(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 525 353**

(51) Int. CI.:

C07D 471/10 (2006.01) ***C07D 487/10*** (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10769728 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2433940**

(54) Título: **Derivado de espiroimidazolona**

(30) Prioridad:

28.04.2009 JP 2009109256

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2014

(73) Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP

(72) Inventor/es:

ESAKI, TORU;
NISHIMURA, YOSHIKAZU;
ISSHIKI, YOSHIAKI;
OKAMOTO, NAOKI;
FURUTA, YOSHIYUKI;
MIZUTANI, AKEMI;
OHTA, MASATERU;
LAI, WAYNE WEN y
KOTAKE, TOMOYA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Derivado de espiroimidazolona

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de espiroimidazolona y al uso de los mismos.

Técnica antecedente

La hormona paratiroidea (PTH) es un regulador importante de la homeostasia del calcio y se considera que sus órganos diana principales son los huesos y los riñones. La hormona paratiroidea humana es un polipéptido que consiste en 84 aminoácidos. Esta hormona se secreta desde la glándula paratiroidea en respuesta a un bajos niveles de calcio en sangre, y actúa sobre los osteoblastos (células constructoras de huesos) de los huesos y en las células epiteliales tubulares de los riñones. Esta hormona interactúa con una molécula receptora situada en la superficie celular denominada receptor PTH-1 o receptor PTH/PTHrP, que se expresa tanto por osteoblastos como por las células epiteliales tubulares.

PTHrP (proteína relacionada con PHT), la causa principal de hipercalcemia humoral en neoplasias (HHM), tiene también funciones normales que incluyen papeles de desarrollo. PTHrP tiene 141 aminoácidos, aunque también existen mutantes que son el resultado de mecanismos alternativos de corte y empalme genético. PTHrP tiene un papel importante en la formación del esqueleto mediante un proceso que también implica la unión al receptor PTH-1 (bibliografía no de patentes a, bibliografía no de patentes 2).

La regulación de las concentraciones de calcio es necesaria para el funcionamiento normal del sistema gastrointestinal, sistema esquelético, sistema nervioso, sistema neuromuscular y sistema cardiovascular. La síntesis y liberación de PTH se controlan principalmente por el nivel de calcio sérico. La síntesis y liberación de PTH se estimulan por bajos niveles de calcio sérico, y la síntesis y la liberación de PTH se suprimen a niveles de calcio sérico elevados. PTH, a su vez, mantiene el nivel de calcio sérico estimulando directa o indirectamente la entrada de calcio en la sangre en tres sitios de intercambio de calcio: intestino, hueso y riñón. PTH contribuye a la absorción intestinal neta de calcio ayudando en la síntesis renal de vitamina D activa. PTH estimula la movilización del calcio desde el hueso hasta el suero estimulando la diferenciación de los osteoclastos que son células resorbedoras de hueso. Esto también media como mínimo tres efectos principales en el riñón /estimulación de resorción tubular de calcio; mejora del aclaramiento del fósforo; y promoción de un aumento en la enzima que completa la síntesis de vitamina D activa). Se considera que PTH ejerce estos efectos principalmente a través de la activación mediada por receptor de la adenilato ciclasa y/o fosfolipasa C.

La perturbación de la homeostasia del calcio puede producir varios trastornos clínicos (por ejemplo, osteopatía grave, anemia, disfunción renal, úlceras, miopatía y neuropatía), y esto habitualmente es el resultado de dolencias que producen una alteración en el nivel de hormona paratiroidea. La hipercalcemia es una dolencia caracterizada por un nivel elevado de calcio sérico. Frecuentemente, está asociada con un hiperparatiroidismo primario en el que se produce una producción excesiva de PTH como resultado de lesiones en la glándula paratiroidea (por ejemplo, adenoma, hiperplasia o carcinoma). La hipercalcemia humoral de en neoplasias (HHM), otro tipo de hipercalcemia, es el síndrome paraneoplásico más habitual. Parece que es resultado, en la mayoría de los casos, de la producción de una determinada hormona proteínica que comparte homología de aminoácidos (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma renal, carcinoma de ovario o carcinoma de vejiga). Estos PTHrP parecen imitar los efectos de PTH en el riñón y el esqueleto en determinado grado, y se considera que interactúan con el receptor PTH en estos tejidos. PTHrP se encuentra habitualmente en bajos niveles en muchos tejidos, entre los que se incluyen queratinocitos, cerebral, glándula pituitaria, glándula paratiroidea, corteza suprarrenal, médula, hígado fetal, células análogas a los osteoblastos y tejidos mamarios de lactación. Para muchos tumores HHM malignos, se observan niveles de PTHrP elevados en el sistema circulatorio, y esto conduce a niveles de calcio elevados asociados con HHM.

Los perfiles farmacológicos de PTH y PTHrP son casi idénticos en la mayoría de sistemas de ensayo in vitro, y los niveles elevados de PTH en sangre (es decir, hiperparatiroidismo primario) o PTHrP (es decir, HHM) tienen efectos comparables sobre la homeostasia del iones inorgánicos (bibliografía no de patentes 6, bibliografía no de patentes 4). Las similitudes entre las actividades biológicas de los dos ligandos se puede explicar por su interacción con el receptor PTH/PTHrP, un receptor común que se expresa intensamente en los huesos y los riñones (bibliografía no de patentes 5).

EL receptor PTH-1 es homólogo, en su estructura primaria, a algunos otros receptores que se unen a hormonas peptídicas, tal como secretina (bibliografía no de patentes 6), calcitonina (bibliografía no de patentes 7) y glucagón (bibliografía no de patentes 8); estos receptor conjuntamente forman una familia diferente denominada familia del receptor B (bibliografía no de patentes 9). En esta familia, el receptor PTH-1 es único porque se une a dos ligandos peptídicos y de esta manera regula dos procesos biológicos independientes. Un subtipo del receptor PTH recientemente identificado denominado receptor PTH-2 se une a PTH pero no a PTHrP (bibliografía no de patentes 10). Este hallazgo implica que las diferencias estructurales entre los ligandos PTH y PTHrP determinan la selectividad

de su interacción con el receptor PTH-2. El receptor PTH-2 se ha detectado por métodos de ARN en el cerebro, páncreas y vasculatura; sin embargo, no se han determinado sus funciones biológicas (bibliografía no de patentes 10). Se considera que la familia de receptores B utilizan un mecanismo molecular común para conectar con su propia hormona peptídica análoga (bibliografía no de patentes 11).

El receptor PTH-1 se une tanto a PTH como a PTHrP y ocasiona no solamente una acumulación del AMPc intracelular y la activación de la adenil ciclasa (AC) sino también la transducción de la señal a fosfolipasa C (PLC), conduciendo de esta forma a la producción de trifosfato de inositol (IP3), diacilglicerol (DAG) y calcio intracelular (iCa^2+) (bibliografía no de patentes 12, bibliografía no de patentes 13).

La osteoporosis es una osteopatía atroz y se observa en una proporción importante de la población de edad avanzada, en mujeres embarazadas e incluso en personas jóvenes. El término "osteoporosis" se refiere a un grupo de trastornos compuestos por varios componentes. La osteoporosis se clasifica clínicamente en el tipo I y el tipo II. La osteoporosis de tipo I se produce principalmente en mujeres de mediana edad y está asociada la pérdida de estrógenos debida a la menopausia, mientras que la osteoporosis de tipo II se asocia con las personas de edad avanzada. Se considera que los pacientes con osteoporosis se benefician de tratamientos novedosos diseñados para estimular la reparación de fracturas, o de los tratamientos diseñados para evitar o reducir las fracturas asociadas con la enfermedad.

La enfermedad se caracteriza por una masa ósea reducida, disminución en la densidad mineral ósea (BMD), disminución en la resistencia del hueso y un mayor riesgo de fractura. Actualmente, no existe una cura eficaz para la osteoporosis, aunque el estrógeno, calcitonina, y etidronato y alendronato, que son bisfosfonatos, se utilizan para tratar la enfermedad con diferentes resultados. Estos agentes actúan disminuyendo la resorción ósea.

PTH(1-34) (teriparatido) ha demostrado buen efecto anabólico e induce un aumento significativo en la densidad mineral ósea y en la resistencia ósea. La administración subcutánea de PTH(1-34) humano aumentó la densidad mineral ósea (BMD) de la columna vertebral en un 8 % en un año y disminuyó los riesgos de fractura de vertebras y fracturas no de vértebras en un 65 % y un 55 % en dos años, respectivamente (bibliografía no de patentes 14). La administración subcutánea de PTH(1-84) humano también aumentó la densidad mineral ósea (BMD) de la columna vertebral en un 6,9 % en 18 meses y disminuyó los riesgos de fractura de vertebras en un 58 % (bibliografía no de patentes 15). En la actualidad se cree que la hormona paratiroidea es uno de los tratamientos más eficaces para la osteoporosis (bibliografía no de patentes 16). De forma importante, hPTH(1-34) debe administrarse de forma pulsada (por ejemplo, inyección subcutánea una vez al día) para conseguir este efecto formador de hueso. Una administración más prolongada de PTH(1-34) como la que se realizaría con un mecanismo de bomba de infusión continua activa las respuestas de resorción ósea mediadas por los osteoclastos mucho más fuertes que las respuestas de formación de hueso mediadas por los osteoblastos, y por tanto, PTH(1-34) ejerce un efecto neto de degradación sobre el hueso.

Aunque se cree que la hormona paratiroidea es uno de los tratamientos más eficaces para la osteoporosis, solamente menos del 1 % de los pacientes con osteoporosis usas teriparatide y la duración promedio de teriparatide es 12 meses (bibliografía no de patentes 16). Teriparatide debe administrarse mediante autoinyección. El hecho es que la dificulta de uso de un dispositivo de tipo bolígrafo para autoadministración es la principal causa del bajo cumplimiento terapéutico de los pacientes que se administran teriparatide. Es evidente que compuestos disponibles de forma no invasiva, preferentemente por vía oral, que tengan un efecto similar a la PHT con eficacia clínica para la osteoporosis similar a la de la hormona paratiroidea podría mejorar considerablemente el cumplimiento terapéutico de pacientes con respecto a la administración, y que los compuestos serían la opción terapéutica más útil para los pacientes con osteoporosis.

Existen muchos agonistas de bajo peso molecular para la familia A de GPCR; sin embargo, solo se han notificado un número limitado de ligandos de bajo peso molecular para la familia GPCR (bibliografía no de patentes 17). Se han notificado agonistas de bajo peso molecular para el receptor GLP-1, el receptor de la calcitonina y el receptor PTH1 que pertenecen a la familia B de GPCR; sin embargo, no existen compuestos utilizados en aplicaciones clínicas para el tratamiento de enfermedades.

[Listado de citas]

[Bibliografía no de patentes]

[Bibliografía no de patentes 1] Karaplis, A. M. et al. Genes y Dev. 8:277-289 (1994)
[Bibliografía no de patentes 2] Lanske, B. et al., Science 273:663-666 (1996)
[Bibliografía no de patentes 3] Broadus, A. E. & Stewart, A. F.; "Parathyroid hormone-related protein: Structure, processing and physiological actions," en Basic and Clinical Concepts, Bilzikian, J. J. et al., eds., Raven Press, Nueva York (1994), pp. 259-294
[Bibliografía no de patentes 4] Kronenberg, H. C. et al., "Parathyroid hormone: Biosynthesis, secretion, chemistry and action," en Handbook of Experimental Pharmacology, Mundy, G. R. & Martin, T. J., eds., Springer-Verlag, Heidelberg (1993), pp. 185-201
[Bibliografía no de patentes 5] Urena, P. et al., Endocrinology 134:451-456 (1994)
[bibliografía no de patentes 6] Ishihara, T. et al. EMBO J. 10:1635-1641 (1991)

[bibliografía no de patentes 7] Lin, H. C. et al., Science 254:1022-1024 (1991)
[bibliografía no de patentes 8] Jelinek, L. J. et al., Science 259:1614-1616 (1993)
[bibliografía no de patentes 9] Kolakowski, L. F., Receptors and Channels 2:1-7 (1994)
[bibliografía no de patentes 10] Usdin, T. et al. J. Biol. Chem. 270:15455-15458 (1995)
[bibliografía no de patentes 11] Bergwitz, C. et al., J. Biol. Chem. 271:26469-26472 (1996)
[bibliografía no de patentes 12] Abou-Samra, A. B et al., Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 89:2732-2736, 1992 [bibliografía no de patentes 13] Bringhurst F. R. et al., Endocrinology 132:2090-2098, 1993 [bibliografía no de patentes 14] Neer RM et al., N. Eng. J. Med. 344:1434-1441,2003
[bibliografía no de patentes 15] Greenspan SL et al., Ann of Intern Med. 146:326-339, 2007 [bibliografía no de patentes 16] Tashjian and Gagel, J. Bone Miner. Res 21:354-365 (2006)
[bibliografía no de patentes 17] Hoare SRJ. et al., Drug Discov. Today 10:417-427 (2005)

Sumario de la invención

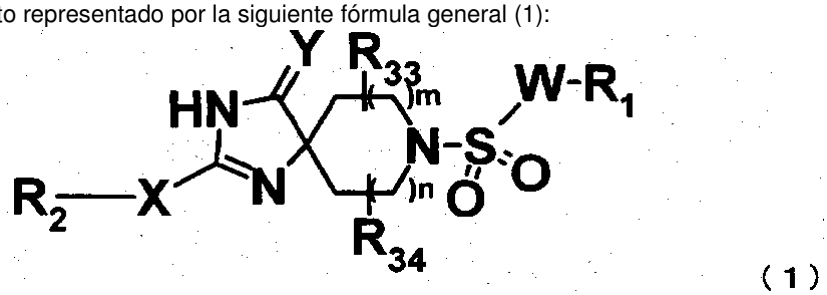
[Problemas a resolver mediante la invención]

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular disponible de forma no invasiva, preferentemente por vía oral, que tiene un efecto análogo al de la hormona paratiroidea que implica anabolismo óseo que puede mejorar de manera importante el cumplimiento terapéutico de pacientes en comparación con un agonista peptídico de la hormona paratiroidea.

[Medios para resolver el problema]

Específicamente, la presente invención incluye.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



(1)

[donde

W se selecciona de:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
6) heteroarileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
8) -NH-, -$NHCH_2$- o -$NHCH_2CH_2$-,
9) cicloalquileno y
10) -(cicloalquileno)-CH_2-;

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) oxialquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
6) -NR_{47}-

donde R_{47} se selecciona entre:

i) un átomo de hidrógeno y
ii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno;

Y se selecciona de:

1) un átomo de oxígeno,
2) un átomo de azufre y
3) $=NRa_7$,

o 4) Y es $-NR_{38}R_{39}$ mostrado en la siguiente fórmula (A):

(A) ;

que puede ser dímero;
R_{37} se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) hidroxi y
3) alcoxi C1-C10;

R_{38} y R_{39} se seleccionan independientemente entre h o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo, o R_{38} y R_{39} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10; m representa un número entero de 0 a 2; n representa un número entero de 0 a 2;
R_1 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_4, R_5 y R_6,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6;

R_3 se selecciona entre:

1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_9$,
3) -NR9R.1Q,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)\ SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$,
8) heteroarilo que tiene opcionalmente alquilo C1-10 y/o alcoxi C1-10 como sustituyente y
9) $-N(R_9)CSR_{11}$;

R_4 se selecciona entre:

1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) nitro,
4) amino,
5) $-NHCOR_{26}$,
6) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C1-C10 y aminocarbonilo,
7) haloalquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10,
9) haloalquilcarbonilo C1-C10,
10) $-COR_{16}$,
11) hidroxialquilo C1-C10 y
12) heteroalquilo C1-C10;

R_5 se selecciona entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10;
R_6 se selecciona entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y haloalquilo C1-C10;
R_7 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino y alquilamino C1-C10,
3) hidroxialquilo C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) heteroalquilo C1-C10,
6) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, alquilamino C1-C10 y alquenilo C2-C10,
7) arilo,
8) heteroarilo,
9) arilalquilo C1-C10,
10) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) - $(CH_2)_LCOR_{16}$ (donde L representa un número entero de 1 a 4),
12) alcoxi C1-C10,
13) alquenilo C2-C10 y
14) -$NR_{40}R_{41}$;

R_{40} y R_{41} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10, o R_{40} y R_{41} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;
R_8 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo;
R_7 y R_8 pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre:

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-C10 que tiene opcionalmente alquilamino C1-C10 como sustituyente,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) -COR_6,
13) –$NR_{19}R_{20}$
14)-SO_2R_{21},
15) alcoxi C1-C10-alquilo-C1-C10 que tiene opcional un grupo o grupos hidroxilo como sustituyente(s) y
16) hidroxialquiloxi C1-C10, donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo está opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C1-C10, y

el heterociclo puede formar además un anillo espero junto con un heterociclo de 4 a 6 miembros, y el heterociclo de 4 a 6 miembros unido contiene opcionalmente O y N como elemento(s) formador(es) del anillo además de los átomos de carbono, y el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo, y el heterociclo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C1-C10;
R_{16} se selecciona entre:

1) un grupo hidroxilo,
2) alcoxi C1-C10,
3) $NR_{17}R_{18}$ y
4) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxicarbonilo C1-C10 y alquilamino C1-C10;

R_{17} se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre arilo, amino, alquilamino C1-C10 alquilcarbonilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
3) heteroarilo y,

4) alcoxi C1-C10;

R_{18} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10;
R_{17} y R_{18} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10;
R_{19} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, hidroxialquilo C1-C10, aminoalquilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y heteroalquilo C1-C10;
R_{20} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10;
R_{19} y R_{20} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;
R_{21} se selecciona entre:

1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo,
2) amino,
3) alquilamino C1-C10 y
4) arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_9 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
6) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 amino, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, donde el cicloalquenilo contiene opcionalmente un grupo carbonilo;

R_{23} se selecciona independientemente de

1) un átomo de halógeno,
2) un grupo hidroxilo,
3) un grupo alquilcarboniloxi C1-C10,
4) -COR^,
5) amino,
6) alquilamino C1-C10,
7) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) ciano;

R_{10} se selecciona entre:

1) hidrógeno y
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo;

R_9 y R_{10} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, SO_2, carbonilo y tiocarbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre R_{24};
R_{24} se selecciona independientemente de:

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un

átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heteroarilo,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) $-COR_6$,
13) $-NR_{19}R_{20}$ y
14) $-SO_2R_{21}$;

R_{11} se selecciona entre:

1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-NR_{17}R_{18}$
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo C1-C10,
vi) aminocarbonilo y
vii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y $-COR_{22}$,

2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y $-COR_{22}$,
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno,
5) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
6) amino,
7) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
8) alquenilo C2-C10;

R_{22} se selecciona entre alcoxi C1-C10, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10;
R_{12} se selecciona entre:

1) alquilo C1-C10,
2) amino y
3) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo;

R_{13} se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10,
3) alquilcarbonilo C1-C10, donde el alquilo está opcionalmente sustituid6 con un grupo o grupos hidroxilo,
4) alcoxicarbonilo C1-C10,
5) aminocarbonilo,
6) alquilaminocarbonilo C1-C10 y
7)carbonilo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_{14} se selecciona entre:

1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10;

R_{13} y R_{14} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;
R_{15} se selecciona entre:

1) alquilo C1-C10 y,
2) -$NR_{35}R_{36}$;

R_{35} se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) un grupo hidroxilo,
iii) alquilcarbonilamino C1-C10,
iv) -COR_{16},
v) amino,
vi) alquilamino C1-C10,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10 y
ix) un heterociclo,
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno,
grupo hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y arilalquilo C1-C10,
6) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10 y
7) alquilcarbonilo C1-C10;

R_{36} se selecciona entre:

1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo;

R_{35} y R_{36} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;
R_{25} se selecciona entre:

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) arilo,
iii) heteroarilo,
iv) un heterociclo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C1-C10,
v) –cor_{16},
vi) -$NR_{13}R_{14}$ y
vii) -SO_2R_{21},
3) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo,
4) hidroxialquilo C1-C10, donde cada grupo hidroxilo puede estar sustituido independientemente con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, arilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
5) -COR_6,
6) -SO2R2-ı ,
7) arilo y
8) ciano;

R_2 se selecciona entre:

1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo

C1-C10, un átomo de halógeno, alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con halógeno,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) $-Si(R_{43})_3$,

5) un heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado independientemente entre:
i) un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) $-CONR_{28}R_{29}$,
viii) $-SO_2R_{21}$,
ix) un átomo de halógeno,
x) cicloalquilcarbonilo condensado opcionalmente con un grupo arilo y
xi) alquenilcarbonilo C2-C10, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 o alcoxi C1-C10,

6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C10 y
iii) alcoxi C1-C10;
8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,
iii) ciano,
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
v) un átomo de halógeno,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo alquenilo C2-C6,
6) $-COR_{30}$
7) alquilcarbonilamino C1-C10,
8) alcoxicarbonilamino C1-C10, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con arilo,
9) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
10) arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C10,
iii) alcoxi C1-C10 y
iv) arilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,
12) $-SO_2R_{43}$,
13) $-SOR_{43}$,

14) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
15) -$Si(R_{43})_3$ y
16) -SF_5;

R_{42} se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con halógeno, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,
3) hidroxicarbonilo,
4) alcoxicarbonilo C1-C10,
5) aminocarbonilo,
6) alquilaminocarbonilo C1-C10,
7) alcoxicarbonilamino C1-C10,
8) amino,
9) un grupo hidroxilo y
10) oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_{43} representa un grupo alquilo C1-C10;
R_{26} es arilo, o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
R_{27} se selecciona entre:

1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,
3) un grupo hidroxilo,
4) amino,
5) alquilamino C1-C10,
6) hidroxicarbonilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y/o arilo, y
8) heteroariloxi;

R_{28} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo;
R_{29} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo;
R_{28} y R_{29} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;
R_{30} se selecciona entre un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10 y -$NR_{31}R_{32}$;
R_{31} y R_{32} se seleccionan independientemente de:

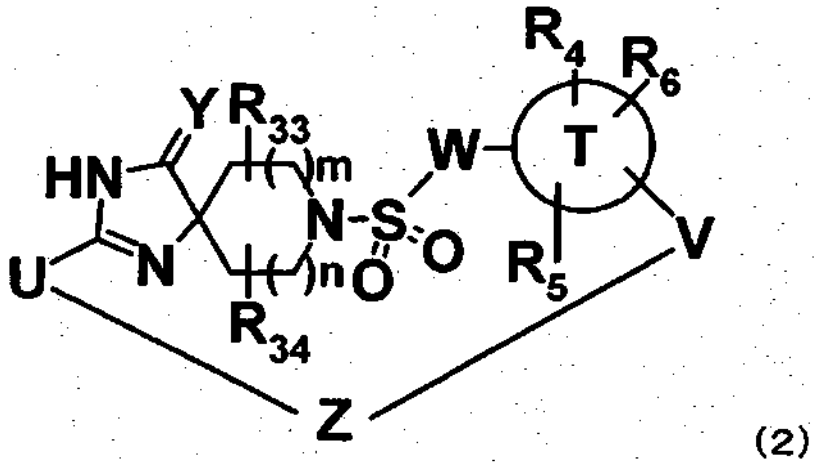
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo y
3) arilo;

R_{31} y R_{32} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10; y R_{33} y R_{34} se seleccionan independientemente de:

1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

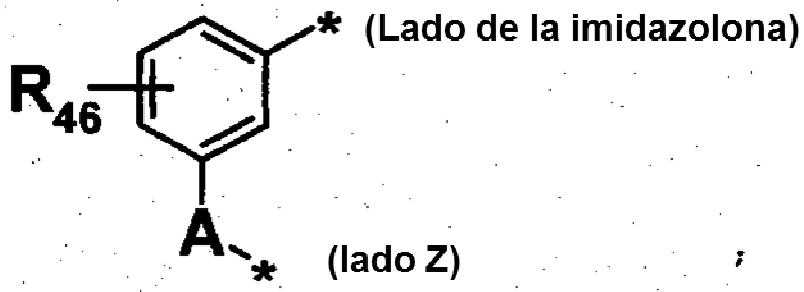
o

un compuesto representado por la siguiente fórmula general (2):

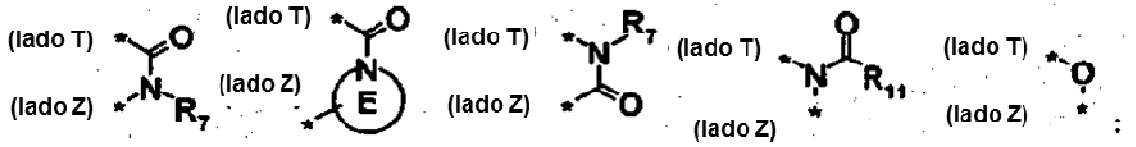


(2)

[donde W, Y, m, n, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{33}, R_{34} y R_{44} son como se han definido para la formula (1); U representa un enlace, alquileno C1-C10 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula:



A se selecciona entre O, NH y CH_2; R_{46} se selecciona entre hidrógeno o R_{44}: T se selecciona entre arilo y heteroarilo; V se selecciona de:



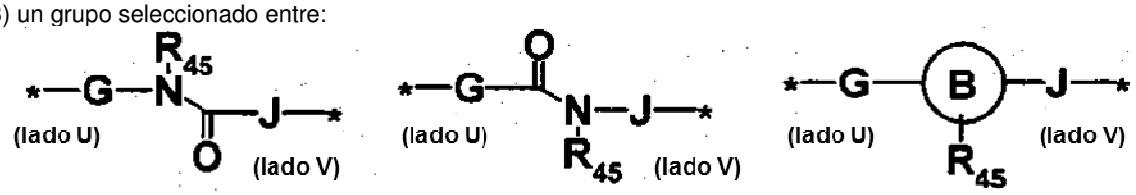
E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre:

1) hidrógeno,
2) un átomo de halógeno,
3) alquilo C1-10 que tiene opcionalmente un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
4) un grupo hidroxilo,
5) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo,
amino y alquilamino C1-C10,
7) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
9) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heterociclilalquilo C1-C10,
11) $-COR_6$,
12) $-NR_{19}R_{20}$ y
13) $-SO_2R21$;

Z es un grupo divalente seleccionado entre:

1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo;

2) alquenileno C1-C10 o heteroalquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo; y
3) un grupo seleccionado entre:



;

G es un grupo divalente seleccionado de:
1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquenileno C2-C10 o heteroalquilenileno C2-C10 opcionalmente con un átomo o átomos de halógeno,

J es un grupo divalente seleccionado entre:
1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquenileno C2-C10 o heteroalquilenileno C2-C10 opcionalmente con un átomo o átomos de halógeno,

B se selecciona entre un heterociclo o heteroarilo; y R_{45} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10], o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[2] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1], donde

W se selecciona de:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o hidroxi,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno,
6) heteroarileno,
7) -NH-, -$NHCH_2$- o -$NHCH_2CH_2$-,
8) cicloalquileno y
9) -(cicloalquileno)-CH_2-;

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10;

R_1 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R_4,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4 y R_5;

R_9 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
5) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
6) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
7) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 amino, 1 a 3 grupos hidroxilo y de 1 a 4 átomos de halógeno, donde el cicloalquenilo contiene opcionalmente un grupo carbonilo;

R_{10} se selecciona entre:
1) hidrógeno y

2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo;

R_9 y R_{10} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, SO_2, carbonilo y tiocarbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre R_{24};

R_{24} se selecciona entre:

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) $-COR_{16}$ y
10) $-NR_{19}R_{20}$;

R_{11} se selecciona entre:

1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-NR_{17}R_{18}$,
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo y,
vi) aminocarbonilo y

2) arilo,
3) arilalquilo C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
7) amino,
8) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
9) alquenilo C2-C10; y

R_{33} y R_{34} son hidrógeno.

donde R_3, R_4, R_5, R_6, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{23} y R_{25} son como se han definido en [1], respectivamente.

[3] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] o [2], donde

W se selecciona de:

1) un enlace simple,
2) alquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) heteroarileno,

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-ttiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

R_1 se selecciona entre:

1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4 y R_5 y
2) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4,

R_3 se selecciona entre:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_e$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$ y,
8) $-N(R_9)CSNH_2$;

R_4 se selecciona entre:
1) halógeno,
2) ciano,
3) amino,
4) alquilo C1-C10,
5) haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10,
7) haloalquilcarbonilo C1-C10,
8) $-COR_{16}$ y
9) heteroalquilo C1-C10;

R_2 se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C10 o haloalquilo C1-C10,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 sustituido con alcoxi C1-C10, donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, ,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) -Si(R_{43}ta
5) un heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre:
i) un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) $-CONR_{28}R_{29}$ y
viii) $-SO_2R_{21}$,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) alquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10, R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,

iii) ciano y
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 o haloalcoxi C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo alquenilo C2-C6,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) alquilo C1-C10 y
ii) arilo,
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})_3$ y
14) $-SF_5$; y

R_{27} se selecciona entre:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,
3) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y arilo y
4) heteroariloxi,

donde R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{42} y R_{43} son como se define en [1] o [2] de los que [3] depende, respectivamente.

[4] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] o [3], donde

W se selecciona de:
1) alquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de flúor,
2) alquenileno C1-C6 y
3) tiofeno,

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C6 y
3) oxialquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-ttiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

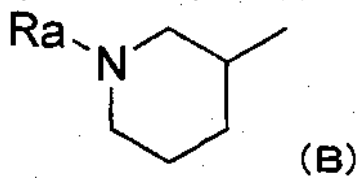
Y representa un átomo de oxígeno;
m representa 1; y
n representa 1.

[5] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] o [4], donde
W se selecciona de:
1) etileno,
2) vinileno y
3) tiofeno,

X representa un enlace simple;
R_3 se selecciona entre:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_9$,
3) $-NR_9R_{10}$>
4) $-N(R_9)-COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$ y
7) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$:

R_2 se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está

opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C6 o alquilo C1-C6,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C6, un átomo de halógeno, alcoxi C1-C6, alquilamino C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C6 o haloalquilo C1-C6,
alquilideno C1-C6, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6, donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi está opcionalmente sustituido con halógeno,
ix) alquinilo C2-C6 y
x) $-Si(R_{43})_3$,
5) Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B):



(B)

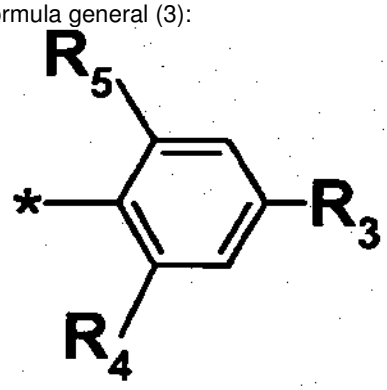
(donde Ra representa un grupo seleccionado de:
i) alquilcarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
ii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6,
iii) alcoxicarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C1-C6,
iv) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o XXC1-C6
alquilo,
v) $-CONR_{28}R_{29}$ y
vi) $-SO_2R_{21}$),

6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C6 y
iii) alcoxi C1-C6
8) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; y

R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,
iii) ciano y
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 o haloalcoxi C1-C6,
4) haloalquilo C1-C6,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C6,
6) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) alquilo C1-C6 y
ii) arilo,

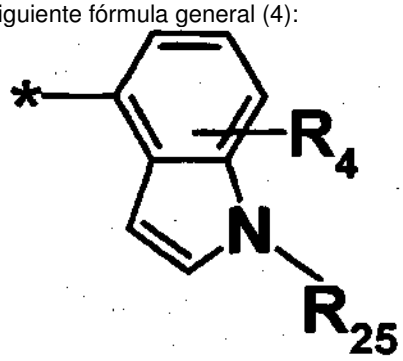
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C6
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})_3$ y
14) $-SF_5$,
donde R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R^{15}, R16, R21, R26, R27, R28, R29, R30, R42 y R43 son como se han definido en [1] a [4] de los que [5] depende, respectivamente.

[6] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3], donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



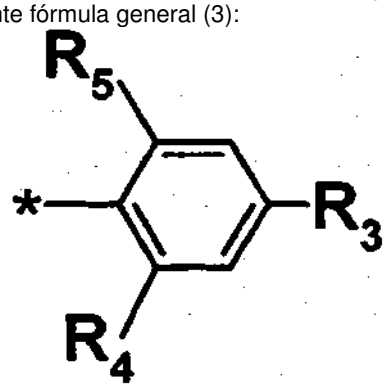
(3)

donde R_3, R_4 y R_5 son como se han definido para R_3, R_4 y R_5 en [3].
[7] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3], donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (4):



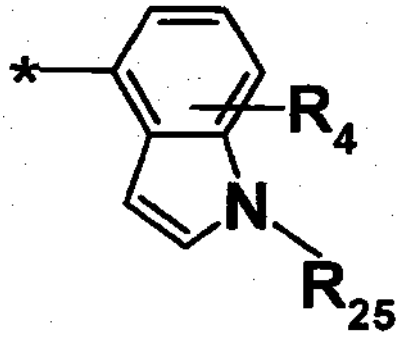
(4)

donde R_4 y R_{25} son como se han definido para R_4 y R_{25} en [3].
[8] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [5], donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



(3)

donde R_3, R_4 y R_5 son como se han definido para R_3, R_4 y R_5 en [5].
[9] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [5], donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (4):

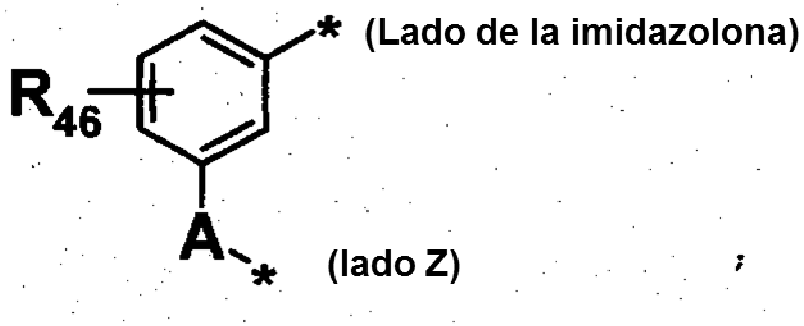


(4)

donde R_4 y R_{25} son como se han definido para R_4 y R_{25} en [5].

[10] Compuestos de los compuestos con números de (1) a (1446) descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables.

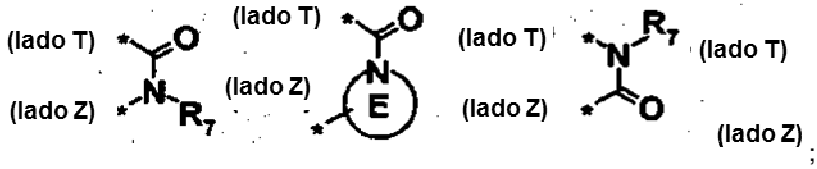
[11] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] o [5], donde U representa alquileno C1-C6 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula:



A es O;

R_{46} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10;

V se selecciona de:



;

E es pirrolidina o pirrolidina opcionalmente sustituida con un grupo o grupos hidroxilo; y

R_7 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10 y,
3) hidroxialquilo C1-C10.

[12] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] o [11] como principio activo.

[13] Un agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral, que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] o [11] como principio activo.

[14] Uso de un compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] a [11] para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento o prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral.

[15] El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con cualquiera de [1] a [11] para su uso en el tratamiento o prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral.

En la descripción de cada reivindicación, un sustituyente no particularmente definido es como se define para el mismo sustituyente en otra reivindicación de la que depende dicha reivindicación.

En la presente memoria descriptiva y reivindicaciones traducidas a idiomas tales como el inglés, la descripción que incluye artículos indefinidos (por ejemplo, "uno" "un" en inglés), artículos definidos (por ejemplo, "el" en inglés) y

similares incluyen los aspectos plurales y singulares salvo que se defina de otra forma. Por ejemplo, "un grupo" en inglés incluye uno o más grupos.

[Efectos ventajosos de la invención]

Los compuestos o sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención tienen un efecto análogo al de la hormona paratiroidea que implica anabolismo óseo que puede mejorar considerablemente el cumplimiento terapéutico de los pacientes, si se compara con los agonistas peptídicos de la hormona paratiroidea.
[Descripción de las realizaciones]

La presente invención se refiere a derivados de espiroimidazolona y al uso de los mismos. Los presentes inventores han sintetizado por primera vez un compuesto representado por la fórmula (1) o (2) anterior o una de sus sales farmacológicamente aceptables y han descubierto que el compuesto o una de sus sales es un compuesto que tiene un efecto análogo al de la hormona paratiroidea (PTH).

En el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo monovalente derivado eliminando un átomo de hidrógeno cualquiera de un hidrocarburo alifático, y cubre un subconjunto de estructuras de grupo hidrocarbilo o hidrocarburo que no contienen un heteroátomo ni un enlace carbono-carbono insaturado, y que contienen átomos de hidrógeno y de carbono en su estructura principal. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen los que tienen estructuras lineales o ramificadas. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (C1-C10; "Cp-Cq" a partir de ahora en el presente documento significa que el grupo tiene de p a q átomos de carbono), más preferentemente un grupo alquilo C1-C6. En particular, preferentemente hay un grupo alquilo C1-C3 en R_{38} y R_{39}, un grupo alquilo C1-C3 en R_3, un grupo alquilo C1-C3 en R_4, un grupo alquilo C1-C3 en R_5, un grupo alquilo C1-C3 en R_6, un grupo alquilo C1-C3 en R_7, un grupo alquilo C1-C3 en R_{40} y R_{41}, un grupo alquilo C1-C3 en R_8, un grupo alquilo C1-C3 en un sustituido de un heterociclo donde R_7 y R_8 están unidos entre sí para formar el heterociclo o un sustituyente de un anillo espiro donde el anillo espiro está formado por el heterociclo, un grupo alquilo C1-C3 en R_{16}, un grupo alquilo C1-C5 en R_{17}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{18}, un grupo alquilo C1-C3 en un sustituido de un heterociclo donde R_{17} y R_{18} están unidos entre sí para formar el heterociclo, un grupo alquilo C1-C3 en R_{19}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{20}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{21}, un grupo alquilo C1-C4 en R_9, un grupo alquilo C1-C3 en R_{23}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{10}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{24}, un grupo alquilo C1-C4 en R_{11}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{12}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{13}, un grupo alquilo C1-C4 en R_{14}, un grupo alquilo C1-C3 en un sustituido de un heterociclo donde R_{13} y R_{14} están unidos entre sí para formar el heterociclo, un grupo alquilo C1-C3 en R_{15}, un grupo alquilo C1-C4 en R_{35}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{36}, un grupo alquilo C1-C4 en R_{25}, un grupo alquilo C1-C13 en R_2, un grupo alquilo C1-C5 en R_{44}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{42}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{43}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{26}, un grupo alquilo C1-C3 en R_{27} y un grupo alquilo C1-C6 en $_{28}$.

Ejemplos específicos de alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2,3-dimetilpropilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 2,3-dimetilhexilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo heptilo y un grupo octilo

En el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo monovalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP2 adyacentes). Dependiendo de la configuración del doble enlace y del sustituyente (si está presente), la geometría del doble enlace puede ser *entgegen* (E) o *zuzammen* (Z) o una configuración cis o trans. Los ejemplos del grupo alquenilo incluyen grupos lineales o ramificados, incluyendo cadenas lineales que incluyen olefinas internas. Los ejemplos preferidos incluyen grupos alquenilo C2-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen grupos alquenilo C2-C6. En particular, es preferentemente un grupo alquenilo C2-C5 en R_7 y un grupo alquenilo C1-C9 en R_2.

Ejemplos específicos de dichos alquenilo incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo (incluyendo cis y trans), un grupo 3-butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo.

En el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo monovalente que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes). Los ejemplos incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados, incluyendo alquilenos internos. Los ejemplos preferidos incluyen grupos alquinilo C2-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen grupos alquinilo C2-C6. En particular, preferentemente hay un grupo alquinilo C2-C9 en R_2.

Ejemplos específicos de alquinilo incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo propargilo, un grupo 3-butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo 3-fenil-2-propinilo, un grupo 3-(2'-fluorofenil)-2-propinilo, un grupo 2-hidroxi-2-propinilo, un grupo 3-(3-fluorofenil)-2-propinilo y un grupo 3-metil-(5-fenil)-4-pentinilo.

El alquenilo o alquinilo puede tener uno o más dobles enlaces o triples enlaces, respectivamente.

En el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado e incluye anillos individuales, anillos condensados, anillos biciclo y anillos espiro. Los ejemplos preferidos incluyen grupos cicloalquilo C2-C10, Ejemplos específicos

del grupo cicloalquilo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo y un grupo biciclo[2.2.l]heptilo.

En el presente documento, "cicloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático cíclico que tiene al menos un doble enlace e incluye anillos individuales, anillos condensados, anillos biciclo y anillos espiro. Los ejemplos preferidos incluyen grupos cicloalquinilo C3-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen grupos alquenilo C3-C6. Preferentemente, hay un cicloalquenilo C3-C5 en R_9. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquenilo incluyen un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclooctenilo y un grupo tetralinilo.

En el presente documento, "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), un átomo de oxígeno (O) o un átomo de azufre (S).

En el presente documento, el "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En el presente documento, el "haloalquilo" representa un grupo en el que, preferentemente, de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 5, de los mismos o diferentes "átomos de halógeno" anteriores están unidos al "alquilo" anterior. El haloalquilo es, preferentemente, haloalquilo C1-C10, más preferentemente haloalquilo C1-C6. En particular, preferentemente hay un haloalquilo C1-C3 en R_4 y haloalquilo C1-C3 en R_{44}.

Los ejemplos específicos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

En el presente documento, el "haloalquenilo" representa un grupo en el que, preferentemente, de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 5, de los mismos o diferentes "átomos de halógeno" anteriores están unidos al "alquenilo" anterior.

En el presente documento, "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "alquilo" anteriormente definido, y es preferentemente alquilcarbonilo C1-C10, más preferentemente alquilcarbonilo C1-C6. En particular, preferentemente hay un grupo alquilcarbonilo C1-C3 en R_{40} y R_{41}, alquilcarbonilo C1-C3 en R_{19}, alquilcarbonilo C1-C3 en R_9, alquilcarbonilo C1-C3 en R_{23}, alquilcarbonilo C1-C3 en R_{12}, alquilcarbonilo C1-C3 en R_{35} y alquilcarbonilo C1-C5 en R_2.

En el presente documento, "alquilcarbonilo Cn-Cm" significa que el alquilo del anterior es un "alquilo Cn-Cm" en términos del número de átomos de carbono. A partir de ahora en el presente documento, lo mismo se aplica a un grupo que contiene "alquilcarbonilo".

Los ejemplos específicos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo 1-propilcarbonilo, un grupo 2-propilcarbonilo y un grupo 2,2-dimetilpropilcarbonilo.

En el presente documento, "haloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "haloalquilo" anteriormente definido, El haloalquilcarbonilo es, preferentemente, haloalquilcarbonilo C1-C10, más preferentemente haloalquilcarbonilo C1-C6. En particular, preferentemente, hay un haloalquilcarbonilo C1-C3 en R_4.

En el presente documento, "cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "cicloalquilo" anteriormente definido.

En el presente documento, "alquenilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "alquenilo" anteriormente definido, y es preferentemente alquenilo C2-C10, más preferentemente alquenilcarbonilo C2-C6. En particular, preferentemente, hay un alquenilcarbonilo C2-C3 en R_2.

En el presente documento, "alquenilcarbonilo Cn-Cm" significa que incluye un alquenilo que tiene "Cn-Cm" átomos de carbono. A partir de ahora en el presente documento, lo mismo se aplica a un grupo que contiene "alquenilcarbonilo".

En el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo oxi al que está unido el "alquilo" anteriormente definido, y es preferentemente un grupo alcoxi C1-C10, más preferentemente un grupo alcoxi C1-C6. En particular, preferentemente hay un grupo alcoxi C1-C3 en R_{37}, un grupo alcoxi C1-C3 en R_3, un grupo alcoxi C1-C3 en R_4, un grupo alcoxi C1-C3 en R_5, un grupo alcoxi C1-C3 en R_7, un grupo alcoxi C1-C3 en un sustituido de un heterociclo donde R_7 y R_8 están unidos entre sí para formar el heterociclo, un grupo alcoxi C1-C4 en R_{16}, un grupo alcoxi C1-C3 en R_{17}, un grupo alcoxi C1-C3 en R_{11}, un grupo alcoxi C1-C4 en R_2 y un grupo alcoxi C1-C4 en R_{27}. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo sec-butoxi un grupo t-butoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexoloxi, un grupo 2-hexoloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil- 2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un

grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etill-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi, un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi, y un grupo 1-metil-ciclopropilmetoxi.

En el presente documento, "alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo oxi al que está unido el "alquilcarbonilo" anteriormente definido, y es preferentemente un grupo alquilcarboniloxi C1-C10, más preferentemente un grupo alquilcarboniloxi C1-C6. En particular, preferentemente hay un grupo alquilcarboniloxi C1-C3 en R_{23},

En el presente documento, "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "alcoxi" anteriormente definido, El alcoxicarbonilo es, preferentemente, alcoxicarbonilo C1-C10, más preferentemente alcoxicarbonilo C1-C6. Preferentemente, hay un alcoxicarbonilo C1-C3 en R_4, alcoxicarbonilo C1-C3 en R_{16}, alcoxicarbonilo C1-C4 en R_{19}, alcoxicarbonilo C1-C4 en R_9, alcoxicarbonilo C1-C3 en R_{23}, alcoxicarbonilo C1-C3 en R_{11}, alcoxicarbonilo C1-C4 en R_{13}, alcoxicarbonilo C1-C3 en R_2 y alcoxicarbonilo C1-C5 en R_{42}. Los ejemplos incluyen $-CO_2tBu$ (t-butoxicarbonilo) y $-CO_2Me$ (metoxicarbonilo).

En el presente documento, "alcoxicarbonilo Cn-Cm" significa que el alquilo del alcoxi anterior es un "alquilo Cn-Cm" en términos del número de átomos de carbono. A partir de ahora en el presente documento, lo mismo se aplica a un grupo que contiene "alcoxicarbonilo".

En el presente documento, "heteroalquilo" se refiere a un grupo que contiene de 1 a 5 heteroátomos en la estructura principal del "alquilo" anteriormente definido y es preferentemente heteroalquilo C1-C10, más preferentemente heteroalquilo C1-C6. En particular, preferentemente hay un heteroalquilo C1-C5
en R_9, heteroalquilo C1-C5 en R_{11} y heteroalquilo C1-C6 en R_{25}. Los ejemplos incluyen $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(Me)OCH_3$ y $-CH_2CH_2NMe_2$.

En el presente documento, "heteroalquenilo" se refiere a un grupo que contiene preferentemente de 1 a 5 heteroátomos en la estructura principal del "alquenilo" anteriormente definido.

En el presente documento, "alquileno" se refiere a un grupo divalente que tienen una estructura principal representada por $-(CH_2)_n-$(preferentemente n = 1 a 10), y puede incluir una cadena ramificada. Los ejemplos específicos incluyen alquileno C1-C5 (n = 1 a 5). Los ejemplos más específicos incluyen un grupo metileno, un grupo dimetileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno y un grupo pentametileno. En particular, preferentemente hay un alquileno C2-C5 en W, alquileno C1-C9 en X, alquileno C1-C10 en U, alquileno C1-C10 en Z y alquileno C1-C5 en G.

En el presente documento, "alquilideno" se refiere a un grupo divalente producido al eliminar dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono de un anillo, cuyas valencias libres forman parte de un doble enlace. La geometría del doble enlace puede ser *entgegen* (E) o *zuzammen* (Z) o una configuración cis o trans. Los ejemplos del alquilideno incluyen grupos lineales o ramificados. Los ejemplos preferidos incluyen alquilideno C1-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen alquilideno C3-C6. En particular, preferentemente, hay un alquilideno C1-C4 en R_2. Los ejemplos específicos incluyen metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$) y propilideno ($=CHCH_2CH_3$)

En el presente documento, "alquenileno" se refiere a un grupo divalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP2 adyacentes). Dependiendo de la configuración del doble enlace y del sustituyente (si está presente), la geometría del doble enlace puede ser *entgegen* (E) o *zuzammen* (Z) o una configuración cis o trans. Los ejemplos del alquenileno incluyen grupos lineales o ramificados. Los ejemplos preferidos incluyen alquilideno C2-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen alquenileno C2-C6. Los ejemplos específicos incluyen un grupo vinileno, un grupo 1-propenileno, un grupo 1-butenileno y un grupo 1-pentenileno. En particular, preferentemente hay un alquenileno C2-C5 en W, alquenileno C2-C9 el procedimiento en X, alquenileno C2-C10 en Z y alquenileno C2-C5 en G.

En el presente documento, "alquinileno" se refiere a un grupo divalente que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes). Los ejemplos incluyen alquinilenos lineales o ramificados. Los ejemplos preferidos incluyen alquinileno C2-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen alquinileno C2-C6. En particular, preferentemente hay un alquinileno C2-C5 en W y alquinileno C2-C9 en X.

En el presente documento, "cicloalquenileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente cíclico saturado e incluye anillos individuales, anillos biciclo y anillos espiro. Los ejemplos preferidos incluyen alquinileno C3-C10, Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo incluyen un grupo ciclopropileno, un grupo ciclobutileno, un grupo ciclopentileno, un grupo ciclohexileno, un grupo cicloheptileno, un grupo ciclooctileno y un grupo biciclo[2.2.l]heptileno.

En el presente documento, "oxialquileno" se refiere a un grupo C1-C10 divalente en el que un extremo del alquileno anteriormente definido es un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen $-CH_2O-$ $-C(Me)_2O-$, $-CH_2CH_2O-$ $-CH_2CH(Me)O-$ y $-CH_2C(Me)_2O-$. En X, el oxialquileno está preferentemente unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-ttiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno. En particular, preferentemente hay un oxialquileno C1-C5 en X.

En el presente documento, "heteroalquileno" se refiere a un grupo divalente, preferentemente C1-C10, que contiene

de 1 a 5 heteroátomos en la estructura principal de "alquileno" anteriormente definida, y puede incluir una cadena ramificada. Los ejemplos incluyen $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH(Me)OCH_2-$, $-CH_2CH_2NHCH_2-$ y $-CH_2CH_2N(Me)CH_2-$. En particular, preferentemente hay un heteroalquileno C2-C5 en W, heteroalquileno C1-C8 en Z y heteroalquileno C1-C4 en G.

En el presente documento, "heteroalquenileno" se refiere a un grupo divalente, preferentemente C1-C10, que contiene de 1 a 5 heteroátomos en la estructura principal de "alquenileno" anteriormente definida, y puede incluir una cadena ramificada. En particular, Preferentemente hay un heteroalquenileno C2-C8 en Z.

En el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático monovalente, y puede estar parcialmente saturado siempre que sea aromático. Los ejemplos preferidos incluyen arilo C6-C10. Ejemplos específicos del arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo (por ejemplo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo) y un grupo tetrahidronaftilo.

En el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un grupo monovalente de anillo aromático que contienen preferentemente de 1 a 5 heteroátomos en los átomos que constituyen el anillo, y puede estar parcialmente saturado. El átomo o átomos de carbono saturado se pueden oxidar para formar carbonilo. El anillo puede ser un anillo individual o ser dos anillos condensados (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico obtenido por condensación de un anillo de benceno o con un anillo de heteroarilo monocíclico). El número de átomos de carbono que constituyen el anillo es preferentemente de 1 a 10 (heteroarilo C1-C10).

Ejemplos específicos del heteroarilo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo cinolinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo indolizinilo y un grupo imidazopiridilo.

En el presente documento, "arileno" se refiere a un grupo divalente derivado eliminando además un átomo de hidrógeno del "arilo" anteriormente definido. Los ejemplos preferidos incluyen arileno C6-C10. Los ejemplos específicos incluyen un grupo 1,3-fenileno y un grupo 1,4-fenileno.

En el presente documento, "heteroarileno" se refiere a un grupo divalente derivado eliminando además un átomo de hidrógeno del "heteroarilo" anteriormente definido. Los ejemplos específicos incluyen un grupo 2,5-tiofenediilo y un grupo 2,6-piridinodiilo.

En el presente documento, "heterociclo" se refiere a un cicloalquilo C1-10 no aromático, donde el cicloalquilo es un grupo monovalente que contiene preferentemente de 1 a 5 heteroátomos en los átomos que constituyen el anillo, el cicloalquilo puede tener un doble enlace en el anillo, el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo, los heteroátomos pueden formar un grupo oxo, y el cicloalquilo puede incluir dos anillos condensados. Los ejemplos específicos del heterociclo incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazolidona, un grupo 1,4-benzodioxanilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo 1,3-tiazolidinilo, un grupo hidantoilo, un grupo benzoxazolinonilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo 2,4-(1H,3H)quinazolinadionilo, un grupo indolinilo, un grupo oxindolilo, un grupo 1,3-benzoxolilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo dihidrotiazolilo, un grupo oxetanilo, un grupo 2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptanilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo imidazolidonilo, un grupo pirazolidonilo, un grupo oxazolidonilo, un grupo succinimidilo, un grupo 2-azetidinoilo, un grupo 2-oxopiperazinilo, un grupo 3,5-dioxomorfolinilo, un grupo 2-oxomorpholinilo, un grupo 2,5-dehidrouracinilo, un grupo 2-pirrolidonilo, un grupo 2-piperidonilo, un grupo 4-piperidonilo, un grupo 3-isoxazolidona, un grupo 1,1,3-trioxo[1,2,5]tiadiazolidinona, un grupo 1,1-dioxo-$1X^6$-tiomorfolino y un grupo imidazolidina-2,4-diona. En estos grupos, el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo, y los heteroátomos pueden tener un grupo oxo.

En el presente documento, "carbonilo heterocíclico" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "heterociclo" anteriormente definido.

En el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino al que están unidos uno o dos de los grupos "alquilo" anteriormente definidos. Los ejemplos preferidos incluyen monoalquilamino C1-C10 y dialquilamino C1-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen monoalquilamino C1-C6 y dialquilamino C1-C6. Dos grupos alquilo del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes. En particular, Preferentemente, hay un monoalquilamino o dialquilamino C1-C3 en R_7, monoalquilamino o dialquilamino C1-C3 en un sustituyente de un heterociclo donde R_7 y R_8 están unidos entre sí para formar el heterociclo, monoalquilamino C1- C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{16}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{17}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{21}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{23}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{24}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{11}, monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{12}, monoalquilamino C1-C3 o

dialquilamino C1-C3 en R_{14} y monoalquilamino C1-C3 o dialquilamino C1-C3 en R_{35}. El "alquilo" del alquilamino puede tener el "arilo" anteriormente definido como sustituyente o sustituyente(s). Los ejemplos de alquilamino incluyen $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$ y $-NHCH_2Ph$.

En el presente documento, "amino" se refiere a un grupo monovalente que tiene dos átomos de hidrógeno o un átomo de nitrógeno (un grupo representado por $-NH_2$).

En el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" anteriormente definido está sustituido con el "arilo" anteriormente definido. Los ejemplos preferidos de arilalquilo incluyen arilo C6-C10 y alquil C1-C10 arilo. En particular, preferentemente, hay un aril C6-C10 alquilo C1-C3 en R_{21}, aril C6-C10 alquilo C1-C3 en R_{35} y aril C6-C10 alquilo C1-C3 en R_{25}. Los ejemplos específicos incluyen un grupo bencilo, un grupo fenetilo y un grupo 3-fenil-1-propilo.

En el presente documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" anteriormente definido está sustituido con el "heterociclo" anteriormente definido. Los ejemplos específicos incluyen un grupo morfolin-4-il-metilo, un grupo 2-(morfolin- 4-il)etilo, un grupo 4-hidroxi-piperidin-1-il-metilo, un grupo 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etilo, un grupo 4-metil-piperazin-1-il-metilo y un grupo 2-(4-metil-piperazin-1-il-)etilo.

En el presente documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" anteriormente definido está sustituido preferentemente por de 1 a 4 grupos hidroxilo, y es preferentemente un grupo hidroxialquilo C1-C10, más preferentemente un grupo hidroxialquilo C1- C6. En particular, preferentemente hay un grupo hidroxialquilo C1-C4 en R_{25}. Los ejemplos específicos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 2,3-dihidroxipropilo.

En el presente documento, "alquilcarbonilamino" se refiere a un grupo amino al que están unidos uno o dos de los grupos "alquilcarbonilo" anteriormente definidos. Los ejemplos preferidos incluyen monoalquilcarbonilo C1-C10 y dialquilaminocarbonilo C1-C10, y los ejemplos más preferidos incluyen monoalquilcarbonilo C1-C6 y dialquilaminocarbonilo C1-C6. Dos grupos alquilo del dialquilcarbonilamino pueden ser iguales o diferentes. En particular, Preferentemente, hay un alquilcarbonilamino C1-C3 en R_{17}, alquilcarbonilamino C1-C3 en R_{24} y alquilcarbonilamino C1-C3 en R_{35}. Los ejemplos incluyen CH_3CONH-.

En el presente documento, "alcoxicarbonilamino" se refiere a un grupo amino al que están unidos uno o dos de los grupos "alcoxicarbonilo" anteriormente definidos. Los ejemplos preferidos incluyen monoalcoxicarbonilamino C1-C10 y dialcoxicarbonilamino C1-C10, Dos grupos alcoxi del dialalcoxicarbonilamino pueden ser iguales o diferentes. En particular, preferentemente, hay un monoalcoxicarbonilamino C1-C4 en R_{42} o un dialcoxicarbonilamino en R_{42}.

En el presente documento, "alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "alquilamino" anteriormente definido, y es preferentemente alquilaminocarbonilo C1-C10, más preferentemente alquilaminocarbonilo C1-C6. En particular, preferentemente, hay un alquilaminocarbonilo C1-C3 en R_{13}. Los ejemplos incluyen CH_3NHCO-.

En el presente documento, "alquilaminocarbonilo Cn-Cm" significa que el alquilo del anterior es un "alquilo Cn-Cm" en términos del número de átomos de carbono. A partir de ahora en el presente documento, lo mismo se aplica a un grupo que contiene "alquilaminocarbonilo".

En el presente documento, "arilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "arilo" anteriormente definido.

En el presente documento, "ariloxi" se refiere a un grupo oxi al que está unido el "arilo" anteriormente definido,

En el presente documento, "ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "ariloxi" anteriormente definido.

En el presente documento, "heteroariloxi" se refiere a un grupo oxi al que está unido el "heteroarilo" anteriormente definido.

En el presente documento, "heteroarilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "heteroarilo" anteriormente definido.

En el presente documento, "hidroxicarbonilo" se refiere a $-CO_2H$ (carboxilo).

En el presente documento, "aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo al que está unido el "amino" anteriormente definido.

En el presente documento, "hidroxialquilamino" se refiere a un grupo amino al que están unidos uno o dos de los grupos "hidroxialquilo" anteriormente definidos. Los ejemplos incluyen mono(hidroxialquil)amino y

di(hidroxialquil)amino. Dos grupos hidroxialquilo del di(hidroxialquil)amino pueden ser iguales o diferentes. En el presente documento, "-$NHCH_2$- o -$NHCH_2CH_2$-" en W están preferentemente unidos a través del átomo de nitrógeno con el grupo sulfonilo de la fórmula (1).

En el presente documento, "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" anteriormente definido está sustituido con el "hidroxialquilamino" anteriormente definido.

En el presente documento, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" anteriormente definido está sustituido con el "alcoxi" anteriormente definido. y es preferentemente alcoxi C1-C10 alquilo-C1-C10, más preferentemente alcoxi C1-C6 alquilo-C1-C6. En particular, es preferentemente un alcoxi C1-C3 alquilo C1-C3 en un sustituyente de un heterociclo donde R_7 y R_8 están unidos entre sí para formar el heterociclo.

En el presente documento, "hidroxialquiloxi" se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno del "alcoxi" anteriormente definido está sustituido con un grupo hidroxilo, y es preferentemente hidroxialquiloxi C1-C10, más preferentemente hidroxialquiloxi C1-C6.

En el presente documento, "tiocarbonilo" se refiere a un grupo representado por C=S.

En el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo tio al que está unido el "alquilo" anteriormente definido, y es preferentemente un grupo alquiltio C1-C10, más preferentemente un grupo alquiltio C1-C6.

En el presente documento, "B opcionalmente sustituido con A" denota que cualquier átomo o átomos de hidrógeno en B se pueden sustituir por cualquier número de A.

En la presente invención, el número de sustituyentes no está limitado, salvo que se indique otra cosa. Por ejemplo, el número de sustituyentes puede ser de 1 a 7, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1.

En el presente documento, "efecto análogo a PTH) se refiere a la actividad de aumentar el CAMP intracelular (CAMP: monofosfato de adenosina cíclico) por acción sobre el receptor de PTH o acción sobre la ruta de transducción de la señal a través del receptor PTH.

En el presente documento, "*" en una fórmula química denota la posición de un enlace.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, tanto en forma libre como en forma de sales farmacológicamente aceptables, están incluidos en la presente invención. Los ejemplos de dichas "sales" incluyen sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos, sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas o sales de aminoácidos básicos.

Los ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos. Los ejemplos preferidos de sales de ácidos orgánicos incluyen acetatos, succinatos, fumaratos, maleatos, tartratos, citratos, lactatos, estearatos, benzoatos, metanosulfonatos y p-toluenosulfonatos.

Los ejemplos preferidos de sales de bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales sódicas y sales potásicas, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de aluminio y sales de amonio. Los ejemplos preferidos de sales de bases orgánicas incluyen sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos preferidos de sales de aminoácidos ácidos incluyen aspartatos y glutamatos. Los ejemplos preferidos de sales de aminoácidos básicos incluyen sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

Los compuestos de la presente invención pueden también absorber humedad, tienen agua adsorbida o constituyen hidratos cuando se dejan al aire. Dichos hidratos también están incluidos entre las sales de la presente invención.

Además, los compuestos I de la presente invención pueden absorber algunos disolventes más para constituir solvatos. Dichas sales también están abarcadas en la presente invención como sales de los compuestos de fórmula (1) o (2).

En el presente documento, una fórmula estructural de un compuesto puede representar un determinado isómero por motivos de comodidad. Sin embargo, los compuestos de la presente invención incluyen todos los isómeros tales como los isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, así como mezclas de dichos isómeros que se producen debido a las estructuras de los compuestos, sin quedar limitado a las fórmulas descritas por motivos de comodidad, y puede ser uno cualquier de los isómeros o una de sus mezclas. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico en la molécula y pueden estar presentes como formas ópticamente activas y racematos, pero la presente invención no se limita a ninguno de estos, e incluye los dos tipos.

La presente invención incluye todos los radioisótopos de los compuestos representados por la fórmula (1) o (2). En los

isótopos de los compuestos de la presente invención, al menos un átomo está sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) pero que tiene un número másico (suma del número de protones y del número de neutrones) diferente. Los ejemplos de isótopos incluidos en los compuestos de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, incluyendo 2H, 3H, 13C, 14C, 15 N, 170, 180, 31P, 32P, 35S, 18F y 36Cl, respectivamente. En particular, los radioisótopos que se desintegran emitiendo radioactividad tales como ^{3}H y ^{14}C son útiles en ensayos de distribución en los tejidos corporales para sustancias farmacéuticas o compuestos. Los isótopos estables no se desintegran, tienen una abundancia casi equivalente y no emiten radioactividad, y por tanto se pueden utilizar con seguridad. Los isótopos de los compuestos de la presente invención se pueden convertir de acuerdo con métodos convencionales sustituyendo un reactivo que contienen un isótopo correspondiente por un reactivo utilizado para síntesis.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden presentar polimorfismo cristalino, pero no están particularmente limitados a ninguno de estos, pero pueden estar en una cualquiera de estas formas cristalinas o existir como mezcla de dos o más formas cristalinas.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen sus profármacos. Los profármacos son derivados de los compuestos de la presente invención que tienen grupos que se pueden descomponer de forma química o metabólica y se vuelven a convertir en los compuestos originales después de su administración in vivo para que muestren su eficacia original, incluyendo complejos no formados con enlaces covalentes, y sales.

Los compuestos representados por la anterior fórmula (1) o (2) de acuerdo con la presente invención son preferentemente de la siguiente forma.

W se selecciona preferentemente de:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
6) heteroarileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
8) -NH-, $-NHCH_2-$ o $-NHCH_2CH_2-$,
9) cicloalquileno y
10) -(cicloalquileno)-CH_2-.

Más preferentemente, el W anterior se selecciona de:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o hidroxi,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno,
6) heteroarileno,
7) -NH-, $-NHCH_2-$ o $-NHCH_2CH_2-$,
8) cicloalquileno y
9) -(cicloalquileno)-CH_2-.

Aún más preferentemente, el W anterior se selecciona de:
1) un enlace simple,
2) alquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) heteroarileno.

Especialmente preferente, el W anterior se selecciona de:
1) alquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de flúor,
2) alquenileno C1-C6 y
3) tiofeno.

De forma más especialmente preferente, el W anterior se selecciona de:
1) etileno,
2) vinileno y
3) tiofeno.

El X anterior se selecciona preferentemente entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) oxialquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
6) $-NR_{47}-$
donde R_{47} se selecciona entre:

i) un átomo de hidrógeno y
ii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

Más preferentemente, el X anterior se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10.

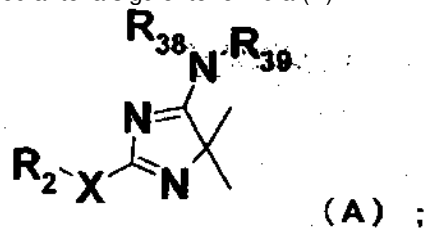
Aún más preferentemente, el X anterior se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-ttiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

Especialmente preferente, el X anterior se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C6 y
3) oxialquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-ttiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

De forma más especialmente preferente, el X anterior es un enlace simple.

El Y anterior se selecciona preferentemente de:

1) un átomo de oxígeno,
2) un átomo de azufre y
3) $=NR_{37}$,
o 4) Y es $-NR_{38}R_{39}$ representado mediante la siguiente fórmula (A):



(A) ;

y puede formar tautómeros;
R_{37} se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) hidroxi y
3) alcoxi C1-C10; y

R_{38} y R_{39} se seleccionan independientemente entre h o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo, o R_{38} y R_{39} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

Más preferentemente, el Y anterior es un átomo de oxígeno.

El m anterior es preferiblemente un número entero entre 0 y 2, más preferiblemente 1.

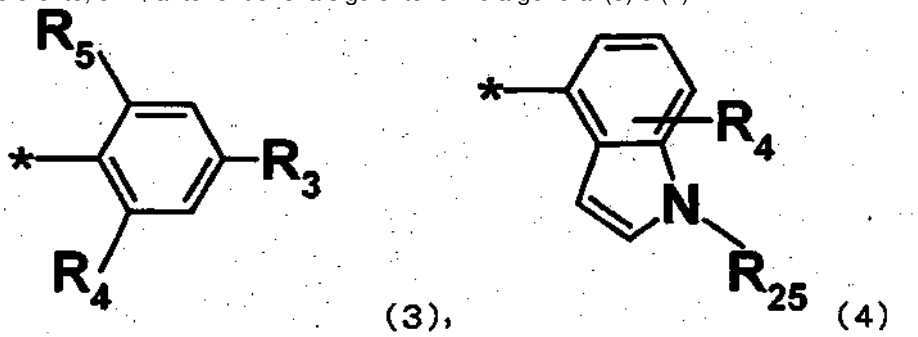
El n anterior es preferiblemente un número entero entre 0 y 2, más preferiblemente 1.

El R_1 anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_4, R_5 y R_6,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6.

Más preferentemente, el R_1 anterior se selecciona de:
1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R_4,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4 y R_5.

Aún más preferentemente, el R_1 anterior se selecciona de:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4 y R_5 y
2) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4.

Especialmente preferente, el R_1 anterior tiene la siguiente fórmula general (3) o (4).



El R_3 anterior se selecciona preferentemente de:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_e$,
3) $-NReR_{16}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-COR_6$ y -NR-^R-^,
8) heteroarilo que tiene opcionalmente alquilo C1-10 y/o alcoxi C1-10 como sustituyente(s) y
9) $-N(R_9)CSR_{11}$.

Más preferentemente, el R_3 anterior se selecciona de:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_e$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$ y,
8) $-N(R_9)CSNH_2$.

Aún más preferentemente, el R_3 anterior se selecciona de:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_9$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$ y
7) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$.

El R_4 anterior se selecciona preferentemente de:
1) halógeno,
2) ciano,

3) nitro,
4) amino,
5) -NHCOR$_{26}$,
6) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C1-C10 y aminocarbonilo,
7) haloalquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10,
9) haloalquilcarbonilo C1-C10,
10) -COR$_{16}$,
11) hidroxialquilo C1-C10 y
12) heteroalquilo C1-C10.

Más preferentemente, el R$_4$ anterior se selecciona de:
1) halógeno,
2) ciano,
3) amino,
4) alquilo C1-C10,
5) haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10,
7) haloalquilcarbonilo C1-C10,
8) -COR$_{16}$ y
9) heteroalquilo C1-C10.

El R$_5$ anterior se selecciona preferentemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10.

El R$_6$ anterior se selecciona preferentemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y haloalquilo C1-C10.

El R$_7$ anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino y alquilamino C1-C10,
3) hidroxialquilo C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) heteroalquilo C1-C10,
6) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, alquilamino C1-C10 y alquenilo C2-C10,
7) arilo,
8) heteroarilo,
9) arilalquilo C1-C10,
10) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) - $(CH_2)_L COR_{16}$ (donde L representa un número entero de 1 a 4),
12) alcoxi C1-C10,
13) alquenilo C2-C10 y
14) -$NR_{40}R_{41}$; y

R_{40} y R_{41} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10, o R_{40} y R_{41} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

El R_8 anterior se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo.

El R_7 anterior y R_8 pueden estar unidos, para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre:

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-C10 que tiene opcionalmente alquilamino C1-C10 como sustituyente(s),
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo

hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) -COR-J6,
13) $–NR_{10}R_{20}$,
14)-SO_2R_{21},
15) alcoxi C1-C10-alquilo-C1-C10 que tiene opcional un grupo o grupos hidroxilo como sustituyente(s) y
16) hidroxialquiloxi C1-C10, donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C1-C10, y

el heterociclo puede formar además un anillo espero junto con un heterociclo de 4 a 6 miembros, y el heterociclo de 4 a 6 miembros unido contiene opcionalmente O y N como elemento(s) formador(es) del anillo además de los átomos de carbono, y el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo, y el heterociclo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C1-C10.

El R_{16} anterior se selecciona preferentemente de:
1) un grupo hidroxilo,
2) alcoxi C1-C10,
3) $NR_{17}R_{18}$ y
4) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxicarbonilo C1-C10 o alquilamino C1-C10.

El R_{17} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre arilo, amino, alquilamino C1-C10 alquilaminocarbonilo C1-C10 y un grupo hidroxilo,
3) heteroarilo y,
4) alcoxi C1-C10.

El R_{18} anterior se selecciona preferentemente entre hidrógeno, alquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10.

Los R_{17} y R_{18} anteriores se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10.

El R_{19} anterior se selecciona preferentemente entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, hidroxialquilo C1-C10, aminoalquilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y heteroalquilo C1-C10.

El R_{20} anterior se selecciona preferentemente entre hidrógeno y alquilo C1-C10.

Los R_{19} y R_{20} anteriores se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;

El R_{21} anterior se selecciona preferentemente de:
1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo,
2) amino,
3) alquilamino C1-C10 y
4) arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

El R_9 anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
6) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino

C1-C10 amino, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, donde el cicloalquenilo puede contener un grupo carbonilo.

Más preferentemente, el R_9 anterior se selecciona de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
5) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
6) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
7) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 amino, 1 a 3 grupos hidroxilo y de 1 a 4 átomos de halógeno, donde el cicloalquenilo puede contener un grupo carbonilo.

El R_{23} anterior se selecciona preferentemente de:
1) un átomo de halógeno,
2) un grupo hidroxilo,
3) un grupo alquilcarboniloxi C1-C10,
4) $-COR_{16}$,
5) amino,
6) alquilamino C1-C10,
7) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) ciano.

El R_{10} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo.

R_9 y R_{10} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, SO_2, carbonilo y tiocarbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre R_{24}.

El R_{24} anterior se selecciona preferentemente de:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heteroarilo,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) $-COR_{16}$,
13) $-NR_{19}R_{20}$ y
14) $-SO_2R_{21}$.

Más preferentemente, el R_{24} anterior se selecciona de:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,

7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) $-COR_{16}$ y
10) $-NR_{19}R_{20}$.

El R_{11} anterior se selecciona preferentemente de:
1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $–NR_{17}R_{18}$
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo C1-C10,
vi) aminocarbonilo y
vii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y $-COR_{22}$,
2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1- C10, amino, alquilamino C1-C10 y $-COR_{22}$,
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno,
5) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
6) amino,
7) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
8) alquenilo C2-C10.

Más preferentemente, el R_{11} anterior se selecciona de:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-NR_{17}R_{18}$,
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo y,
vi) aminocarbonilo y
2) arilo,
3) arilalquilo C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
7) amino,
8) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
9) alquenilo C2-C10.

El R_{22} anterior se selecciona preferentemente entre alcoxi C1-C10, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10.

El R_{12} anterior se selecciona preferentemente de:
1) alquilo C1-C10,
2) amino y
3) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo.

El R_{13} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10,
3) alquilcarbonilo C1-C10, donde el alquilo está opcionalmente sustituid6 con un grupo o grupos hidroxilo,
4) alcoxicarbonilo C1-C10,
5) aminocarbonilo,
6) alquilaminocarbonilo C1-C10 y
7) carbonilo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

El R_{14} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10.

Además, R_{13} and R_{14} puede estar unido para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene elementos o grupos adicionales seleccionados independientemente entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

El R_{15} anterior se selecciona preferentemente de:
1) alquilo C1-C10 y,
2) $-NR_{35}R_{36}$.

El R_{35} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) un grupo hidroxilo,
iii) alquilcarbonilamino C1-C10,
iv) $-COR_{16}$,
v) amino,
vi) alquilamino C1-C10,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10 y
ix) un heterociclo,
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y arilalquilo C1-C10,
6) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10 y
7) alquilcarbonilo C1-C10.

El R_{36} anterior se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo.

Los R_{35} y R_{36} anteriores se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno.

El R_{25} anterior se selecciona preferentemente de:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) arilo,
iii) heteroarilo,
iv) un heterociclo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C1-C10,
v) $-COR_{16}$,
vi) $-NR_{13}R_{14}$ y
vii) $-SO_2R_{21}$,
3) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo,
4) hidroxialquilo C1-C10, donde cada grupo hidroxilo puede estar sustituido independientemente con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, arilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
5) -COR-**j**6,
6) $-SO_2R_{21}$,
7) arilo y
8) ciano.

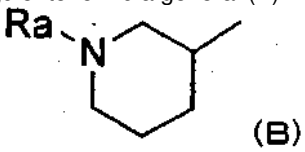
El R_2 anterior se selecciona preferentemente de:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,

3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno, alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con halógeno,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) -Si(R_{43}ta
5) un heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado independientemente entre:
i) un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) -$CONR_{28}R_{29}$,
viii) -SO_2R_{21},
ix) un átomo de halógeno,
x) cicloalquilcarbonilo condensado opcionalmente con un grupo arilo y
xi) alquenilcarbonilo C2-C10, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con arilo, donde el arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 o alcoxi C1-C10,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C10 y
iii) alcoxi C1-C10;
8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre amino,
9) -$S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

Más preferentemente, el R_2 anterior se selecciona de:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C10 o haloalquilo C1-C10,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 sustituido con alcoxi C1-C10, donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) -Si(R_{43}ta
5) un heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre:

i) un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) $-CONR_{28}R_{29}$ y
viii) $-SO_2R_{21}$,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) alquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

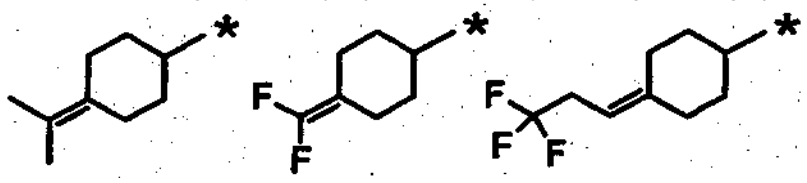
Aún más preferentemente, el R_2 anterior se selecciona de:
1) alquilo C1-C13 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C13 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C13 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C6 o alquilo C1-C6,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C6, un átomo de halógeno, C1-C6
alcoxi, alquilamino C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C6 o haloalquilo C1-C6,
alquilideno C1-C6, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6, donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi está opcionalmente sustituido con halógeno,
ix) alquinilo C2-C6 y
x) $-Si(R_{43}ta$
5) Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (B):



(B)

(donde Ra representa un grupo seleccionado de:
i) alquilcarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
ii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6,
iii) alcoxicarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C1-C6,
iv) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o alquilo C1-C6,
v) $-CONR_{28}R_{29}$ y
vi) $-SO_2R_{21}$),
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C6 y
iii) alcoxi C1-C6
8) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Cuando el R_2 anterior es un cicloalquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, y el sustituyente es alquilideno (donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno)", los ejemplos de R_2 incluyen los siguientes grupos.



R_{44} se selecciona preferentemente de:

1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
   i) un grupo hidroxilo,
   ii) $-OR_{26}$,
   iii) ciano,
   iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
   v) un átomo de halógeno,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos alquenilo C2-C6,
6) $-COR_{30}$,
7) alquilcarbonilamino C1-C10,
8) alcoxicarbonilamino C1-C10, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con arilo,
9) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
10) arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente seleccionados entre:
   i) un átomo de halógeno,
   ii) alquilo C1-C10,
   iii) alcoxi C1-C10 y
   iv) arilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,
12) $-SO_2R_{43}$,
13) $-SOR_{43}$,
14) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
15) $-Si(R_{43})_3$ y
16) $-SF_5$.

Más preferentemente, R_{44} se selecciona entre:

1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
   i) un grupo hidroxilo,
   ii) $-OR_{26}$,
   iii) ciano y
   iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 o alcoxi C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos alquenilo C2-C6,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
   i) alquilo C1-C10 y
   ii) arilo,
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})_3$ y
14) $-SF_5$.

Aún más preferentemente, R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,
iii) ciano y
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 o haloalcoxi C1-C6,
4) haloalquilo C1-C6,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C6,
6) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) alquilo C1-C6 y
ii) arilo,
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C6
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})_3$ y
14) $-SF_5$.

R_{42} se selecciona preferentemente de:
1) hidrógeno,
2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con halógeno, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,
3) hidroxicarbonilo,
4) alcoxicarbonilo C1-C10,
5) aminocarbonilo,
6) alquilaminocarbonilo C1-C10,
7) alcoxicarbonilamino C1-C10,
8) amino,
9) un grupo hidroxilo y
10) oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10.

R_{43} representa preferentemente un grupo alquilo C1-C10;

R_{26} es preferentemente arilo, o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

R_{27} se selecciona preferentemente de:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,
3) un grupo hidroxilo,
4) amino,
5) alquilamino C1-C10,
6) hidroxicarbonilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y/o arilo, y
8) heteroariloxi.

Más preferentemente, R_{27} se selecciona entre:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,
3) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y arilo y
4) heteroariloxi.

El R_{28} anterior se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo.

El R_{29} anterior se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo.

Los R_{28} y R_{29} anteriores se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;

El R_{30} anterior se selecciona preferentemente entre un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10 y $-NR_{31}R_{32}$.

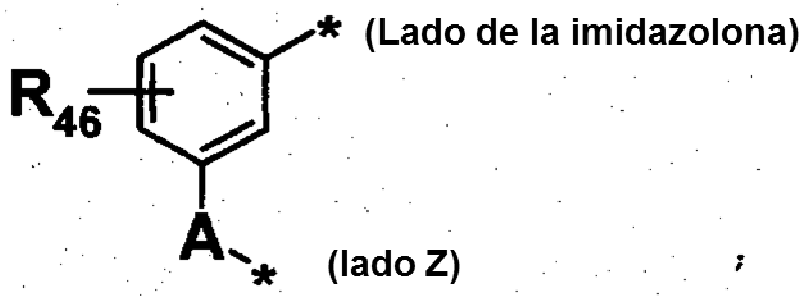
Preferentemente, los R_{31} and R_{32} anteriores se seleccionan independientemente entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo y
3) arilo.

Los R_{31} y R_{32} anteriores se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10.

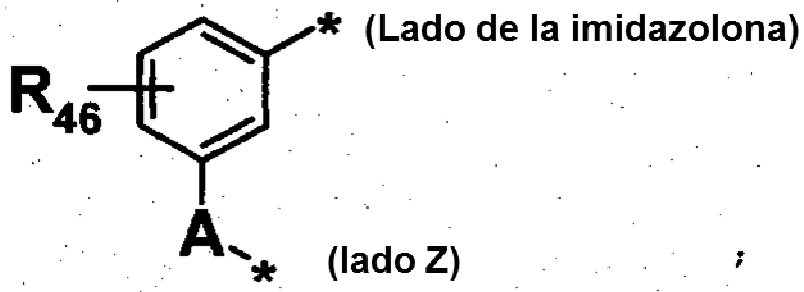
Preferentemente, los R_{33} and R_{34} anteriores se seleccionan independientemente entre:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10.

Más preferentemente, los R_{33} y R_{34} anteriores son hidrógeno.

En la fórmula (2) anterior, U representa preferentemente un enlace, alquileno C1-C10 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula.



Más preferentemente, U es alquileno C1-C6 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula.

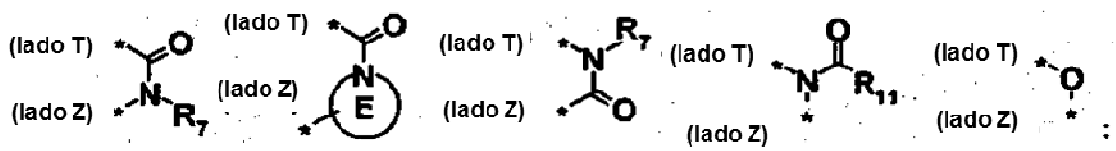


A se selecciona preferentemente entre O, NH y CH_2 y es más preferentemente O.

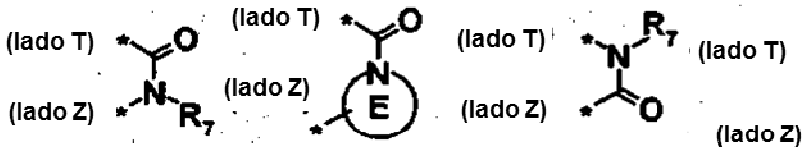
R_{46} se selecciona preferentemente entre hidrógeno o R_{44}, más preferentemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10, y aún más preferentemente seleccionado entre alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10.

T se selecciona preferentemente entre arilo y heteroarilo;

V se selecciona preferentemente de:



Más preferentemente, V se selecciona de:



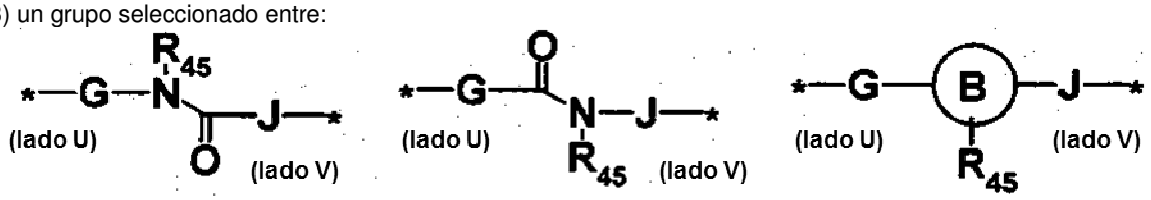
E es preferentemente un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos elementos o grupos adicionales seleccionados entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre:

1) hidrógeno,
2) un átomo de halógeno,
3) alquilo C1-10 que tiene opcionalmente un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
4) un grupo hidroxilo,
5) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
9) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heterociclilalquilo C1-C10,
11) $-COR_{16}$,
12) $-NR_{19}R_{20}$ y
13) $-SO_2R21$.

Más preferentemente, E es pirrolidina o pirrolidina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo.

Z es preferentemente un grupo divalente seleccionado entre:

1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo;
2) alquenileno C1-C10 o heteroalquenileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo; y
3) un grupo seleccionado entre:



G es preferentemente un grupo divalente seleccionado entre:

1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

J es preferentemente un grupo divalente seleccionado entre:

1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

B se selecciona preferentemente entre un heterociclo o heteroarilo;

R_{45} se selecciona preferentemente entre hidrógeno o alquilo C1-C10.

R_7 se selecciona preferentemente de:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino y alquilamino C1-C10,
3) hidroxialquilo C1-C10,
4) heteroalquilo C1-C10,
5) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, alquilamino C1-C10 y alquenilo C2-C10,
6) arilo,
7) heteroarilo,

8) arilalquilo C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) - $(CH_2)_L COR_{16}$ (donde L representa un número entero de 1 a 4),
11) alcoxi C1-C10,
12) alquenilo C2-C10 y
13) $-NR_4qR_{41}$.

Más preferentemente, R_7 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10 y,
3) hidroxialquilo C1-C10.

Los ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

(1) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(2) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(3) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(4) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(5) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(6) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(7) 2-bencil-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(8) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(10) 2-bifenil-2-il-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(11) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(12) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(13) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(14) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(15) 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(16) 2-terc-butil-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(17) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(18) terc-butil éster del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(19) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(20) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(21) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(22) 2-(1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-8-(3-clorobencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(23) 2-(1R,2R,4S)-bicido[2.2.1]hept-2-il-8-(3-clorobencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(24) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(25) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(26) 2-(4-terc-butil-ciclohexil)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(27) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(28) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(29) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-fenetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(30) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-ciclohexil-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(31) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(32) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metanosulfonil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(33) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(34) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-naftalen-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(35) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(36) 2-terc-butil-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(37) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(38) terc-butil éster del ácido
3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(39)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(40) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(41) 2-(1-bencenosulfonil-piperidin-3-il)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(42) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-fenilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(43) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(1-fenilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(44) 8-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(45) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(46) 8-(butano-1-sulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(47) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(48) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(quinolina-8-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(49) 8-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(50) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(51) éster metílico del ácido 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzoico;
(52) 2-ciclohexil-8-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(53) 8-(benzo[b]tiiofeno-3-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(54) 8-(benzo[b]tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(55) 8-(5-cloro-tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(56) 2-ciclohexil-8-(tiiofeno-2-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(57) 2-ciclohexil-8-(naftalene-1-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(58) 2-ciclohexil-8-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(59) 2-ciclohexil-8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(60) 2-ciclohexil-8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(61) 2-ciclohexil-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(62) éster metílico del ácido
3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-tiiofeno-2-carboxílico;
(63) éster metílico del ácido
5-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-4-metil-tiiofeno-2-carboxílico;
(64) 2-ciclohexil-8-(2,5-dimetil-tiiofeno-3-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(65) 8-(5-bromo-tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(66) 8-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(67) 8-(naftaleno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(68) 8-(benzo[b]tiiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(69) 8-(5-bromo-tiiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(70) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.6]undec-1-en-4-ona;
(71) 7-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,7-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(72) 7-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,7-triaza-espiro[4.4]non-1-en-4-ona;
(73) 4-{2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(74) 4-[2-(2-terc-butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(75) 3,N,N-trimetil-4-(2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(76) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(77) 4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(78) 4-{2-[2-(2,6-difluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(79) 4-{2-[2-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(80) 4-{2-[2-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(81) 4-{2-[2-(3-cloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(82)
4-{2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(83) 4-[2-(2-bencil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(84) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(85)
4-{2-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(86) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(87) 4-(2-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(88) 4-{2-[2-(2,3-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(89)
4-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(90)
4-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(91) 4-{2-[2-(3-bromo-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(92)
4-{2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(93)
4-{2-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(94)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(95) 4-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(96)
4-{2-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(97) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(6-metil-piridin-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(98) 4-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(99)

3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(100)
4-{2-[2-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(101) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-fenetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(102)
4-{2-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(103) 4-[2-(2-ciclohexilmetil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(104)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(105)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(106)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(107)
4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(108) 4-{2-[2-(2-ciclohexil-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(109) 4-{2-[2-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(110)
4-{2-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(111)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(112)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(113) 4-{2-[2-(2,3-dimetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(114)
4-{2-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(115) 4-{2-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(116) 4-{2-[2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(117) 4-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(118) 4-{2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(119) 4-{2-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(120) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(5-metil-pirazin-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(121) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-tiazol-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(122)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(123)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(124) 4-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(125) 4-{2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(126) 4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(127) 4-{2-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(128) 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(129) 4-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(130)
4-{2-[2-(3-isopropoximetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(131)
4-{2-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(133) 4-{2-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-,
trimetil-benzamida;
(134) 4-{2-[2-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;

(135)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(136)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(137) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(138)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(l-trifluorometil-ciclopentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(139)
4-{2-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(140) 3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(l
,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(141) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-((E)-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(142) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-((E)-stiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(143) 4-[2-(2-benzotiazol-6-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(144)
4-{2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(145) N-{3-metil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(146) N-(4-{2-[2-(2,3-dimetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(147) N-(4-{2-[2-(2,3-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(148)
N-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(149)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(150)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(151)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(152)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(153)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(154)
8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(155)
8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(156) 8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(157)
2-(3-cloro-fenil)-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(158)
2-(4-cloro-fenil)-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(159)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(160)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(161)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(162) terc-butil éster del ácido
{4-[2-(2-terc-butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-carbámico;

(163) terc-butil éster del ácido
(4-{2-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-bencil)-carbámico;
(164) terc-butil éster del ácido
(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-bencil)-carbámico;
(165) terc-butil éster del ácido
(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-carbámico;
(166) 8-[2-(3-amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(167) N-14-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(168)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(169)
4-(2-{2-[3-(2,2-difluoro-etoximetil)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(170)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(171)
4-(2-{2-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(172) 4-[2-(2-bifenil-3-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(173) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(174) éster metílico del ácido
3-{8-[2-(4-dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il}-benzoico;
(175)
4-(2-{2-[1-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-metil-etil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(176)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(177) amida del ácido 2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico (3-etil-fenil)-amida;
(178) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(179) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(180) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(3-metoxi-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(181) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metoxi-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(182) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(183) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(184) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(185) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(3-fluoro-2-trifluorometilfenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(186) 2-ciclohexil-8-((E)-2-o-tolil-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(187) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(188)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(189) ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indole-1-carboxílico, dimetilamida;
(190) N-{2-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(191) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(192)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(193)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;
(194)
3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometilfenil}-1,1-dimetil-urea;
(195) {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(196) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenil}-2-hidroxi-acetamida;
(197) éster metílico del ácido
{3-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-4-metil-fenil}-carbámico;
(198) 1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenil}-3-(2-hidroxi-etil)-urea;
(199)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[5-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(200)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(201)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilamino}-N,N-dimetil-acetamida;
(202) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-3-fluoro-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(203)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(204) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetilfenil}-acetamida;
(205) terc-butil éster del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-bencil}-carbámico
(206)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(207)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{2-metil-4-[(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(208)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-dimetilami-no-etil)-acetamida;
(209) 3-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzonitrilo;
(210)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(211) 8-{(E)-2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-trifluorometil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(212)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(213)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(214)
N-(2-hidroxi-etil)-3,N-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-benzamida;
(215)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(216) 8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5] dec-1-en-4-ona;
(217)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
(218)
3-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(219)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;
(220)
8-{(E)-2-[4-((R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(221)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(222)
8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(223)
8-((E)-2-{4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-azetidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(224)
N-(4-hidroxi-butil)-3-metil-4-((E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;

(225)
N-metil-N-(4-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(226)
8-[(E)-2-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(227)
8-[(E)-2-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(228)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida;
(229)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
(230)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(231)
3,N,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(232) N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(233)
3-fluoro-N,N-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(234)
8-{(E)-2-[2,5-dicloro-4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(235) 8-{(E)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(236)
N-metil-N-(2-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(237)
N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(238)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(239)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(240)
2-cicloheptil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(241)
2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-8-{(E)-2-[l-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(242)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(243)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(244)
2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(245)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(246) 8-{(E)-2-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(247) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(248) 2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona,
(249)

2-(2,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(250)
2-(4-cloro-fenil)-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(251) 2-ciclohexil-8-[(E)-4-(1H-indol-4-il)-but-3-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(252) 2-ciclohexil-8-[(E)-5-(1H-indol-4-il)-pent-4-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(253)
2-ciclohexil-8-{(E)-3-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-prop-2-eno-1-sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(254)
8-{(E)-2-[3-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(255)
8-{(E)-2-[5-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(256)
8-{(E)-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(257)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(258)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(259)
N-(4-{(E)-2-[2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(260)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-acetamida;
(261) 2-ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(262) 2-ciclohexil-8-[5-(1H-indol-4-il)-pentano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(263) 2-ciclohexil-8-[4-(1H-indol-4-il)-butano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(264)
N-metil-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(265)
N-metil-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(266)
8-{2-[3-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(267)
8-{2-[5-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(268)
8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(269) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(270)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-tnfluorometil-fenilamino}-N,N-dimetil-acetamida;
(271) {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(272) terc-butil éster del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-tnfluorometil-bencil}-carbámico;
(273)
3-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-1,1-dimetil-urea;
(274) éster metílico del ácido
3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-4-metil-fenil}-carbámico;
(275) 2-ciclohexil-8-{2-[5-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(276) N-{2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(277) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(278)
1-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-3-(2-hidroxi-etil)-ur

ea;
(279)
2-ciclohexil-8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(280) 2-ciclohexil-8-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(281)
2-ciclohexil-8-(2-{2-metil-4-[(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(282)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
(283)
2-ciclohexil-8-{2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(284)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(285) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(286)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-trifluorometilfenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(287)
N-(4-hidroxi-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(288)
8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(289) 8-{2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(290)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
(291)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benze-nesulfonamida;
(292)
3-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(293)
3-fluoro-N,N-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(294)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;
(295)
8-{2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(296)
8-{2-[4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(297) 8-{2-[4-((R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(298)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(299)
N-metil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(300)
2-hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(301)
1-metil-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(302) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-acetamida;
(303) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(304) 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-

4-ona;
(305) 8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(306) 8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(307)
8-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(308) 8-[2-(1-metil-1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(309)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(310) dimetilamida del ácido
4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-indole-1-carboxílico;
(311) 8-[3-(1H-indol-4-il)-propano-1-sulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(312) 2-ciclohexil-8-[2-(1-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(313) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(314) 8-[2-(4-amino-2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(315) 2-ciclohexil-8-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(316) 2-ciclohexil-8-(3-m-tolil-propano-1-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(317) 2-ciclohexil-8-[3-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(318) 2-ciclohexil-8-[3-(2-hidroxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(319) 8-(2-benzo[b]tiofen-3-il-etanosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(320) 2-ciclohexil-8-(2-isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(321)
2-ciclohexil-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(322)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(323) 2-ciclohexil-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(324) 4-[3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-propil]-N,N-dimetil-benzamida;
(325)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(326)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(327)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(328) 8-[3-(3-amino-fenil)-propano-1-sulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(329)
N,N-dimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;
(330) N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;
(331)
3,N,N-trimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;
(332) N-{4-[5-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-tiofen-2-il]-3-metil-fenil}-acetamida;
(333) 4-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3, N,N-trimetil-benzamida;
(334) 3-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-4, N,N-trimetil-benzamida;
(335) dimetilamida del ácido
2-metil-3'-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico;
(336) dimetilamida del ácido
2-metil-4'-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico;
(337)
3,N,N-trimetil-4-{6-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-pirid-in-2-il}-benzamida;
(338) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(339) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(340) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(341) 8-{5-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-tiiofeno-2-sulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(342)
N-(4-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

(343) 2-ciclohexil-8-((E)-2-tiazol-2-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(344) 2-ciclohexil-8-((E)-2-ciclopentil-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(345) 2-ciclohexil-8-(2-tiazol-2-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(346) 2-ciclohexil-8-[3-(4-metoxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(347) N-bencil-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzamida;
(348) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[3-(morfoline-4-carbonil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(349) 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-N-metil-N-fenil-benzamida;
(350) N-bencil-3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-benzamida;
(351) 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
(352)
8-{2-[4-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(353)
N-[(R)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
(354)
8-{2-[2-metil-4-((S)-2-trifluorometil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(355) 8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona
(356)
8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(357)
8-(2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(358)
8-(2-{2-metil-4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(359)
8-{2-[2-metil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(360) dimetilamida del ácido
4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-ben-zoil)-piperazina-1-sulfónico;
(361) 8-{2-[2-metil-4-(4-piridin-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(362)
8-[2-(4-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazina-1-carbonil}-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-trifluor-ometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(363)
8-(2-{2-metil-4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(364) 8-{2-[2-metil-4-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(365) 8-{2-[4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(366)
8-(2-{4-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(367) amida del ácido
(S)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(368)
8-{2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(369) amida del ácido
(R)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(370) 8-{2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(371)
8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(372)
8-{2-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-e

spiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(373) 8-{2-[4-(4-terc-butil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(374) 8-(2-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluor-ometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(375) 8-(2-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(376) 8-{2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(377) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(378) 8-{2-[4-(3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(379) 8-{2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(380) 8-{2-[2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(381) 8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(382) dimetilamida del ácido 4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-ben-zoil)-piperazina-1-carboxílico;
(383) 3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(384) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(385) 8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(386) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-tri-fluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(387) 8-{(E)-2-[4-((3R,4R)-3-dimetilamino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(388) 8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(389) N-(3-hidroxi-propil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(390) N-(2-dimetilamino-etil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(391) N-(3-dimetilamino-propil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(392) N-carbamoilmetil-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(393) 3,5,N-trimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(394) 8-{(E)-2-[4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(395) dimetilamida del ácido 4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazina-1-carboxílico;

(396) amida del ácido 4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazina-1-carboxílico;
(397) 8-((E)-2-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(398) 8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(399) 8-{(E)-2-[4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(400) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(401) 8-{(E)-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(402) 8-{(E)-2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(403) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(404) 8-{(E)-2-[4-((R)-3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(405) 8-{(E)-2-[4-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(406) 8-{(E)-2-[4-((3S,4S)-3-hidroxi-4-isopropilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(407) 8-((E)-2-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(408) 8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(409) 2,N,N-trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(410) 2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(411) 8-{2-[2-metil-3-(morfoline-4-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(412) 4,N,N-trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(413) N-(2-hidroxi-etil)-4,N-dimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(414) 8-{2-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(415) 4,N-dimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(416) 8-(2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(417) 8-{2-[2-metil-4-(tiazolidina-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(418) 2-fluoro-5,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(419) 8-{2-[5-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(420)
N-bencil-2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-1H-indol-3-il}-acetamida;
(421) 2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-metil-benzamida;
(422) 3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida;
(423) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(424) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(425) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(4-cloro-benzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(426) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3-metoxibenzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(428)
2-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(429) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(430)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalene-2-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(431)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(432)
2-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(433)
2-{1-[2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetil]-piperidin-3-il}-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(434)
2-{1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetil]-piperidin-3-il}-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(435)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(436) 2-[1-(4-benciloxi-butiril)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(437) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(4-fenil-butiril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(438)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(439)
2-[1-(2-tert-butoxi-acetil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(441)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-{1-[(E)-(3-fenil-acriloil)]-piperidin-3-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(442) 2-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-3-il]-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(444) 8-{2-[2-metil-4-(3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(445) clorhidrato de
8-{2-[4-(3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(446) 8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona, clorhidrato;
(447)
8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(448) éster metílico del ácido
4-[4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butírico;
(449)
8-((E)-2-{4-[4-(4-dimetilamino-butiril)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(450)
2-metoxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(451)
2-hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(452) ácido
[(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-metil-amino]-acético;
(453) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetilbutil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(454) terc-butilamida del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico ;
(455) fenetilamida del ácido

3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(456) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(piperidina-1-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(457)
3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(458) 1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(459) 1-{3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-2-metil-fenil}-3-metil-urea;
(460) 2-metoxi-etil éster del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(461) éster bencílico del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(462) éster isobutílico del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(463) éster metílico del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(464) éster bencílico del ácido
3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(465) 2,2-dimetil-propil éster de ácido
3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico; .
(466) 2-dimetilamino-etil éster del ácido
metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico;
(467) éster metílico del ácido
metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico;
(468) éster metílico del ácido
metil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico;
(469) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-4-tiona;
(470)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(471)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(472)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(474)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea;
(475)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(metil-tiazol-2-il-amino)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(476) éster metílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético;
(477)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(morfoline-4-carbonil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(478) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(479) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-7-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(480)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(3,4-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(481) N-(2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-acetamida;
(482) N-(1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-acetamida;
(483) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1-tiazol-2-ilmetil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(484) amida del ácido
3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-propano-1-sulfónico;
(485) {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;
(486) éster isobutílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-carbámico;
(487)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1H-indol-5-il}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(488) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-metil-1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(489) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-2-hidroxi-acetamida;

(490)
3-(2-{4-[(E)-2-(2-cidohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vmil]-fenil}-etil)-1,1-dimetil-urea;
(491)
8-[(E)-2-(4-amino-2,6-bis-trifluorometil-fenil)-etenosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(492) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-trifluorometil-1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(493) éster metílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilami-no}-acético;
(494)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(495)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(496)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(497)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(498)
N-(2-acetilamino-etil)-2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilamino}-acetamida;
(499)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(500) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(501)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-trifluorometil-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(502)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(1,1-dioxo-1X^6-tiomorfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(503)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida;
(504)
3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(505)
1-metil-3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(506)
N-(3-isopropoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(507)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(508)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(509)
N-(3-etoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(510)
N-(3-etil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(511)
5,5-dimetil-3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(512)
N-(3-metoximetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(513)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(514)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;

(515)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(516)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(517)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-N-metil-acetamida;
(518)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-imidazolidina-2,4-diona;
(519)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(520)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(521)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-pirrolidina-2,5-diona;
(522)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-acetamida;
(523)
N-(3,5-difluoro-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(524)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(525) terc-butil éster del ácido
[(S)-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-carbámico;
(526)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(527)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(528)
8-((E)-2-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(529)
2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenilamino)-acetamida;
(530)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida;
(531)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(532)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-urea;
(533)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea;
(534)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-metanosulfonamida;
(535)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(536) 3-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazolidina-2.4-diona;
(537)

3-{4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometilfenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(538) 4-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-morfolina-3.5-diona;
(539)
3-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazoli-dine-2,4-diona;
(540)
5,5-dimetil-3-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(541) 8-{(E)-2-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(542)
N-(2-metoxi-etil)-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(543)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
(544)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(545)
N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(546)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-metil-acetamida;
(547) ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(548)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(549)
8-((E)-2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(550)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(551)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(552) N'-acetil-hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(553) 8-[(E)-2-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(554)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-imidazolidina-2,4-diona;
(555)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(556)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(557)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-pirrolidina-2,5-diona;
(558)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-acetamida;
(559)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-N-metil-acetamida;
(560)

3-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(561)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(562)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(563)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(564)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(565) 3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-1,1-dimetil-urea;
(566) éster metílico del ácido
(2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-carbámico;
(567) 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencilamida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;
(568)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N',N'-dimetil-sulfamida;
(569)
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil}-(3-dimetilamino-propil)-carbámico; terc-butil éster del ácido
(570)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida;
(571)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-diisopro-pilamino-etil)-acetamida;
(572)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-azetidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(573)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(574)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetilfenil}-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida;
(575)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(576) N-(3-etoximetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil
ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-spiro-[4-5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(577)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(578) terc-butil éster del ácido
4-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico;
(579)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(580)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-oxo-isoxazolidin-2-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(581)
3-(2,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(582)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(583)
3-(2,6-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(584)
N-(2,6-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-

acetamida;
(585) 8-[(E)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(586) 8-((E)-2-{4-[(1H-imidazol-2-il)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(587)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-dihidro-pirimidina-2,4-diona;
(588)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(5-oxo-pirazolidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(589)
5-tert-butoximetil-3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(590)
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonilamino)-acetamida;
(591)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida;
(592)
N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(593)
8-[(E)-2-(4-metanosulfonil-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(594)
N-acetil-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(595)
N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(596)
N-(1-bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(597)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(598)
8-{(E)-2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(599)
N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(600)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-difluoro-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(601)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(602)
4-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(603)
N-isopropil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(604)
4-[acetil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-amino]-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(605)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-urea;
(606)
8-((E)-2-{4-[(R)-2-(isopropilamino-metil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(607)
N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-

sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(608)
2-dimetilamino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(609)
N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
(610)
N-[(R)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil]-acetamida;
(611)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-dimetilaminometil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(612)
N-cianometil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(613)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida;
(614)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(615)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(616)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;
(617)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(618)
3-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona
(619) 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(620)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(621)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(622)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(623)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(624)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(625)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(626) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(627)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(628) ácido 3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-benzoico;
(629) trimetilhidrazida del ácido 3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(630)
8-{(E)-2-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-4,6-dimetil-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(631)

3-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(632)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida;
(633) 2-ciclohexil-8-((E)-2-quinolin-8-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(634) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(635)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(636) 3-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(637) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(638)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(639) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(640) terc-butil éster del ácido
(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-3,5-dimetil-fenil)-[1,1,1-$^{2}H_{3}$]metil-carbámico;
(641)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(642)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(643) 8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(644)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-tri-fluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(645) 2-ciclohexil-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(646) 4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-1H-indole-3-carbonitrilo;
(647) dimetilamida del ácido
7-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-indole-1-carboxílico;
(648) 2-ciclohexil-8-(2-quinolin-5-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(649) 2-ciclohexil-8-{2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(650) 2-ciclohexil-8-[2-(1-isopropil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(651) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(652) N-{3-ciano-4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(653) 8-(2-isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(654) 8-(2-quinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(655)
N-(3-metoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(656)
8-{2-[4-(3,3-dimetil-1,1,4-trioxo-1X®-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(657) 8-{2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(658) éster isobutílico del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-carbámico;
(659) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-2-hidroxi-acetamida;
(660)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenilamino}-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida;
(661) éster isobutílico del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-carbámico;
(662) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-benzamida;
(663) 2-ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(664)
N-(2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencenosulfonilamino}-etil)-acetamida;
(665)
N-(2-dimetilamino-etil)-2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida;
(666)
8-{2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-tria

za-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(667)
N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(668) 8-[2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(669) terc-butil éster del ácido
(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-carbámico;
(670)
8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(671)
8-[2-(5,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(672) éster metílico del ácido
(2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-etil)-carbámico;
(673) terc-butil éster del
ácido{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-metil-carbámico;
(674)
8-(2-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(675)
2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonilamino)-acetamida;
(676)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(677)
3-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(678)
N-ciclopentil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(679)
1-(2,3-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(680)
1-(2,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(681)
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil-2-hidroxi-etil)-carbámico;
terc-butil éster del ácido
(682)
1-(3-metoxi-5-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(683)
1-(3-cloro-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(684)
1-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(685)
5,7-dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona;
(686) 8-{(E)-2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(687) 8-[(E)-2-(4-aminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(688)
(S)-2-amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-propionamida;
(689)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida;
(690)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(691)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(692) 1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(693)
1-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(694)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-fluoro-etil)-urea;
(695)
1-(3-cloro-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(696)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(697)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(698)
8-((E)-2-{4-[2-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etoxi]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(699) N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(700)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-acetamida;
(701)
N-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-hi-droxi-etil)-acetamida;
(702) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(704)
8-((E)-2-{l-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etil]-IH-indol-4-il}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(705)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(706)
2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-8-((E)-2-{l-[2-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-etil]-IH-indol-4-il}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(707)
N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(708) terc-butil éster del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil-2-hidroxietil)-carbámico;
(709)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimethih-fenil}-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;
(710)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{4-[(R)-2-(2-hidroxi-etoximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]-2,6-dimetil-fenil}-ethe-nesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(711)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-isobutilamida;
(712) 8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(713)
8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(714)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(715)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanosulfonamida;
(716)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-

hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(717)
N-(2-fluoro-5-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(718) N-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(719)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
(720)
N-(2-hidroxi-etil)-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-metanosulfonamida;
(721)
N-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(722)
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(723)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(724)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea;
(725)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-metoxi-etil)-urea;
(726)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-isopropil-urea;
(727)
1-(3-etil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(728)
1-(3-metoxi-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(729) 1-cianometil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(730)
1-ciclopentil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(731)
l-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
(732)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(733)
1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(734)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N-ciclopentil-acetamida;
(735)
(S)-2-amino-N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-3-metil-butilamida;
(736)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida;
(737)
2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(738)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(739)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(740)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropil}-fenil)-1-met

il-urea;
(741)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-1-metil-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(742)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida;
(743)
N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida;
(744)
N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-3-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-propenil}-fenil)-acetamida;
(745) 2-ciclohexil-8-[2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(746)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(747)
2-ciclohexil-8-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(748) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(3,4-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(749)
3-(2,6-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(750) 2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(751)
N-(3-etoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(752) N-(3-etil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(753)
N-(3-etoximetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(754)
N-(3-metoximetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(755)
N-(2-metoxi-etil)-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(756)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
(757)
N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(758)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(759)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-metil-acetamida;
(760)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(761)
8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(764) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(765)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(766)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(767)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(768) ácido
3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benz

oico;
(769) N'-acetil-hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benz
oico;
(770)
8-[2-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-etanosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]de
c-1-en-4-ona;
(771)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4
-ona;
(772)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-b
encil]-acetamida;
(773)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-acetamida
;
(774)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-be
ncil]-imidazolidina-2,4-diona;
(775)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-be
ncil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(776)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-
espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(777)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-be
ncil]-pirrolidina-2,5-diona;
(778)
3-(2,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina
-2,4-diona;
(779)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-imidazolidi
na-2,4-diona;
(780)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-5,5-dimetil-
imidazolidina-2,4-diona;
(781)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-en-4-ona;
(782)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-pirrolidina-
2,5-diona;
(783) N-(2,6-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-.
oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(784)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-b
encil]-N-metil-acetamida;
(785)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-N-metil-ac
etamida;
(786)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-dihidro-pirimi
dina-2,4-diona;
(787) trimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoi
co;
(788)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]
dec-1-en-4-ona;
(789)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-e
n-4-ona;
(790) 3-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(791)
8-{2-[l-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-4,6-dimetil-IH-indol-5-il]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-tr

iaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(792)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(793)
8-{2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(794)
N-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(795)
3-{4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(796) ácido 3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzoico;
(797)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-1-en-4-ona;
(798) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(799)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(800)
3-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(801) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(802)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-, espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(803)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(804)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trif-luorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(812)
N-(3-isopropoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(817) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(818)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-(2-fluoro-etil)-urea;
(820)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(821)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(822)
8-(2-{1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etil]-1H-indol-4-il}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(823)
2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-8-(2-{1-[2-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-etil]-1H-indol-4-il}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(824)
N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-(2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(825)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(826)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea;
(827)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-(2-metoxi-etil)-urea;

(828)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-isopropil-urea;
(829) 1-(3-etil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(830)
1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(831)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trif-luorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(832)
3-{3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(833)
5-tert-butoximetil-3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(834)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(5-oxo-pirazolidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(835) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(836) 2-ciclohexil-8-[2-(6-trifluorometil-1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(837) 2-ciclohexil-8-[2-(6-metil-1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(838)
2-ciclohexil-8-(2-{1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1H-indol-5-il}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(839) 2-ciclohexil-8-[2-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(840)
8-{2-[l-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-IH-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(841)
2-ciclohexil-8-(2-[4-(1,1-dioxo-1X^6-tiomorfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(842)
2-ciclohexil-8-{2-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(843) 8-{2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(844)
4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida;
(845)
8-(2-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(846)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-piri-din-4-il-bencenosulfonamida;
(847)
2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida;
(848)
N-(1-bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(849) 8-{2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(850)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(851)
N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(852)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-pirid-in-3-ilmetil-bencenosulfonamida;
(853)
N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(854)
N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;

(855)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(856)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(857)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(858)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(859)
4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fe-noxi)-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(860)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-difluoro-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(861) 2-ciclohexil-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-azetidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(862)
1-metil-3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(863)
5,5-dimetil-3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(864)
5,5-dimetil-3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(865) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(866) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(4-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(867) 8-{2-[l-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-IH-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(868) 8-(2-{4-[(IH-imidazol-2-il)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-(4-metil-ciclohexil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(869)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(870) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(872)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(873)
N-(2-fluoro-5-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(874)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-sulfamida;
(875)
N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-sulfamida;
(876)
1-cianometil-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(877)
l-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
(878)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imi-dazolidina-2,4-diona;
(879)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(880)
3-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imi-dazolidina-2,4

-diona;
(881)
3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(882)
3-(4-{2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona:
(883)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(884)
3-(4-{2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(885)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(886)
(S)-2-amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-propionamida;
(887)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(888) N,N'-dimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(889) clorhidrato de
8-{2-[2-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(890)
4-{2-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(891) 4-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(892)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(893) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-fenilethinil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(894) 4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(895)
4-{2-[2-(4-terc-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(896) 4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(897)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(898)
4-{2-[4-(ciclohexilmetil-amino)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-1,3-diene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(899)
4-{2-[4-dimetilamino-2-(3-trifluorometoxifenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-l,3-diene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(900)
4-{2-[4-[(Z)-hidroxiimino]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(901)
4-{2-[4-[(Z)-metoxiimino]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(902)
4-(2-{2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(903) N-{4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(904)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(905) N-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(906) N-(4-{2-[2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(907) N-(4-{2-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(908) N-(4-{2-[2-(2-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;

(909)
N-(4-{2-[2-(4-terc-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(910)
N-(4-{2-[2-(4-etoximetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(911)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-propoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(912)
N-(4-{2-[2-(4-butoxi-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(913)
N-(4-{2-[2-(4-isopropoximetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(914)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(915)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(916)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3,3-difluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(917) N-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(918) N-14-[2-(2-adamantan-1-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(919)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(920)
N-[4-(2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(921)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(922)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(923)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-((IS,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(924)
N-(3-metil-4-{2-[2-((IS,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(925)
N-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(926)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(927)
N-[4-(2-{2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(928) terc-butil éster del ácido
[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-carbámico;
(929)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-isobutilamida;
(930)
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(931)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;
(932)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-((1S,3R)-3-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;
(933)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;

(934) 1-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(935)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(936)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(937)
1-[2-cloro-3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(938)
1-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(939)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propilideno)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(940)
1-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,5-dimetil-fenil]-1-metil-urea;
(941)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[8-oxo-6-(3-trifluorometoxifenil)-2,5,7-triaza-espiro[3.4]oct-5-eno-2-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(942)
N-(4-{(E)-1-fluoro-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-metil-acetamida;
(943)
3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(944)
3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(945)
3-[4-(2-{2-[4-((E)-3,3-difluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(946)
3-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(947)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(948)
3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(949)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(950)
3-(3-metil-4-{2-[2-((lS,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(951)
3-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(952)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(953)
N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-5-metil-fenil)-acetamida;
(954)
N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(955)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(956)
3-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imi

dazolidina-2,4-diona;
(957) 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-N-fenil-benzamida;
(958)
8-(2-{2-metil-4-[4-(l-metil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-tria
za-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(959)
8-{(E)-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza
-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(960)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-tr
iaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(961)
3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benz
amida;
(962)
3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(963)
8-{(E)-2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-esp
iro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(964) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-
1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(965) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-
1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(966)
8-{2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-
espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(967)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-f
enil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(968)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaz
a-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(969)
8-{(E)-2-[4-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fe
nil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(970)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-3-metil-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-
1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(971)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenos
ulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(972)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(4-oxo-piperidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaz
a-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(973)
2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil]-etanosulfonil}-1
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(974)
2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-
1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(975) 2-(4-etil-ciclohexil)-8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-
1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(976)
2-(4-etil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(4-oxetan-3-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]
dec-1-en-4-ona;
(977) 8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(978) 8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(979)
8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-o
na;
(980) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-
en-4-ona;
(981)
8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en
-4-ona;
(982) 8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(983) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(984) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(985) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-noniM
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(986) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-noniM
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(987)
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(988)
N-metoxi-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(989)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(990)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(991)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(992)
8-{(E)-2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(993)
8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(994)
3,5,N,N-tetrametil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzamida;
(995)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(996) hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(997)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(998)
N-metoxi-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(999)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1000)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1001)
8-{(E)-2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1002)
8-{(E)-2-[4-(1,1-dioxo-1X^6-tiomorfoline-4-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1003)
3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(1006)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1007)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1008)
2-(4-butil-ciclohexil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-ethe-nesulfonil)-1,3,8-tri

aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1009)
2-(4-butil-ciclohexil)-8-[(E)-2-(4-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-piperidina-1-carbonil}-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1010)
8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1011) 2-amino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1012) 2-hidroxi-etil éster del ácido (3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico;
(1013)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3,3-trimetil-urea;
(1014)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-dimetil-urea;
(1015)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1016)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1017) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1018)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1019)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1020)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1021)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-pentilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1022)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(7-metilsulfanil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1023)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1024)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1025)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-3-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1026)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{2-[10-(3-metil-oxetan-3-il)-decil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1027)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-1-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1028)
1-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1029)
1-(4-{2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1030)
1-(4-{2-[2-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1031)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1032)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[10-(3-metil-oxetan-3-il)-decil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;

(1033)
2-(8-{2-[4-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(1034)
(4-{2-[2-(1,1-difluoro-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico; terc-butil éster del ácido
(1035)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1036)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1037)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-isopropilideno-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1038)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1039)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1040) 1-(4-{2-[2-((1S,3S,5R)-3,5-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1041)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(l-propil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1042)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1043)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6,6,7,7,7-pentafluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1044)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1045)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1046)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1047)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1048)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclopropil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1050)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1051)
1-(4-{2-[2-(cis-3,4-dimetil-ciclopentil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1052)
1-{4-[2-(2-diciclopropilmetil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1053)
1-{4-[2-(2-biciclo[3.3.1]non-9-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1054)
1-{4-[2-((1R,5S)-2-biciclo[3.2.1]oct-3-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1055)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclopentil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1056)
1-(4-[2-(2-biciclo[2.2.1]hept-7-il-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;

(1057)
1-(4-{2-[2-((1S,2S)-2-hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1058) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-espiro[2.5]oct-6-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1059)
1-(4-{2-[2-(4-difluorometilene-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1060)
N-[4-(2-{2-[4-(2,2-difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1061)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1062)
N-(4-{2-[2-(4-butil-4-fluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1063)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3-fluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1064)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1065)
N-[4-(2-{2-[4-(3-cloro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1066)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propilideno)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1067)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1068)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1069)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(1070)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3-fluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1071)
N-[4-(2-{2-[4-(2,2-difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1072)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1073)
N-[4-(2-{2-[4-fluoro-4-(3-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene_8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1074)
N-(4-{2-[2-(4-ethinil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1075)
N-(4-{2-[2-(4-difluorometil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1076)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propilideno)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1077)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1078)
N-[4-(2-{2-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1079)
N-(4-{2-[2-(4-butilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;

(1080)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(1081) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1082) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-3-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1083) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-1-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1084)
1-(3,5-dimetil-4-{1-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclo-propilmetil}-fenil)-1-metil-urea;
(1085) 1-(4-{2,2-difluoro-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1086) 1-{4-[2,2-difluoro-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dim etil fenil}-1-metil-urea;
(1087) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1, 1';2',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1088)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1089)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1090)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-pro-pil}-fenil)-1-metil-urea;
(1091)
2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1092)
2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbo-nil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1093)
2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1094)
2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1095)
2-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1096)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1097)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trif-luoro-etil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1098)
2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1099)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1100)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1101)
8-(1,1-difluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1102)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1103)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1104) 6-(4-metil-ciclohexil)-2-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2,5,7-triaza-espiro[3.4]oct-5-en-8-ona;
(1106) terc-butil éster del ácido
(11-{8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il}-undecil)-car

bámico;
(1107)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9-hidroxi-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1108)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1109) ácido
14-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1110)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,1-$^{2}H_{3}$]metil-[4-$^{2}H_{1}$]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1111) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3.5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1112)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(3-nonafluorobutil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1113) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3.5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1114)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1115)
1-(4-{(E)-2-[2-(6-etoxi-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vmil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1116)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1117)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1118)
1-(4-{(E)-2-[2-(11-fluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1119)
1-{4-[(E)-2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1120)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((E)-6-fenil-hex-5-enil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1121)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((E)-9-fenil-non-8-enil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1122)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-propilsulfanil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1123)
1-(4-{(E)-2-[2-(7-metoxi-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1124)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-propoxi-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1125)
1-(4-{(E)-2-[2-(11,11-difluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1126)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-propil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1127)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(2-propil-benzofuran-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1128)
1-(4-{(E)-2-[2-(3-metoxi-4-pentil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1129) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_{5}$]etil-ciclohex-3-enil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1130)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_{5}$]etil-[4-$^{2}H_{1}$]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-di

metil-fenil)-1-metil-urea:
(1131) ácido
12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1132) éster etílico del ácido
12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1133)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1134)
1-(3,5-dimetil-4-{(Z)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1135)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1136)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1137)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1138)
1-(4-{2-[2-((1R,3R,5S)-3,5-bis-trifluorometil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1139)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1140) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-tridecil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1141) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-undecil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1142) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-octil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1143)
1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1144)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[3-(3-metil-butil)-fenil]-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1145)
1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1146)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[(1S,3S)-3-(3-metil-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1147)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1148)
1-(4-{2-[2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etil-[4-$^{2}H_1$]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1149) 1-(4-{2-[2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etil-ciclohex-3-enil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1150)
1-(4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1151)
1-(3,5-dimetil-4-(2-[4-oxo-2-(1,9,9,9-tetrafluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1152)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1153)
1-(4-{2-[2-(11-fluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea;
(1154)
1-(4-{2-[2-(6-etilsulfanil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1155) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1, 1';3',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1156)

1-(4-{2-[2-(11,11-difluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1157) 1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(4-oxo-2-[1, 1';3',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1158) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1159)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1160) 2-(2,2-difluoro-benzo[l,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dim etil fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1161)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1162)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1163)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1164)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1165)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1166) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1167) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1168) ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético;
(1169) ácido
[3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-ureido]-acético;
(1170) ácido
12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1171) ácido
10-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1172) amida del ácido
10-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1173) amida del ácido
12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1174) amida del ácido
12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1175) amida del ácido
14-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1176) amida del ácido
14-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1178)
8-[2-(2-amino-5,7-dimetil-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1179)
2-ciclohexil-8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1180)
N-metoxi-3,5,N-trimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1181)
8-{2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-e

spiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1182)
8-{2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1183)
8-{2-[4-(1,1-dioxo-1X®-tiomorfoline-4-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1184) 8-(2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1185)
2-(3,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1186)
2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1187) [3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo;
(1188)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1189)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pen-tafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1190)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pen-tafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1191)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3-trifluor-ometil-fenoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1192)
2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1193)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1194)
2-benzo[1,3]dioxol-5-il-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1195)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pen-tafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1196)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pen-tafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1197)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trif-luoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1198)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1199)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1200)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trif-luoro-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1201) 2-[3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1202)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1203)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1204)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,4-trif-luoro-butoxi)-3-tri

fluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1205)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(3-trifluor-ometil-fenoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1206)
2-[3-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1207)
2-[3-fluoro-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbo-nil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1208)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(1H-indol-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1209)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trif-luoro-1,1-dimetil-etoxi)-4-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1210)
2-[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-car-bonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1211) 2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-$^{2}H_{9}$]butoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1212)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1213)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1214)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1215)
2-[4-fluoro-3-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1216)
2-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1217)
2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1218)
2-[4-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1219)
2-(4-difluorometil-3-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1220)
2-(4-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-$^{2}H_{9}$]butoxi-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1221) 2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_{9}$]etoxi-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1222)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-[1,2,2,2,2,2,2-$^{2}H_{7}$]isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1223)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1224)
2-(3-[1,1,2,2,2-$^{2}H_{5}$]etoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona
(1225) 2-(4-fluoro-3-[1,2,2,2,2,2,2-$^{2}H_{7}$]isopropoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1226)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-5-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1227)
2-[4-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-eteno

sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1228)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1229) 2-[4-cloro-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1230)
2-[4-cloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbon-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1231) 2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-$^{2}H_{9}$]butoxi-4-clorofenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1232)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,4-trif-luoro-butoxi)-4-trifluorometoxi-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1233)
2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-$^{2}H_{9}$]butoxi-5-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1234)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1235)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1236)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1237)
2-(3,4-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1238) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1239)
2-(4-fluoro-2,5-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1240)
2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1241)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1242)
2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1243)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pentafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1244)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pentafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1245)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1246) 2-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1247)
2-[3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carb-onil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1248)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1249)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1250)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(1251)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1252)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1253)
2-(4-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etoxi-3-trifluorometilfenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carb-onil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1254)
8-{(E)-2-[4-(4-fluoromethi-1-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1255)
2-(4-difluorometil-3-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1256)
2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1257)
2-(3,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1258)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1259)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1260)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1261) 2-(4-[1,1,2,2,3,3,4
A4-2Hg]butoxi-3-tnfluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-pipend-ine-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1262)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-[1,2,2,2,2,2,2-$^{2}H_7$]isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1263)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1264)
2-[4-fluoro-3-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1265)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1266)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1267)
2-[3-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1268)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(1H-indol-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1269)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-trif-luorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1270)
2-[4-cloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1271)
2-[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1272) 2-(3-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$] etoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1273)

8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-4-trifluorometoxi-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1274)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1275)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1276)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1277) 8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1278)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1279)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1280)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1281)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1282)
[3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo;
(1283)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1284)
8-[2-(4-aminometil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1285)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1286) clorhidrato de
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-pirrolidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1287) clorhidrato de
2-(1,1-difluoro-etil)-8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1288) clorhidrato de
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-[1,1,1-$^{2}H_{3}$]metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1289)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1290) 8-[(E)-2-(4-aminometil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1291)
8-[(E)-2-(4-aminometil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1292)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1293)
8-[2-(4-amino-3-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1294)
N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(1295)
8-{2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1296)
N-[4-(2-{2-[4-(4-fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1297)

1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-((1S,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1298)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1299)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4-diona;
(1300)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-1-metil-urea;
(1301)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-1-metil-urea;
(1302)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1303)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1304) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1305)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1306)
l-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1307) 1 -(4-{(E)-2-[2-(1
l-hidroxi-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1308) terc-butil éster del ácido
[11-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-undecil]-carbámico;
(1309)
1-(4-{(E)-2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1310)
1-(4-{2-[2-(4-isopropilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1311)
1-(4-{2-[2-(1,1-difluoro-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1312)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-[1,1,1-$^{2}H_{3}$] metil-urea;
(1313)
[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-urea;
(1314) (3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-urea;
(1315) 1-(4-{(E)-2-[2-(
11-amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1316)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfinil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1317)
1-(4-{2-[2-(6-etanosulfinil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1318)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfonil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1319)
1-(4-{(E)-2-[2-(7-metanosulfonil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1320)
1-(4-{2-[2-(6-etanosulfonil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1321)

1-(4-{(E)-2-[2-(9,9-difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1322)
1-(4-{2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1323)
1-(4-{2-[2-(9,9-difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1324)
1-(4-{2-[2-(9-amino-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1325)
1-(4-{(E)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1326)
1-(4-{(Z)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1327)
1-(4-{2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1328)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penti-loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1329)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1330)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1331) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1332) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1333) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1334)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1335)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1336) 2-(2,2-difluoro-benzo[l
,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidme-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1337)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1338)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1339)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1340)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1341)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(3-nonafluorobutil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1342)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-pentil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1343)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1344)
1-(4-{2-[2-(6-etoxi-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1345)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1346)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-

metil-urea;
(1347) éster etílico del ácido 12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1348) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1349) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6-fenil-hexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1350) ácido 14-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1351) 1-(4-{2-[2-(7-metoxi-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1352) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5-propoxi-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1353) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-propil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1354) 1-(4-{2-[2-(3-metoxi-4-pentil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1355) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2-propil-benzofuran-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1356) 1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfonil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1357) 1-(4-{2-[2-(7-metanosulfonil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1358) 1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1359) 1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1360) [11-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-undecil]-carbámico; terc-butil éster del ácido
(1361) 1-(4-{2-[2-(11-hidroxi-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1362) ácido 10-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1363) ácido 10-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1364) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-[1,1,1-$^{2}H_3$]-metil-[4-$^{2}H_1$]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1365) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1366) 1-(4-{2-[2-(11-amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1367) 3-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1368) 3-amino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1369) 3-dimetilamino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1370) N-(4-{2-[2-(4-ethinil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilfenil)-acetamida;
(1371) 1-(4-{2-[4-[(Z)-hidroxiimino]-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1372) 2-metil-bencilamida del ácido 2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico;

(1373) (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico;
(1374)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1375) 2-ciclohexil-8-(2-oxo-2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1376) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-ethinesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1377) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-ethinesulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1378)
3,5,N,N-tetrametil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(1379)
3,5,N,N-tetrametil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1380)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1381)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1382)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1383)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1384)
8-(2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1385) hidrazida del ácido trimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(1386)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1387)
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1388)
N-metoxi-2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1389)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-1-metil-urea;
(1390)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-1-metil-urea;
(1391)
1-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-[1,1,1-$^{2}H_{3}$]metil-urea;
(1392)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1393)
8-{2-[1-((2S,3S)-4-benciloxi-2,3-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1394)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-acetamida;
(1395)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1396)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1397) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(metil-fenil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1398)
4-{2-[2-(bencil-metil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;

(1399)
4-{2-[2-(ciclohexilmetil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1400)
3,N,N-trimetil-4-(2-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(1401)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1402)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1403)
4-{2-[2-(4-butil-piperidin-1-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1404)
4-{2-[2-(4-butil-ciclohexilamino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1405)
4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-pent-4-enil-benzamida;
(1419) N-(2-alliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida;
(1443) {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amida del ácido dec-9-enoico; o
(1446) {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amida del ácido hept-6-enoico.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Dichos compuestos representados por la formula (1) anterior o sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención son útiles como compuestos que tienen un efecto análogo a PTH, preferentemente agonistas del receptor PTH1, y son útiles en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia, calcinosis tumoral o similar, o movilización de citoblastos.

Los compuestos o sus sales de acuerdo con la presente invención se pueden formular por métodos convencionales en comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalaciones, supositorios, inyecciones, pomadas, pomadas oftálmicas, preparaciones oftálmicas, preparaciones nasales, preparaciones óticas, cataplasmas, lociones y similares. Los habituales excipientes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, correctivos, y según sea necesario, estabilizantes, emulsionantes, estimulantes de la absorción, tensioactivos, ajustadores del pH, conservantes, antioxidantes y similares se pueden utilizar para la formulación, y se mezclan con los ingredientes habitualmente utilizados como materias primas de preparaciones farmacéuticas y se formulan por métodos convencionales.

Por ejemplo, las preparaciones orales se fabrican añadiendo, al compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, un excipiente, y según sea necesario, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un colorante, un corrector y similares y después formularse como polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y similares por un método convencional.

Los ejemplos de estos ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vaca y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; ésteres de aceites tales como miristato de octildocecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearilo y alcohol de behenilo; resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso polioxietilenado, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de poliol polioxietilenado, aceite de ricino polioxietilenado y copolímero en bloque de polioxietileno-polipropileno; polímeros solubles en agua como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores como etanol e isopropanol; alcoholes polihídricos como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua purificada.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanquilla suave, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y dióxido de silicio de silicio.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen alcohol polivinílico, poliéter vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, shellac, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un polímero en bloque de polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina

Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón, agar, gelatina en polvo, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina pectina y carboximetilcelulosa calcio.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol sílice y aceite vegetal hidrogenado.

Los colorantes utilizados son los aprobados como aditivos para sustancias farmacéuticas. Los correctores usados son polvo de cacao, piperita alcanforada, empasmo, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo y similares.

Evidentemente, estos comprimidos y gránulos pueden estar revestidos con azúcar o de otra forma adecuada según sea necesario. Las preparaciones líquidas tales como los jarabes y las preparaciones inyectables se fabrican añadiendo un agente de ajuste del pH, un solubilizante, un agente de ajuste de la tonicidad, y similares. y según sea necesario, agente solubilizante, un estabilizante y similares al compuesto o su sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con la presente invención y se les formula de manera convencional.

El método para fabricar preparaciones externas no está limitado, y se pueden fabricar por métodos convencionales. Específicamente, diferentes materias primas habitualmente utilizadas para sustancias farmacéuticas, casi fármacos, cosméticos y similares se pueden utilizar como materiales de base para su formulación. Los ejemplos específicos de los materiales de base utilizados incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, ésteres de aceite, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceite de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros solubles en agua, arcillas minerales y agua purificada. Además, ajustadores del pH, antioxidantes, quelantes conservantes y fungicidas, colorantes, aromas y similares se pueden utilizar según sea necesario. Los materiales de base para preparaciones externas de acuerdo con la presente invención no están limitados a dichos materiales.

Los ingredientes tales como ingredientes que tienen un efecto inductor de la diferenciación, promotores del flujo sanguíneo, bactericidas, agentes antiinflamatorios, activadores celulares, vitaminas aminoácidos, hidratantes y agentes queratolíticos también se pueden combinar según sea necesario. Los materiales de base anteriormente mencionados se añaden en una cantidad correspondiente a la concentración habitualmente seleccionada para la fabricación de preparaciones externas.

El modo de administración de los compuestos o sus sales, o hidratos de los compuestos o sales de acuerdo con la presente invención no está limitado de manera particular, y se puede administrar tanto por vía oral como por vía parenteral según los métodos habitualmente utilizados. Por ejemplo, se pueden formular en preparaciones tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalaciones, supositorios, inyecciones, pomadas, pomadas oftálmicas, preparaciones oftálmicas, preparaciones nasales, preparaciones óticas, cataplasmas y lociones, y se administran.

La dosificación del medicamento de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar adecuadamente dependiendo de la gravedad del síntoma, la edad, el sexo, el peso corporal, el modo de administración, el tipo de sal} el tipo específico de enfermedad, y similares.

Aunque la dosificación varía de forma significativa de acuerdo con el tipo de enfermedad y la gravedad de los síntomas del paciente, la edad del paciente, el dimorfismo sexual y la diferencia a la sensibilidad del fármaco entre pacientes, y similares, la dosis es habitualmente de 0,03 a 1000 mg, preferentemente 0,1 a 500 mg y más preferentemente 0,1 a 100 mg por día para adultos y se administra dividida en una a varias dosis al día. Para inyecciones, la dosis es habitualmente de 1 µg/kg a 3000 µg/kg, preferentemente de aproximadamente 3 µg/kg a 1000 µg/kg.

En la fabricación de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1), los compuestos materias primas y los diferentes reactivos pueden constituir sales, hidratos o solvatos, todos variables dependiendo del material de partida, el disolvente usado, y similares, y no están especialmente limitados en la medida en que no inhiben la reacción.

El disolvente utilizado también varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo y similares, y no está especialmente limitado en la medida en que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en determinada extensión, evidentemente.

Diferentes isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, rotámeros, estereoisómeros y tautómeros) y se pueden purificar y aislar usando medios de separación convencionales, por ejemplo, recristalización, métodos de sales diastereoméricas, métodos de resolución enzimática y diferentes métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía líquida de alto rendimiento y cromatografía de gases).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención obtenidos en forma libre se pueden convertir en sales que se pueden formar mediante los compuestos o los hidratos de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de acuerdo con la presente invención obtenidos en forma de sales o hidratos de los compuestos también se pueden convertir en las formas libres de los compuestos de acuerdo con métodos convencionales.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden aislar y purificar aplicando operaciones químicas normales tales como extracción, la concentración, evaporación, cristalización, la filtración, recristalización y diferentes

métodos cromatográficos.

Todos los documentos del a técnica anterior citados en el presente documento se han incorporado por referencia.

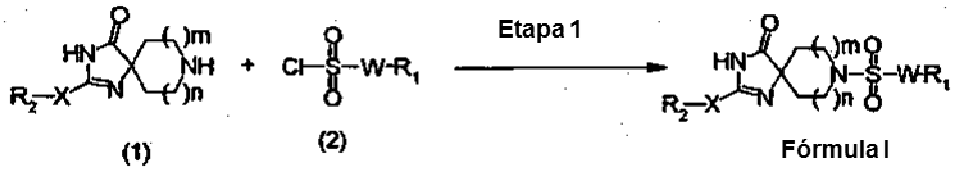
Los métodos generales de fabricación de los compuestos de la presente invención se mostrarán a continuación.

Métodos generales de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por diferentes métodos, algunos de los cuales se describirán en referencia a los siguientes esquemas. Los esquemas son ilustrativos, y la presente invención no está limitada solamente por las reacciones químicas y condiciones indicadas de forma explícita. Aunque algunos sustituyentes se excluyen de los siguientes esquemas por motivos de claridad, no está previsto que dicha exclusión limite la divulgación de los esquemas. Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los compuestos intermedios adecuados, compuestos reactivos, y reactivos. R_1, R_2, R_{33}, R_{34}, W, X, Y, m y n en las fórmulas de los siguientes métodos generales de síntesis son como se han definido para R_1, R_2, R_{33}, R_{34}, W, X, Y, m y n en los compuestos representados por la fórmula general (1) anterior (compuestos representados por la fórmula I en los siguientes métodos generales de síntesis).

Los compuestos de la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar mediante los métodos de fabricación que se muestran a continuación.

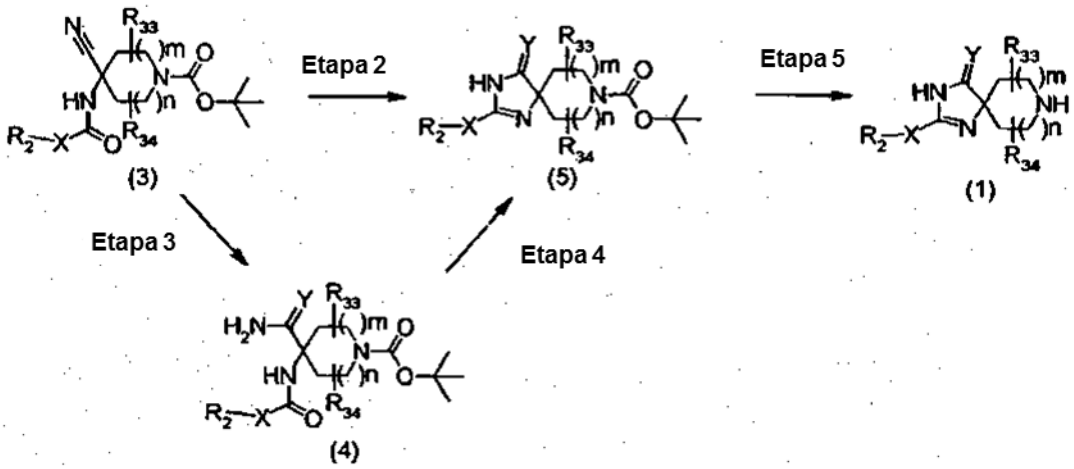
Esquema 1 (Método A)



El esquema 1 (Método A) es un método para hacer reaccionar un derivado de espiroamina (1) con diferentes cloruros de sulfonilo (2) en un disolvente adecuado como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base adecuada como trietilamina o piridina. La temperatura de reacción es de 0 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas. El derivado de sulfonamida resultante (fórmula I) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de espiroamina (1) mostrado en el Esquema 1 se puede sintetizar a partir de un derivado de aciloaminonitrilo (3) o derivado de acilaminoamida (4). El Esquema 2 muestra un método para sintetizar el derivado de espiroamina (1).

Esquema 2



(En el esquema, Y = O).

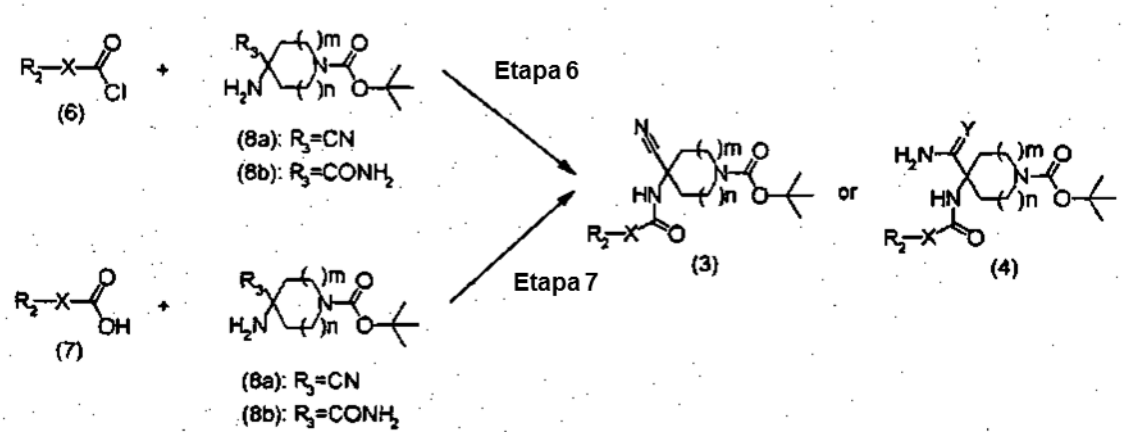
La etapa 2 es un método de ciclación de un derivado de acilaminonitrilo (3) en un disolvente acuoso tal como una disolución acuosa de etanol o una dimetilsulfóxido en presencia de una disolución acuosa de hidróxido de sodio y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno. La temperatura de reacción es la temperatura de reflujo, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas. El derivado ciclado resultante (5) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado ciclado (5) también se puede sintetizar mediante una reacción en dos etapas (Etapa 3, Etapa 4). La etapa 3 es un método para convertir el grupo nitrilo en un grupo amido en condiciones de hidrólisis básica en presencia de peróxido de hidrógeno. (Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Chemistry-A European Journal (2002), 8(2), 439-450, por ejemplo). La etapa 4 es un método de ciclación de un derivado de acilamina (4) en un disolvente adecuado tal como etanol, terc-butanol o dimetilsulfóxido en presencia de una base adecuada tal como una disolución acuosa de hidróxido sódico o terc-butóxido de potasio. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas. El derivado ciclado resultante (5) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

La etapa 5 es una reacción de desprotección del grupo t-butoxicarbonilo con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como diclorometano, dioxano o metanol. (esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, por ejemplo).

El derivado de acilaminonitrilo (3) o derivado de acilaminoamida (4) mostrado en el Esquema 2 se puede sintetizar a partir de un derivado de aminonitrilo (8 a) o derivado de aminoamida (8b). El Esquema 3 muestra un método para sintetizar el derivado de acilaminonitrilo (3) o derivado de acilaminoamida (4).

Esquema 3



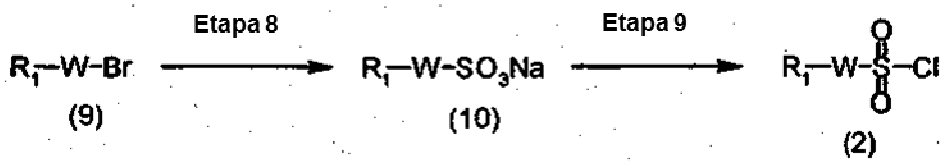
(En el esquema, Y = O).

La etapa 6 es un método para hacer reaccionar un derivado cloruro de ácido (6) con un derivado de aminonitrilo (8 a) o derivado de aminoamida (8b), respectivamente, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina. La temperatura de reacción es de 0 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas. El derivado de acilaminonitrilo (3) o derivado de acilaminoamida (4) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía. El derivado cloruro de ácido (6) utilizado en la reacción se puede comprar o se puede sintetizar a partir de un derivado de ácido carboxílico (7) según el método descrito en March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley and Sons, Nueva York, P523-P524, por ejemplo.

La etapa 7 es un método para hacer reaccionar un derivado de ácido carboxílico (7) con un aminonitrilo (8a) o aminoamida (8b). Los ejemplos de reactivo de acoplamiento incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y cloruro de n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (DMT-MM). Los ejemplos de la base incluyen trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Según necesidad, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) se puede utilizar como catalizador. Los ejemplos del disolvente adecuado incluyen diclorometano o N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de disolvente adecuado usado en el caso de utilizar DMT-MM incluyen metanol, etanol y acetonitrilo. La temperatura de reacción es de 0 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas. El derivado de acilaminonitrilo (3) o derivado de acilaminoamida (4) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

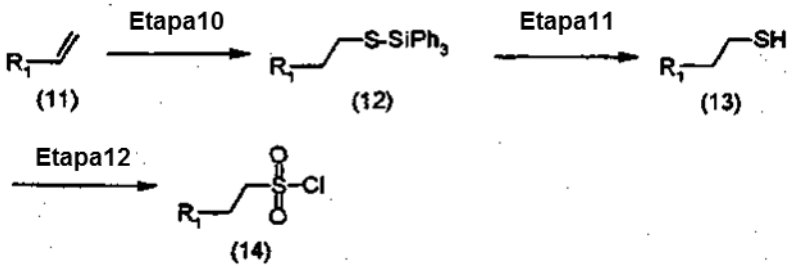
El derivado cloruro de sulfonilo (2) mostrado en el Esquema 1 se puede comprar o se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 4a y Esquema 4b.

Esquema 4a



El esquema 4a es un método para sintetizar un derivado cloruro de sulfonilo (2) a partir de un derivado de bromuro (9) mediante un derivado de sal sódica de ácido sulfónico (10). Este método de proporcionar un cloruro de sulfonilo se puede llevar a cabo con referencia a J. Org. Chem. 1985, 50(12), 2066-2073 o J. Org. Chem. 1984, 49(26), 5124-5131, por ejemplo.

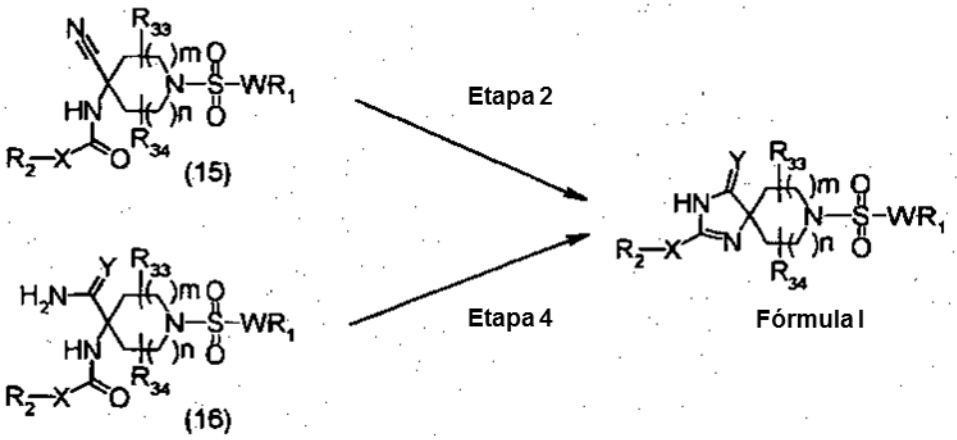
Esquema 4b



El Esquema 4b es un método para sintetizar un derivado de cloruro de sulfonilo, en particular, un derivado de cloruro de etilsulfonilo (14) a partir de un derivado de estireno (11). Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Tetrahedron Lett., Vol 35, 1837-1840 (1994) o Chemistry Lett., 1483-1486 (1992), por ejemplo.

La estructura de espiroamina de la fórmula I se puede sintetizar por ciclación de un derivado de amida como (15) o (16) del Esquema 5 (Método B).

Esquema 5 (Método B)

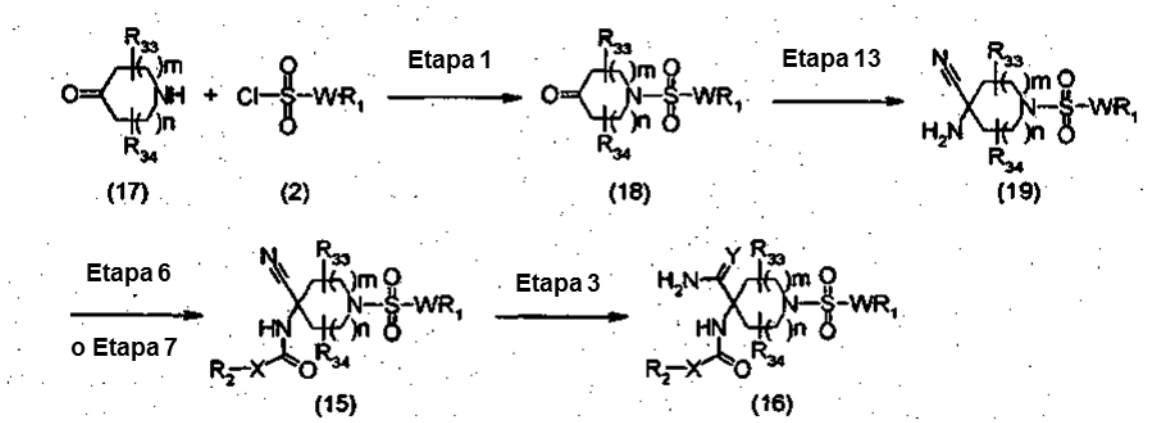


(En el esquema, Y = O).

El compuesto se sintetiza por ciclación de un derivado de amida representado por (15) o (16) usando el método anteriormente descrito en la Etapa 2 o la Etapa 4.

El derivado de amida ((15) o (16)) mostrado en el Esquema 5 se puede derivar de un derivado de cetoamina (17). El Esquema 6 muestra un método para sintetizar el derivado de amida ((15) o (16)).

Esquema 6



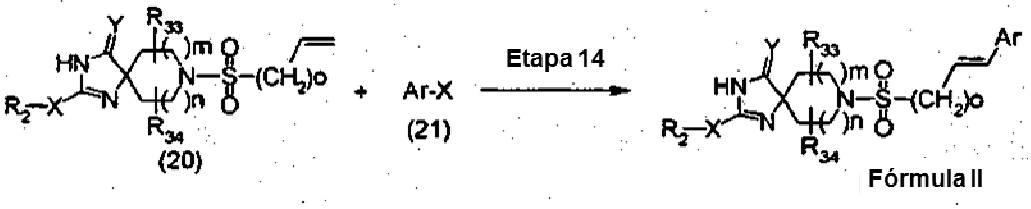
(En el esquema, Y = O).

La etapa 1 es un método para hacer reaccionar un derivado de cetoamina (17) con un derivado de cloruro de sulfonilo (2). La etapa 13 es una síntesis de Strecker para convertir un derivado de cetona (18) en un derivado de aminonitrilo (19). Específicamente, se trata de un método para hacer reaccionar un derivado de cetona (18) con cianuro de sodio o cianuro de potasio y cloruro de amonio o acetato de amonio en presencia de un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano en presencia o ausencia de agua. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 80 °C, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 2 a 72 horas. El derivado de aminonitrilo resultante (19) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de cianoamida (15) se puede sintetizar por el mismo método que en la Etapa 6 o Etapa 7 del Esquema 3. La etapa 3 es un método para sintetizar un compuesto de aminoamida (16) mediante hidrólisis del derivado de cianoamida (15).

El derivado de espiroamina de la fórmula I, en particular, el derivado de aril-etenilsulfonamida de la fórmula II (o = 0) y el derivado de aril-propenilsulfonamida de la fórmula II (o = 1), se pueden sintetizar mediante una reacción de Heck entre un derivado de sulfonamida olefinada (20) con un haluro de arilo (21) en el Esquema 7.

Esquema 7 (Método C)

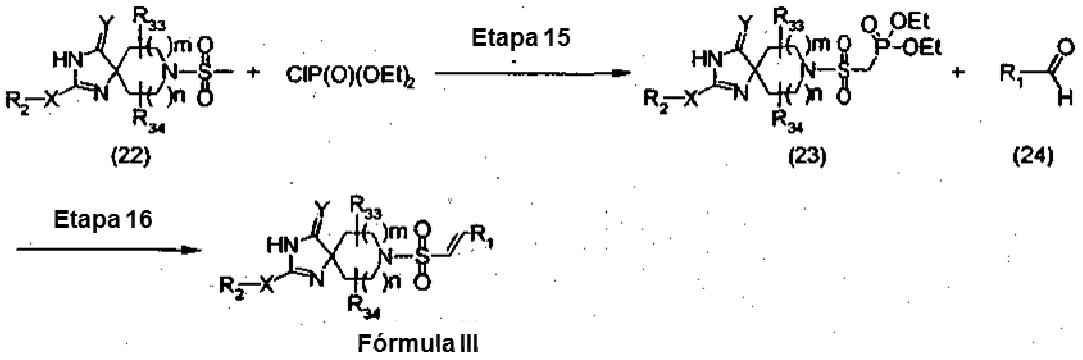


(En el esquema, Y = O).

La Etapa 14 es un método para sintetizar un derivado de ariletenilsulfonamida (fórmula II) por acoplamiento de un derivado de sulfonamida olefinada (20) con un derivado de haluro de arilo (21) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilacetamida(DMA), N,N-dimetilformamida (DMF) o 1,4-dioxano en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II) ($Pd(OAc)_2$) o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), en presencia o ausencia de un ligando fosfina como trifenilfosfina (PPh_3) o tri-o-tolilfosfina ($(o\text{-}tol)_3P$) y en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, respectivamente, en atmósfera de N_2. La temperatura de reacción es de 90 °C a temperatura de reflujo. Esta reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas. El derivado de ariletenilsulfonamida (fórmula II) resultante se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de espiroamina (fórmula I), en particular, el derivado de etanilsulfonamida (fórmula III), también se puede sintetizar mediante un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons con un derivado de aldehído (24) como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8 (Método D)



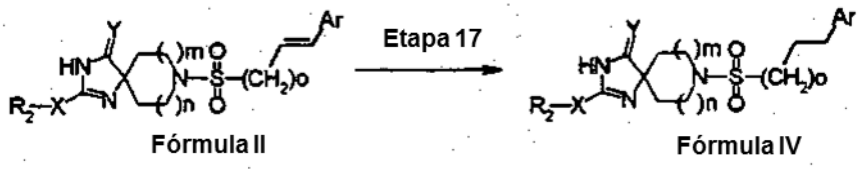
(En el esquema, Y = O).

La etapa 15 es un método para sintetizar un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons (23) por acoplamiento entre un derivado de metanosulfonamida (22) con clorofosfato de dietilo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil éter en presencia de una base tal como hexametildisililazida de lidio (LHMDS) o diisopropilamida de litio (LDA). La reacción se lleva a cabo de -78 °C a temperatura ambiente durante de 1 a 24 horas en atmósfera de N_2. El reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons resultante (23) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía. Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Tetrahedron 2001,57(37), 7899-7907, por ejemplo.

La etapa 16 es un método para sintetizar un derivado de etenilsulfonamida (fórmula III) haciendo reaccionar el reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons (23) con un derivado de aldehído (24) en condiciones de reacción Horner-Wadsworth-Emmons. Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Synlett 2005, 5, 834-838; Tetrahedron 2001,57(37), 7899-7907, por ejemplo.

El derivado de espiroamina (fórmula I), en particular, El derivado de arilalquilsulfonamida (fórmula I), se puede sintetizar por reducción de una olefina de la fórmula II en el Esquema 9.

Esquema 9

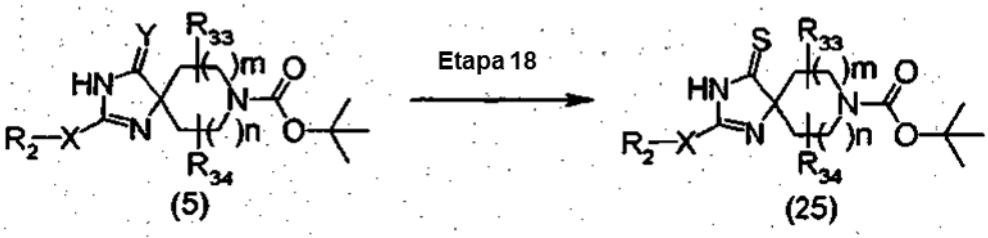


(En el esquema, Y = O).

La etapa 17 es un método para hidrogenar una olefina de fórmula II en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, dimetilformamida o dimetilacetamida en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre carbono, respectivamente, bajo atmósfera de H_2. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente a 80 °C, y la reacción se puede llevar a cabo bajo presión. El derivado de arilalquilsulfonamida resultante (fórmula IV) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de amida ciclado (5) utilizado en la reacción anterior se puede convertir en una tioamida (Etapa 18) y utilizarse en la reacción de la Etapa 5 o la Etapa 1. Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, por ejemplo.

Esquema 10

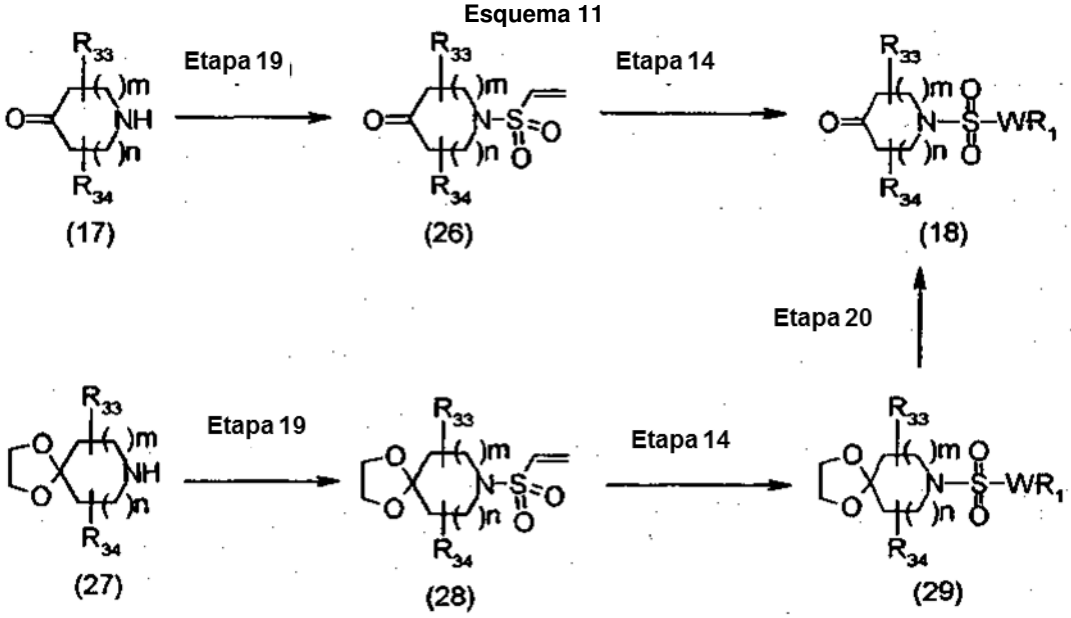


(En el esquema, Y = O).

El derivado de cetona (18) mostrado en el Esquema 6 se puede derivar de un derivado de cetoamina (17) mediante un derivado de etenosulfonamida (26). También se puede derivar de un derivado de cetal-amina (27) mediante un

derivado de cetal-etenosulfonamida (28).

Esquema 11



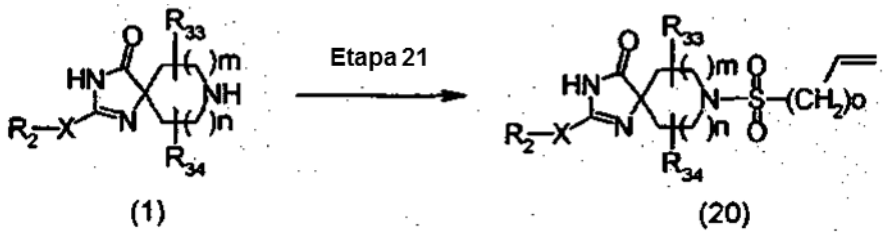
La Etapa 19 es un método para hacer reaccionar un derivado de cetoamina (17) o derivado de cetal-amina (27) con cloruro de cloroetanosulfonilo en un disolvente adecuado como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base adecuada como trietilamina. La temperatura de reacción es de 0 °C a 40 °C, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 1 horas. El derivado de etenosulfonamida resultante (26) o cetal-etenosulfonamida (28) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de cetona (18) se puede sintetizar a partir del derivado de etenosulfonamida (26) por el mismo método que en la Etapa 14 del Esquema 7.

El derivado de cetona (18) también se puede sintetizar convirtiendo el derivado de cetal-etenosulfonamida (28) en un derivado de cetal-sulfonamida (29) por el mismo método que en la Etapa 14 del Esquema 7 y a continuación desprotegiendo el cetal por el método de la Etapa 20. La Etapa 20 para hacer reaccionar el derivado de cetal-sulfonamida (29) con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como acetona acuosa o etanol acuoso. La temperatura de reacción es de 55 °C a 80 °C (punto de ebullición del disolvente), por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas. El derivado de cetona resultante (18) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de sulfonamida olefinada (20) mostrado en el Esquema 7 se puede derivar de un derivado de espiroamina (1).

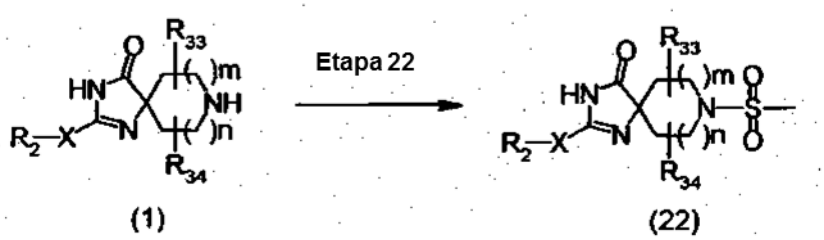
Esquema 12



La etapa 21 es un método para hacer reaccionar un derivado de espiroamina (1) con un derivado de cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de cloroetanosulfonilo en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o piridina. La temperatura de reacción es de 0 °C a 40 °C, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 1 horas. El derivado de sulfonamida olefinada resultante (20) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de metanosulfonamida (22) mostrado en el Esquema 8 se puede derivar de un derivado de espiroamina (1).

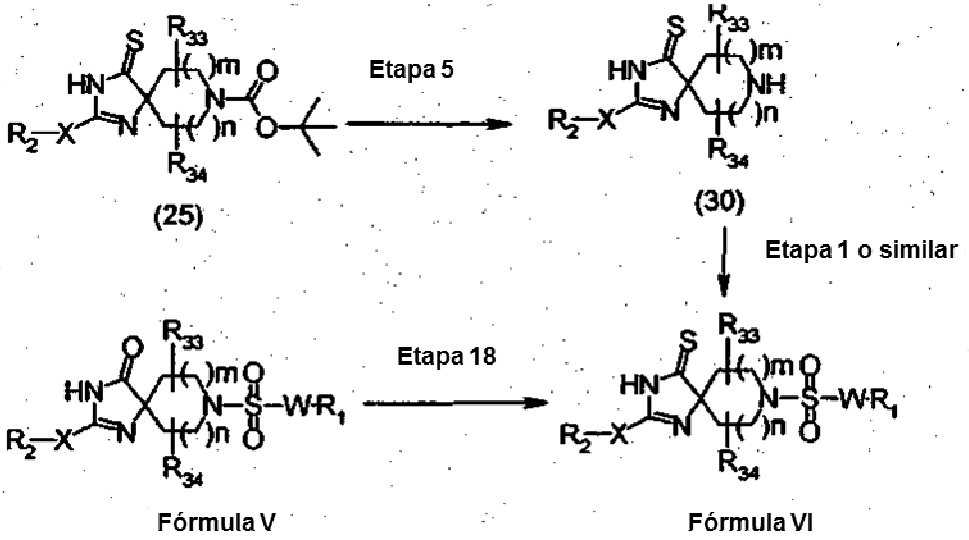
Esquema 13



La Etapa 22 es un método para hacer reaccionar un derivado de espiroamina (1) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente adecuado como diclorometano en presencia de una base adecuada como trietilamina. La temperatura de reacción es de 0 ºC a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 1 horas. El derivado de metanosulfonamida resultante (22) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El compuesto de la fórmula general (1) donde Y es un átomo de azufre (fórmula VI) se puede sintetizar a partir de un compuesto intermedio de tioamida (25) en el Esquema 10 por las reacciones de la Etapa 5-Etapa 1 como en el caso del compuesto donde Y es un átomo de oxígeno, por ejemplo. también se puede sintetizar a partir de un derivado de amida donde Y es un átomo de oxígeno (fórmula V) mediante la Etapa 18.

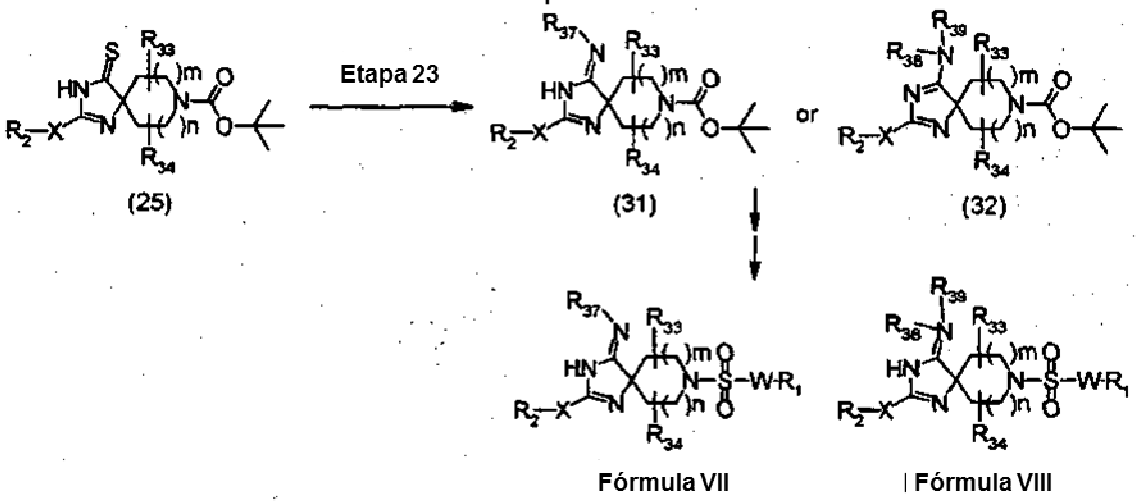
Esquema 14



La etapa 18 es un método para hacer reaccionar un derivado de amida (fórmula 4) con un reactivo de Lawesson en un disolvente adecuado tal como tolueno. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de varias horas a 24 horas. El derivado de tioamida (fórmula VI) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía. Esta reacción de conversión se puede llevar a cabo con referencia a March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, por ejemplo.

El compuesto de la fórmula general (1) donde Y es un átomo de nitrógeno (fórmula VII, fórmula VIII) se puede sintetizar por conversión del grupo tioamido de un derivado de tioamida (25) en un grupo amidinio (etapa 23) para proporcionar un compuesto intermedio de amidinio (31,32) y a continuación sometiendo el compuesto intermedio a las reacciones de la Etapa 5 y posterior Etapa 1 como en el caso del compuesto de la fórmula general (1) donde Y es un átomo de oxígeno, por ejemplo.

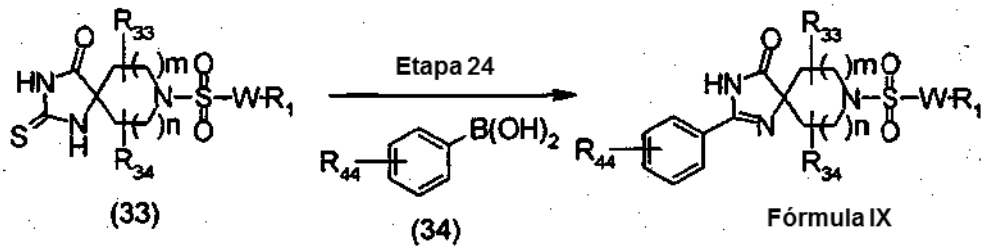
Esquema 15



La Etapa 23 es un método para hacer reaccionar un compuesto intermedio de tioamida (25) con una amina primaria o secundaria en un disolvente adecuado tal como metanol. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de varias horas a 24 horas. El compuesto intermedio de amidinio (31, 32) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de la fórmula general (1) donde X es un enlace simple y R_2 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido (fórmula IX) también se puede sintetizar a partir de un derivado de tiohidantoina (33).

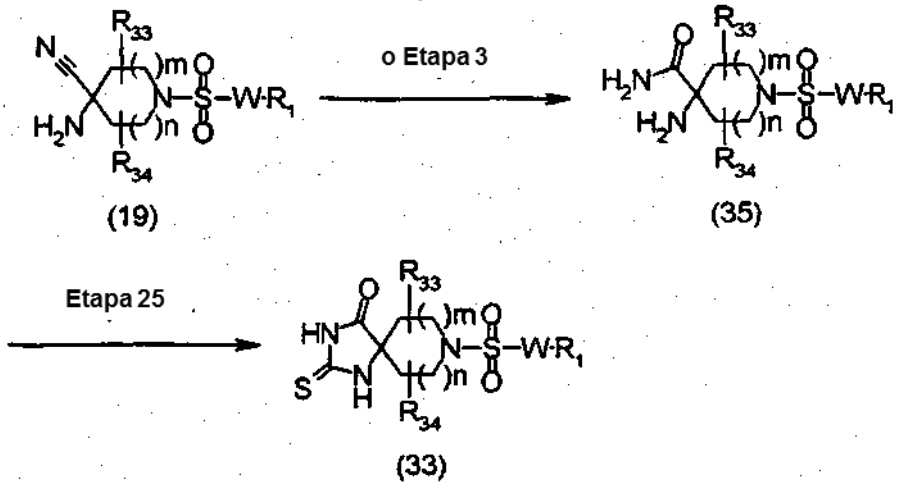
Esquema 16



La Etapa 24 es un método para hacer reaccionar un derivado de tiohidantoina (33) con un ácido arilborónico (34) opcionalmente sustituido en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidona en presencia de un catalizador de cobre tal como CuTC o un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas. El derivado de fenilo sustituido (fórmula IX) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de tiohidantoina (33) se puede sintetizar a partir de un derivado de aminonitrilo (19) a partir del a Etapa 3 y la Etapa 25.

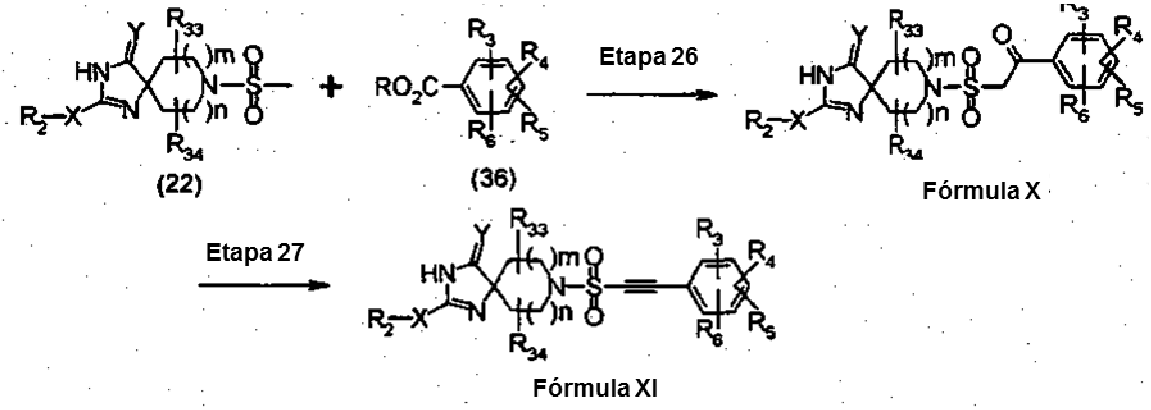
Esquema 17



La Etapa 3 es un método para sintetizar un derivado de aminoamida (35) por hidrólisis de un derivado de aminonitrilo (19). La etapa 25 es una síntesis de Strecker para convertir un derivado de aminoamida (35) en un derivado de tiohidantoina (33). La Etapa 25 es un método para hacer reaccionar un derivado de aminoamida (35) con un reactivo de tiocarbonilación tal como tiocarbonato de di(2-piridilo) con un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. La temperatura de reacción es de 0 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 horas a varias horas. El derivado de tiohidantoina (33) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de alquinilo de la fórmula general (1) donde W es acetileno y R_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido (fórmula XI) también se sintetiza a partir de un derivado de acetofenona (33).

Esquema 18



La etapa 26 es un método de condensación con un éster de arilo (36) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil éter en presencia de una base tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) o diisopropilamida de litio (LDA) preferentemente con adición de DMPU. La reacción se lleva a cabo de -78 °C a temperatura ambiente durante de 1 a 24 horas en atmósfera de N_2. El derivado de acetofenona resultante (fórmula X) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

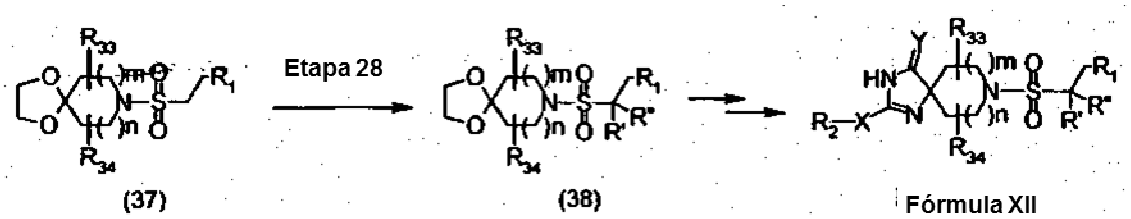
La E 27 es un método para sintetizar un derivado de alquinilo (fórmula XI) sometiendo el derivado de acetofenona (fórmula X) a una reacción de deshidratación. Específicamente, 1 a 10 equivalentes de un agente deshidratante, preferentemente yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, y una base adecuada, preferentemente trietilamina, se añaden y se hacen reaccionar en un disolvente adecuado tal como diclorometano a 0 °C a una temperatura con calentamiento. El derivado de alquinilo resultante (fórmula XI) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El derivado de alquileno sustituido de la fórmula general (1) donde W es alquileno ramificado o haloalquileno (fórmula XII) se puede sintetizar de la siguiente forma, por ejemplo.

El derivado de alquileno sustituido (fórmula XII) se puede obtener por sustitución nucleófila con un derivado de un cetal sulfonamida (37) como materia prima para introducir un grupo alquilo o un átomo de halógeno en el átomo de carbono adyacente al grupo sulfonilo (Etapa 28), reacción de desprotección de cetal (Etapa 20) y las etapas mostradas en los

Esquemas 5 y 6.

Esquema 19.

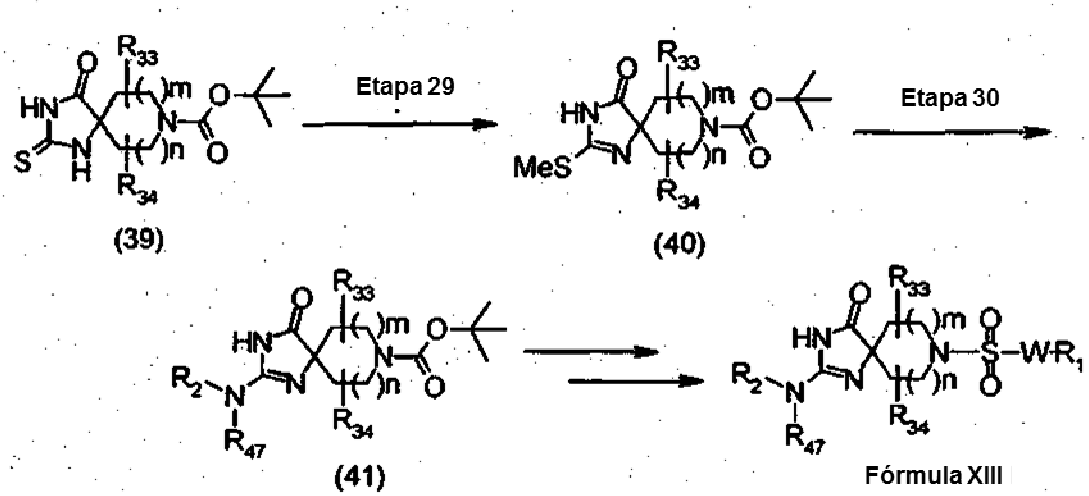


La Etapa 28 es una reacción de un derivado de cetal-alquilenosulfonamidafonamida (37) con un reactivo electrófilo tal como un haluro de alquilo o NFSI (N-fluorodibencenosulfonimida) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como n-butil litio o diisopropilamida de litio. La temperatura de reacción es de -78 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 horas a varias horas. El derivado de cetal-sulfonamida (38) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía. En esta reacción, se introducen uno dos sustituyentes en el átomo de carbono adyacente al grupo sulfonilo, y los equivalentes de la base se controlan según necesidad. En la introducción de los dos sustituyentes, dos sustituyentes se pueden introducir al mismo tiempo usando un exceso de base; sin embargo, es deseable obtener una vez el compuesto que tiene un sustituyente introducido en la molécula anterior seguido de purificación y después introducir el otro sustituyente.

El derivado de guanidina de la fórmula general (1) donde X es un átomo de nitrógeno (fórmula XIII) se puede sintetizar mediante un compuesto intermedio de guanidina (41).

El compuesto intermedio de guanidina (41) se puede sintetizar a partir de un derivado de tiohidantoína (39) a través de un derivado de isotiourea (40). El derivado de guanidina (fórmula XIII) se puede sintetizar a partir del compuesto intermedio de guanidina (41) por las reacciones de la Etapa 5 y posterior Etapa 1, por ejemplo.

Esquema 20



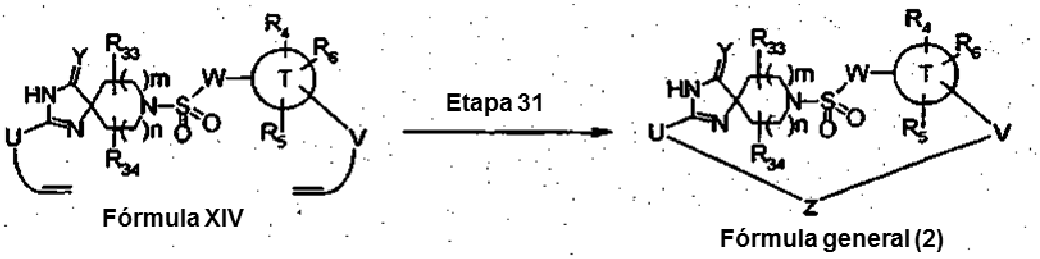
La Etapa 29 es una reacción de S-alquilación de un derivado de tiohidantoína (39). Específicamente, se trata de un método para hacer reaccionar un derivado de tiohidantoína (39) con un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo en un disolvente adecuado tal como metanol en presencia de una base tal como hidróxido sódico. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de varias horas a 24 horas. El derivado de isotiourea (40) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

La Etapa 30 es una reacción para convertir isotiourea en guanidina. Específicamente, se trata de un método para hacer reaccionar un derivado de isotiourea (40) con una amina primaria sustituida o amina secundaria sustituida en un disolvente adecuado tal como diacetamida en presencia de un catalizador ácido como ácido acético. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 0,5 horas a varias horas. El derivado de guanidina (41) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El compuesto derivado representado por la siguiente fórmula general (2), donde Z incluye alquenileno, se puede

sintetizar a partir de un derivado de diolefina (fórmula XIV) por reacción de metátesis de olefina (Etapa 31).

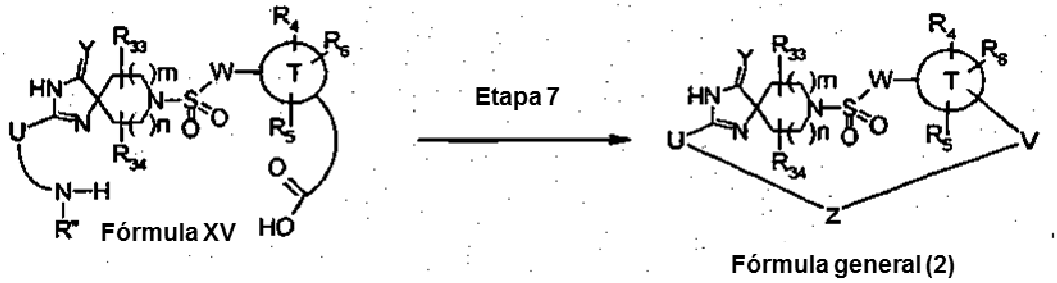
Esquema 21



La Etapa 31 es un método para ciclar un derivado de diolefina (fórmula XIV) usando un reactivo de Grubbs en un disolvente adecuado tal como dicloroetano. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de varias horas a 24 horas. El derivado macrocíclico (fórmula VI) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede purificar mediante cristalización o cromatografía.

El compuesto derivado representado por la siguiente fórmula general (2), donde Z incluye un grupo amido, también se puede sintetizar a partir de un derivado que tiene una amina primaria o una amina secundaria en un extremo del compuesto y un ácido carboxílico en el otro extremo (fórmula XV) mediante una reacción de amidación (Etapa 7).

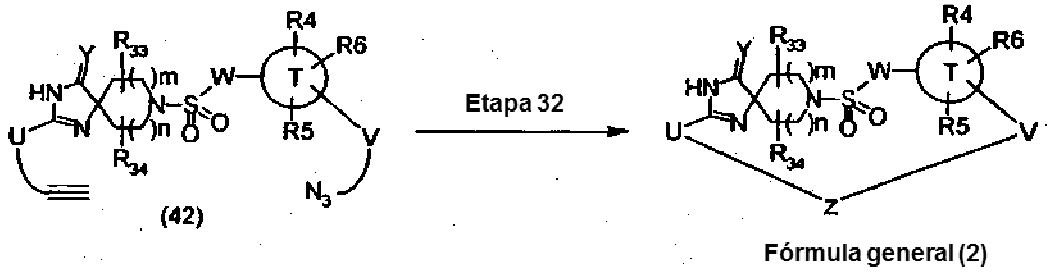
Esquema 22



El compuesto de fórmula (2) se sintetiza por ciclación de un derivado que tiene una amina y un ácido carboxílico en sus extremos (fórmula XV) usando el método anteriormente descrito en la Etapa 7.

El compuesto derivado representado por la siguiente fórmula general (2), donde Z incluye triazol, también se puede sintetizar a partir de un derivado (42) que tiene un alquino en un extremo del compuesto y una azida en el otro extremo usando química de clic (Etapa 32).

Esquema 23



La Etapa 32 es un método para hacer reaccionar una azida y un alquino en un derivado (42) que tiene el alquino y la azida en los extremos en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano en presencia de un catalizador de cobre tal como CuI con la adición de una base tal como diisopropileilemina o 2,6-lutidina y ácido ascórbico si es necesario. La temperatura de reacción es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, y el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas. El derivado representado por la fórmula general (2) se aísla por una técnica común y, si es necesario, se puede
purificar mediante cristalización o cromatografía.

Los derivados se pueden sintetizar a partir de los compuestos obtenidos en los Esquemas 21, 22 y 23 mediante una reacción de hidrogenación de olefinas, reacción de oxidación de olefinas, reacción de oxidación de un átomo de

azufre, reacción de desprotección de varios grupos protectores y similares según necesidad.

Los compuestos que incluyen grupos funcionales como los grupos funcionales alquenilo, amina, ácido carboxílico, alquinilo y azido en los extremos, los materiales de partida usados en los Esquemas 21, 22 y 23 y similares para sintetizar la fórmula general (2), se pueden sintetizar introduciendo previamente estos grupos funcionales en un derivado de ácido carboxílico (7), un derivado de bromuro (9), un derivado de estireno (11), un derivado de haluro de arilo (21), un derivado de aldehído (24), un éster de ácido borónico sustituido (34) y similares, y sometiéndolos al mismo método que el método de fabricación de la fórmula general (1), o se puede sintetizar sintetizando los compuestos intermedios que tienen la fórmula general (1), en donde grupos funcionales tales como ácido carboxílico y fenol se introducen en R_1 o R_2, e introduciendo los grupos funcionales de estos compuestos intermedios en estos derivados mediante la reacción adecuada.

Si los grupos funcionales introducidos en los extremos se han introducido anteriormente en un derivado de ácido carboxílico (7), un derivado de bromuro (9), un derivado de estireno (11), un derivado de haluro de arilo (21), un derivado de aldehído (24), un ácido fenilborónico sustituido (34) y similar, entonces estos grupos funcionales se protegen y desprotegen mediante un método adecuado según necesidad en un procedimiento de síntesis por el mismo método que el método de fabricación de la fórmula general (1).

Si los grupos funcionales introducidos en los extremos se introducen en estos derivados por síntesis de los compuestos intermedios de la fórmula general (1), en donde grupos funcionales tales como los grupos funcionales ácido carboxílico y fenol se introducen en R_1 o R_2, e introduciendo los grupos funcionales de estos compuestos intermedios mediante la reacción adecuada. a continuación, la amidación, la reacción de Mitsunobu y similares se prefieren como la mencionada reacción adecuada. Los grupos funcionales se protegen y desprotegen por un método adecuado según necesidad. Por ejemplo, para introducir alquenilo o azido en R_1, la reacción de amidación se lleva a cabo entre un compuesto de la fórmula general (1), donde el ácido carboxílico se ha introducido en R_1, y una alquilamina, con alquenilo o azido unidos a la anterior. Para introducir alquenilo o alquinilo en R_2, la reacción de Mitsunobu se lleva a cabo entre un compuesto de la fórmula general (1), donde el fenol se ha introducido en R_2, y una alquilamina con alquenilo, alquinilo o una amina protegida unida al anterior. Las materias primas para sintetizar la fórmula general (2) se pueden sintetizar combinando dichas reacciones de introducción de grupos funcionales en R_1 o R_2.

El compuesto (7), compuesto (9), compuesto (11), compuesto (21), compuesto (24) o compuesto (34) usado en las reacciones anteriores se pueden sintetizar a partir de compuestos adecuados usando reactivos y reacciones adecuados. Por ejemplo, un grupo amino, si está presente en R_1 o R_2, se puede alquilar, acilar, carbamar, convertir en ureas o sulfoamidar a partir de compuestos conocidos. Los ácidos carboxílicos o sus ésteres, si está presente, se pueden amidar según las condiciones generales. Los cloruros de sulfonilo, si está presente, se pueden condensar con aminas y sulfonamidar. Los alcoholes, si está presente, se pueden eterificar o carbamar. Los haluros de arilo, si está presente, se pueden acoplar con ácidos arilbóricos o boronatos de arilo en condiciones generales de Suzuki. Las olefinas, si está presente, se pueden reducir o convertir en dioles. Los grupos tioéter, si está presente, se pueden oxidar a sulfóxidos o sulfonas. Si están presentes cetonas o grupos carbonilo, la cadena de carbono se puede extender mediante reacción de Wittig, reacción de Horner-Wadsworth-Emmons}, reacción del aldol o similares. En la introducción de los átomos de flúor, se pueden introducirse mediante estas reacciones reactivos que contienen átomos de flúor, o bien los aldehídos, cetonas o ácidos carboxílicos se pueden hacer reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre, por ejemplo.

Las técnicas para introducir estos grupos se pueden llevar a cabo con referencia a March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley and Sons, Nueva York; J. Med. Chem., 2005, 48, 6066-6083; Organic Syntheses (1951), 31, 8-11; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 837-840; Chem. Rev. 2002, 102, 1359; J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Chem. Rev. 1995, 95, 2457, por ejemplo. Estos grupos se pueden proteger con grupos protectores según condiciones generales, si fuera necesario. Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, por ejemplo.

Algunos de los compuestos de la presente invención son útiles no solamente como compuestos que tienen un efecto análogo a PHT, sino también como compuestos intermedios para la síntesis de compuestos adicionales de la presente invención. Por ejemplo, las aminas se pueden alquilar, acilar, carbamar, convertirse en ureas, sulfonamidar o sulfamidar en según condiciones generales. El ácido carboxílico y los restos éster se pueden convertir en amidas según condiciones generales. Los grupos amido se pueden convertir en grupos tioamido. Las olefinas se pueden reducir o convertir en dioles. Los grupos tioéter, si está presente, se pueden oxidar a sulfóxidos o sulfonas. Las técnicas para introducir estos grupos se pueden llevar a cabo con referencia a March, Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley and Sons, Nueva York; J. Med. Chem., 2005, 48, 6066-6083; Organic Syntheses (1951), 31, 8-11; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 837-840, por ejemplo. Los grupos protectores se pueden desproteger según condiciones generales. Esta reacción se puede llevar a cabo con referencia a Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, por ejemplo. Los haluros de arilo se pueden acoplar con ácidos arilbóricos o boronatos de arilo en condiciones generales de Suzuki. Esto se puede llevar a cabo con referencia a Chem. Rev. 2002, 102, 1359; J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147; Chem. Rev. 1995, 95, 2457, por ejemplo.

Ejemplos

El contenido de la presente invención se describirá más detalladamente con los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo; sin embargo, la presente invención no está limitada al contenido de los ejemplos y ejemplos de ensayo. Todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron con métodos conocidos. Los espectros de RMN ^{1}H se midieron con un instrumento EX270 (fabricado por JEOL), Mercury300 (fabricado por Varian), ARX-3000 (fabricado por Bruker), ECP-400 (fabricado por JEOL) o 400-MR (fabricado por Varian) con o sin Me_4Si como patrones internos (s = singlete, d = doblete, t = triplete, brs = singlete amplio, m = multiplete). Las mediciones de espectrometría de masas se realizaron con un espectrómetro de masas, LCQ Classic (fabricado por Thermo Electron), ZQ2000 (fabricado por Waters), 3100 (fabricado por Waters), ZMD4000 (fabricado por Waters), SQD (fabricado por Waters) o 2020 (fabricado por Shimazu). La irradiación de microondas se llevó a cabo con un instrumento InitiatorTM (fabricado por Biotage). En las técnicas de LCMS y HPLC, la medición del tiempo de retención y la espectrometría de masas se llevaron a cabo con los siguientes aparatos y condiciones analíticas.

[Tabla 1]

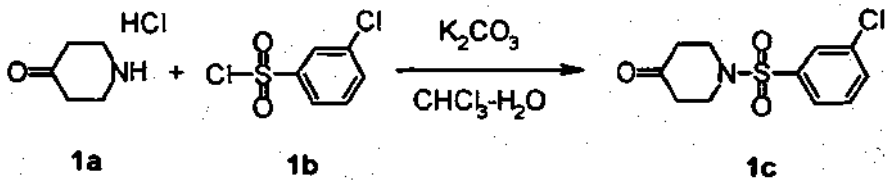
LCMS, HPLC Condición nº	Equipo	Columna (DI X longitud) (mm)	Fase móvil	Gradiente *(A/B)*	Caudal	Temperatura de la columna (ºC)	Longitud de onda
LCMS A-1	Agilent 1100/ LCQ Classic	Cadenza CD-C18 3um (3,0 x 30)	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN	95/5 => 0/100 (3,5 mm) 0/100 (1 min)	1,5 ml/min	35	210-400 nm PDA total
LCMS A-2	Agilent 1100/ LCQ Classic	Cadenza CD-C18 3um (3,0x30)	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN	95/5 => 0/100 (9,5 min) 0/100 (2,5 min)	1,0 ml/mm	35	210-400 nm PDA total
LCMS-B-1	Alliance 2795 HT/ 996 PDA/ ZMD4000	Cadenza CD-C18 3um (3,0 x 30)	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5 => 0/100 (3,5 min) 0/100 (1 min)	1,5 ml/min	35	210-400 nm PDA total
LCMS-C-1	2525 BGM/ 2996 PDA/ ZQ2000	Chromolith Flash RP-18e (46 X 25)	A) AcONH4 10mM H2O B) MeOH	95/5 => 0/100 (3 mm) 0/100 (2 min)	2,0 ml/min	Temperatura ambiente	210-400 nm PDA total
LCMS-C-2	2525 BGM/ 2996 PDA/ ZQ2000	Chromolith Flash RP-18e (4 6 X 25)	10 mM AcONH4, H2O B) MeOH	95/5=> 0/100 (3min) 01100 (2 min)	2,0 ml/min	Temperatura ambiente	210-400 nm PDA total
LCMS-C-3	2525 BGM/ 2996 PDA/ ZQ2000	Chromolith Flash RP-18e (4 6 X 25)	A) AcONH4 10mM H2O B) MeOH	50/50 => 0/100 (3 min) 0/100 (2 min)	2,0 ml/min	Temperatura ambiente	210-400 nm PDA total
LCMS-D-1	2545 BGM/ 2996 PDA/ 3100	SunfireTM C18 5um (46 X 50)	A) 0,50% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN	90/10 => 10/90 (5 min)	4,0 ml/min	25	210-400 cm PDA total
LCMS-E-1	Agilent 1100	Waters X-Bridge C18 Sum (2 1 X 50)	A) 0,01% NH3, H2O B) 0,01% NH3 MeCN	95/5 => 5/95 (5 min)	1,2 ml/min	40	190-400 nm PDA total
LCMS-E-2	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 Sum (2,1 X 50)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5=> 35/65 (5 min)	1,2 ml/min	40	190-400 nm PDA total
LCMS-E-3	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 5um (2,1 X 50)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 01 % TFA, MeCN	95/5 (0 min) => 95/5 (0 5 mm) => 5/95 (5 min)	1,2 ml/min	5,5	190-400 nm PDA total
LCMS-E-4	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 5um (2,1 X 50)	A) 01 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5 (0 min) => 95/5 (0,5 min) => 5/95 (5 min)	1,2 ml/min	45	190-400 nm PDA total

LCMS-E-5	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 5um (2,1 X 50)	A) 0,01% NH3 H2O B) 0, 01 %NaH3 MeCN	95/5 (0 min) => 95/5 (0,5 min) 35/65 (5 min) => 5/95 (5 5 min)	1,2 ml/min	45	190-400 nm PDA total
LCMS-E-6	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 5um (2,1 X 50)	A) 0,01% TFA. H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5=> 5/95 (5 mm)	1,2 ml/min	40	190-400 nm PDA total
LCMS-E-7	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-Bridge C18 3,5um (2,1 X 50)	A) 01 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5(0 min) => 95/5 (3 min)	1,2 ml/min	45	190-400 ruo PDA total
LCMS E-8	Alliance 2795/ ZQ2000	Waters X-badge C18 5um (2,1 X 50)	A) 0,1% TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5 (0 mm) => 95/5 (0 5 mm)=> 35/65 (5 min)=> 5/95 (5,5 min)	1,2 ml/min	45	190-400 nm PDA total
LCMS-F-1	Acquity/ SQD	Ascentis Express C18 (2,1 X 50)	A) AcONH4 10mM H2O B) MeOH	95/5 => 0/100 (1 min) 0/100 (0,4 min)	1,0 ml/min	35	210-400 nm PDA total
LCMS-F-2	Acquityl SQD	Ascentis Express C18 (2,1 X 50)	A) 0,1% HCO2H, H2O B) 0,1% HCO2H, MeCN	95/5 => 0/100 (1 min) 0/100 (0,4 min)	1,0 ml/min	35	210-400 nm PDA total
LCMS-G-1	UFLC XR/2020	Acquity (2,1 X 50)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	95/5 => 0/100 (1,5 min) 0/100 (0,5 min)	1,0 ml/mm	35	305 nm, ancho de banda 95 nm
HPLC-A-1	LC-2010A (SHIMAZU)	YMC-ODSA (6,0 X 150)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	90/20 => 10/80 (40 min)	1,0 ml/min	25	UV 254, 225 nm
HPLC-A-2	LC-2010A (SHIMAZU)	YMC-ODSA (6,0 X 150)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	90/30 => 10/70 (40 nun)	1,0 ml/min	25	UV 254, 225 nm
HPLC-A-3	LC-2010A (SHIMAZU)	YMC-ODSA (6,0 X 150)	A) 0,1 % TFA, H2O B) 0,1 % TFA, MeCN	90/10=> 10/90 (25 rtun)	1,0 ml/min	2,5	UV 254, 225 nm.

Ejemplo 1

8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1)

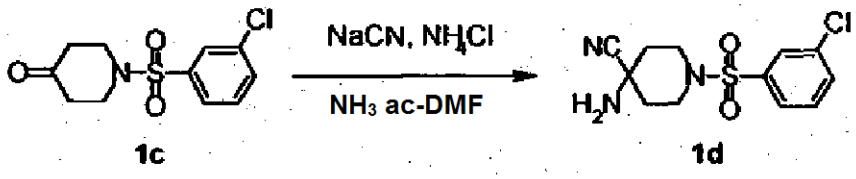
(Reacción 1-1)



Se añadieron carbonato de potasio (13,96 g, 101,1 mmol) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo continuamente a una disolución bifásica de hidrato de clorhidrato de 4-piperidona (6,06 g, 39,48 mmol) en cloroformo (47,4 ml) y agua (47,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo después adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secó con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con n-hexano y a continuación se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ona como un sólido de color blanco (10,5 g, 97 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55 (4H, t, J = 6,3 Hz), 3,42 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,67 (1H, dt, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,77 (1H, t, J = 1,9 Hz).

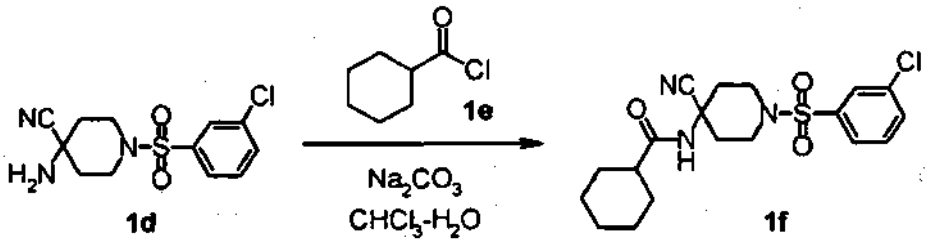
(Reacción 1-2)



Cloruro de amonio (790 mg, 14,77 mmol) y una disolución acuosa de cloruro de amonio al 28 % (2,2 ml) se añadieron a una disolución de 1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ona (3,11 g, 11,36 mmol) in dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, cianuro de sodio (724 mg, 14,77 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 17 horas y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo:n-hexano (4:1) Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua (x 4), y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:3) para dar 4-amino-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carbonitrilo como un sólido de color blanco (2,41 g, 71 %).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,75 (2H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,11-2,14 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 3,54-3,62 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,58-7,66 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 1,8 Hz).

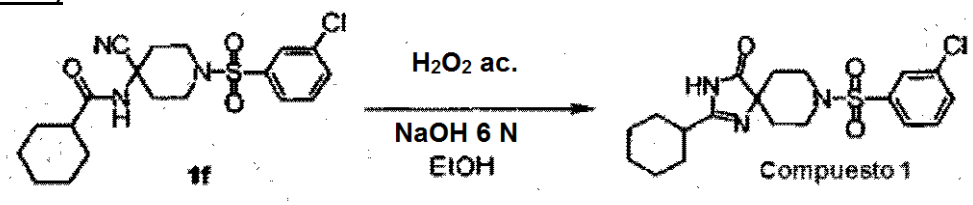
(Reacción 1-3)



Una disolución de cloruro de ciclohexanocarbonilo (118 µl, 0,880 mmol) en cloroformo (0,25 ml) se añadió a una disolución mezclada de 4-amino-1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-4-carbonitrilo (120 mg, 0,400 mmol) en cloroformo (1,25 ml) y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,25 ml), y la mezcla de reacción se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (51 gotas) y la mezcla se agitó adicionalmente 2,5 horas más. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron a continuación, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano para dar la [1-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-ciano-piperidin-4-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico como un sólido de color blanco. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,96 (14H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,55 (2H, brd, J = 13 Hz), 2,76-2,87 (2H, m), 5,58 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,60-7,66 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 1,8 Hz). MS (ESI) m/z = 410 (M+H)+.

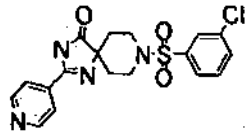
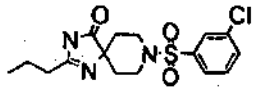
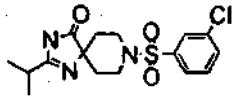
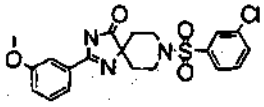
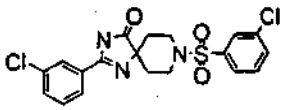
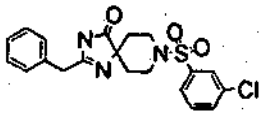
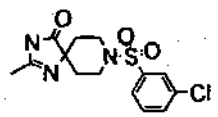
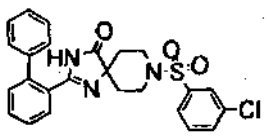
(Reacción 1-4)

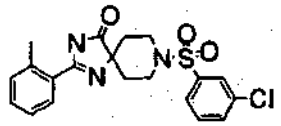
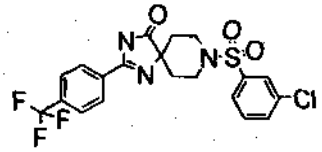
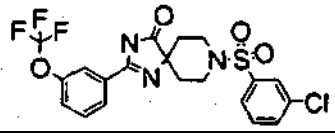
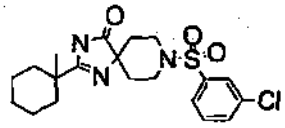
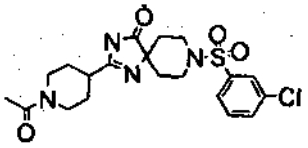
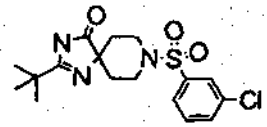
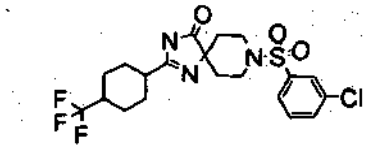
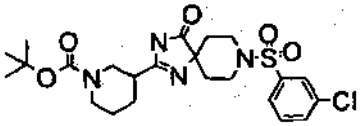
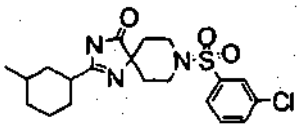
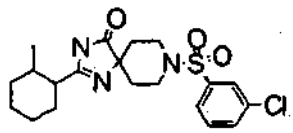
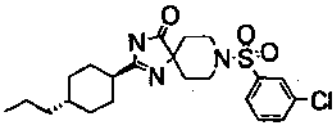
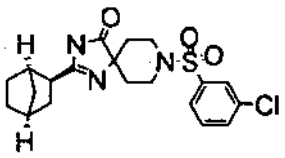


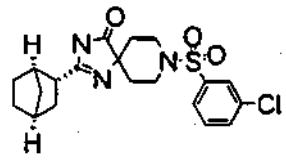
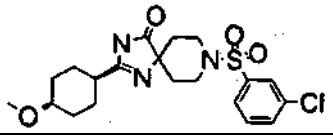
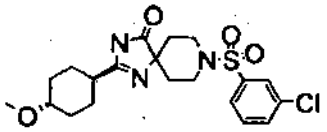
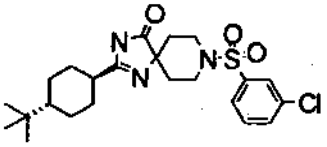
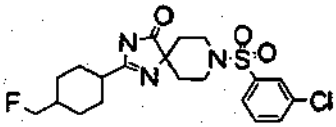
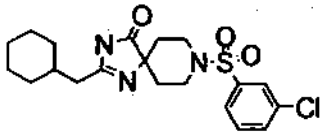
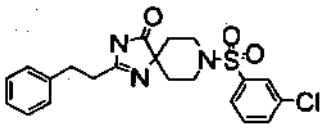
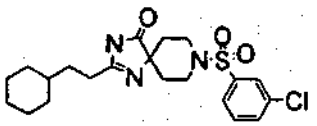
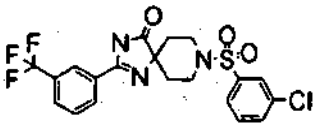
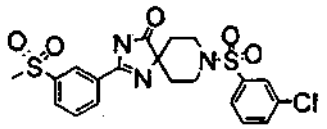
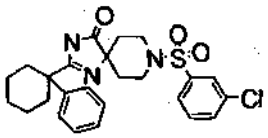
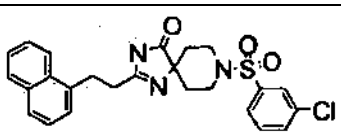
A disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (0,74 ml) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno 30 % (0,25 ml) se añadieron a una disolución de [1 -(3-cloro-bencenosulfonil)-4-ciano-piperidin-4-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,244 mmol) en etanol (1,60 ml). y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 90:10) para dar 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un sólido de color blanco (52 mg, 52 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13-1,40 (7H, m), 1. 54-1,75 (7H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,72-2,80 (2H, m), 3,53-3,59 (2H, m), 7,67-7,85 (4H, m), 10,80 (1H, s). MS (ESI) m/z = 410 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 2]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
2		LCMS-A-1	1. 92	405 (M+H)+
3		LCMS-A-1	1,9	370 (M+H)+
4		LCMS-A-1	1,87	370 (M+H)+
5		LCMS-A-1	2,32	434 (M+H)+
6		LCMS-A-1	2,65	438 (M+H)+
7		LCMS-A-1	2,22	418 (M+H)+
8		LCMS-A-1	1,79	342 (M+H)+
10		LCMS-C-1	2,82	480 (M+H)+

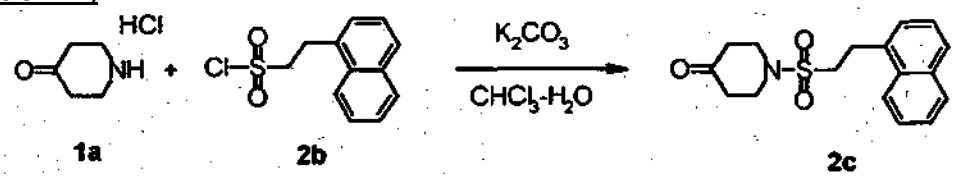
11		LCMS-C-1	2,66	418 (M+M)+
12		LCMS-C-1	2,89	472 (M+H)+
13		LCMS-A-1	2,82	488 (M+H)+
14		LCMS-C-1	2,86	424 (M+H)+
15		LCMS-A-1	1,84	453 (M+H)+
16		LCMS-A-1	1. 97	384 (M+H)+
17		LCMS-C-1	2,81	478 (M+H)+
18		LCMS-C-1	2,8	511 (M+H)+
19		LCMS-A-1	2,22	424 (M+H)+
20		LCMS-C-1	2,78	424 (M+H)+
21		LCMS-C-1	3,1	452 (M+H)+
22		LCMS-C-1	2,76	422 (M+H)+

23		LCMS-C-1	2. 74	422 (M+H)+
24		LCMS-C-1	2,47	440 (M+H)+
25		LCMS-C-1	2,45	440 (M+H)+
26		LCMS-C-1	3,14	466 (M+H)+
27		LCMS-C-1	2,61	442 (M+H)+
28		LCMS-C-1	2,81	424 (M+H)+
29		LCMS-C-1	2,65	432 (M+H)+
30		LCMS-A-1	2,4	438 (M+H)+
31		LCMS-A-1	2,79	472 (M+H)+
32		LCMS-C-1	2,3	482 (M+H)+
33		LCMS-C-1	3,08	486 (M+H)+
34		LCMS-C-1	2,87	482 (M+H)+

Ejemplo 2

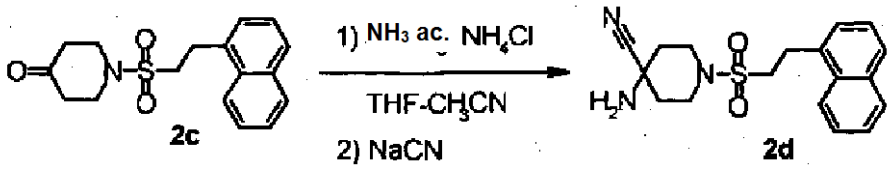
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 35)

(Reacción 2-1)



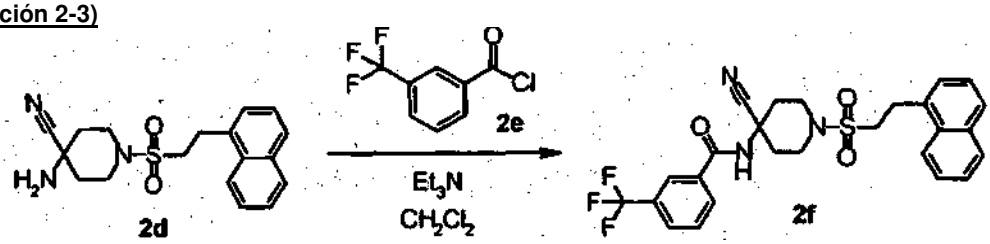
1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidin-4-ona se sintetizó según el procedimiento descrito en la Reacción 1-1 del Ejemplo 1 usando cloruro de 2-naftalen-1-il-etanosulfonilo como reactivo.
MS (ESI) m/z = 318 (M+H)+.

(Reacción 2-2)



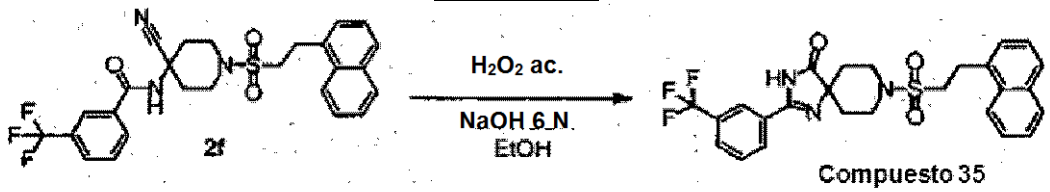
4-Amino-1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidina-4-carbonitrilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 1-2 del Ejemplo 1 usando THF-CH_3CN como disolvente y usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 344 (M+H)+.

(Reacción 2-3)



Cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo (57 µl, 0,378 mmol) se añadió a una disolución de 4-amino-1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidina-4-carbonitrilo (100 mg, 0,291 mmol) y Et_3N (61 µl) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y después se diluyó con CH_2Cl_2, y la capa orgánica, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS (ESI) m/z = 516 (M+H)+.

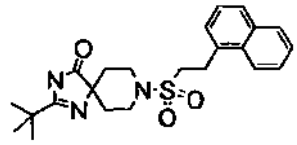
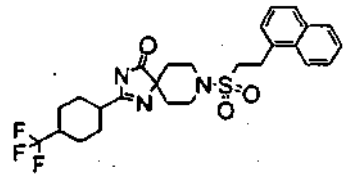
(Reacción 2-4)



8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 1-4 del Ejemplo 1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65-1,75 (2H, m), 2,07-2,16 (2H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,77-7,78 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,02-8,10 (2H, m), 8,18 (1H, s); MS (ESI) m/z = 516 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

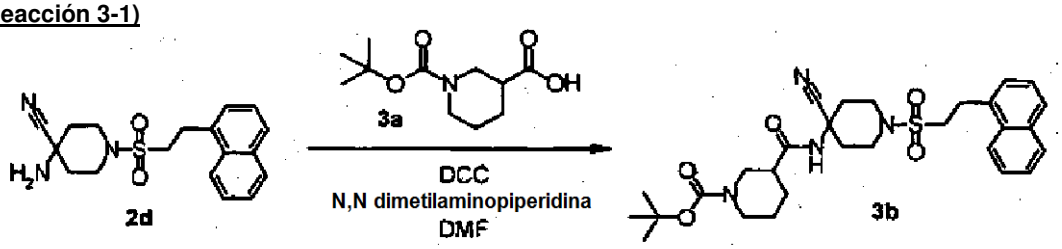
[Tabla 3]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
36		LCMS-A-1	2,24	428 (M+H)+
37		LCMS-A-1	2,55	522 (M+H)+

Ejemplo 3

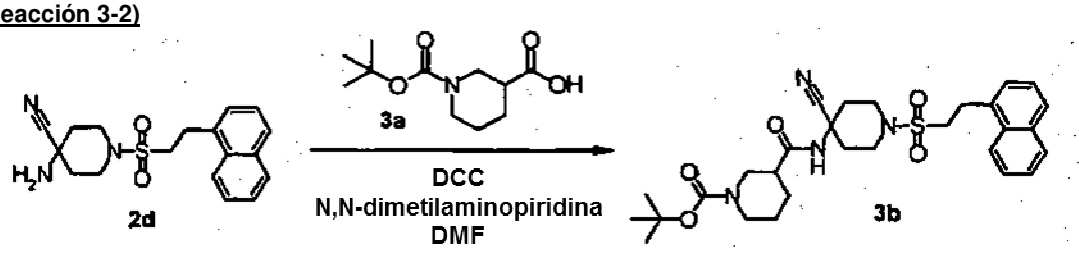
Terc-butil éster del ácido 3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 38)

(Reacción 3-1)



DCC (1,3 eq) y DMAP (5 mol%) se añadieron a una mezcla de 4-amino-1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfo-nil)-piperidina-4-carbonitrilo y 1-terc-butil éster del ácido piperidina-1,3-dicarboxílico (1,3 eq) en DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, y la capa orgánica se lavó a continuación secuencialmente con NaOH 1 N, agua y disolución saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(Reacción 3-2)

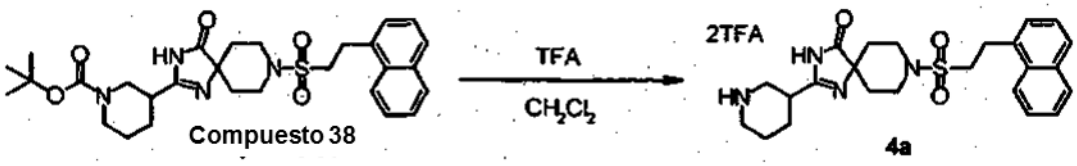


Terc-butil éster del ácido 3-[8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 1-4 del Ejemplo 1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 555 (M+H)+.

Ejemplo 4

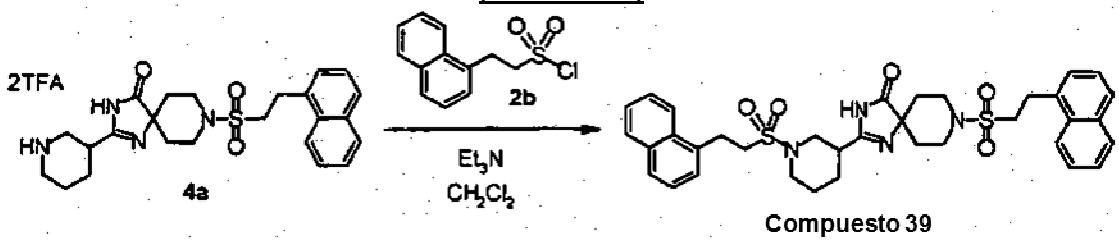
8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 39)

(Reacción 4-1)



Ácido trifluoroacético (10 eq) se añadió gota a gota a una disolución de terc-butil éster del ácido 3-[8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida para dar ditrifluoroacetato de 8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-piperidin-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como una forma de color amarillo pálido(70 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (3H, t), 1,15-1,22 (1H, m), 1,44-1,52 (2H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 1,86-2,03 (3H, m), 2,63-2,71 (1H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 2,86-3,05 (3H, m), 3,49-3,65 (3H, m), 3,65-3,76 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 7,83 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,71 (1H, t, J = 1,77 Hz). MS (ESI) m/z = 517 (M+H)+.

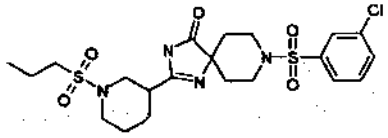
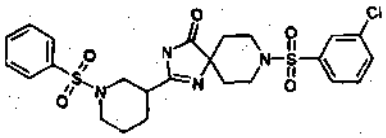
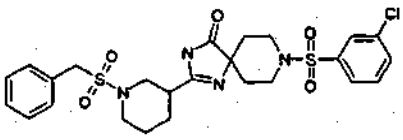
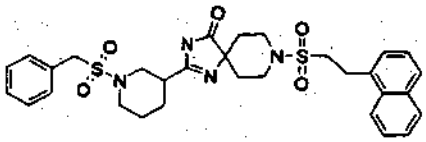
(Reacción 4-2)



8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 del Ejemplo 2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 673 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 3 y el Ejemplo 4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

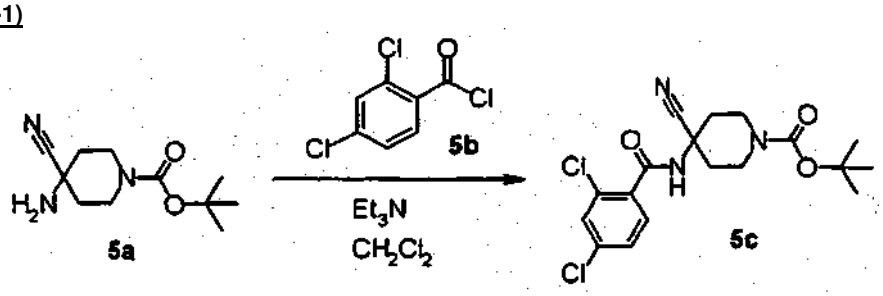
[Tabla 4]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
40		LCMS-E-2	3,76	517 (M+H)+
41		LCMS-E-2	4,13	551 (M+H)+
42		LCMS-E-2	4,11	565 (M+H)+
43		LCMS-M-2	3,58	609 (M+H)+

Ejemplo 5

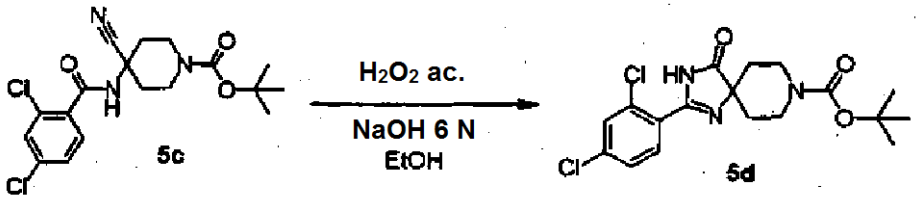
8-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 44)

(Reacción 5-1)



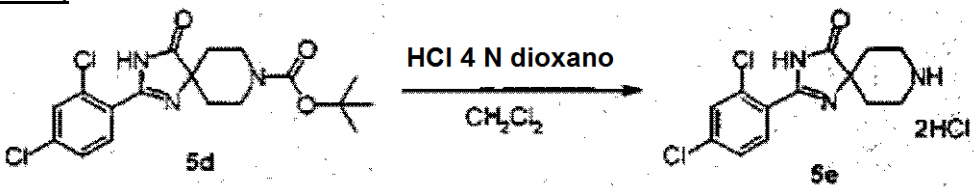
El terc-butil éster del ácido 4-ciano-4-(2,4-dicloro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 del Ejemplo 2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,87-1,97 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 6,48 (1H, brs), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz).

(Reacción 5-2)



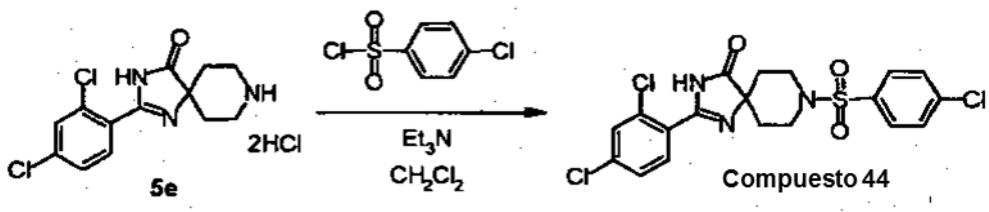
El terc-butil éster del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 1-4 del Ejemplo 1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 490 (M+H)+.

(Reacción 5-3)



Dioxano 4 N en HCl (20 ml, 80 mmol) se añadió a una disolución de terc-butil éster del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (3,11 g, 7,81 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2-hexano, y el sólido precipitado se filtró a continuación. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y a continuación se secó a presión reducida para dar diclorhidrato de 2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (3,18 g) como un sólido incoloro.
MS (ESI) m/z = 298 (M+H)+.

(Reacción 5-4)

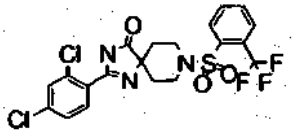
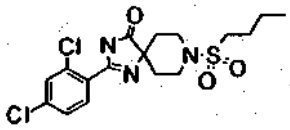
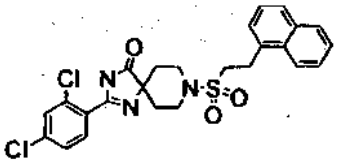


Trietilamina (88 µl, 0,632 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (70 mg, 0,332 mmol) se añadieron a una disolución mezclada de diclorhidrato de 2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100 mg, 0,299 mmol) en diclorometano (3 ml). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica, se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano) para dar 8-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (70,8 mg, 96 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,57-1,67 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,74-2,83 (2H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 7,57-7,60

(1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m), 7,81-7,86 (3H, m), 11,5 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 472 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

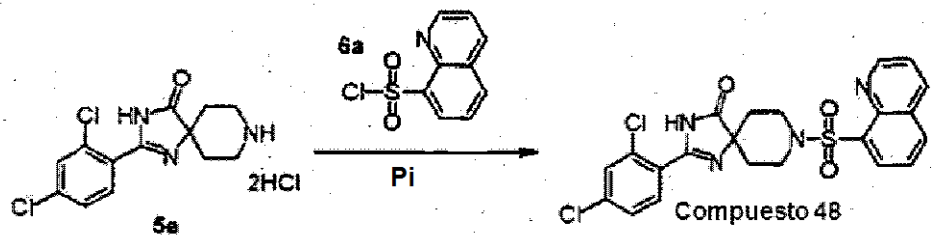
[Tabla 5]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
45		LCMS-C-3	4,59	468, 470 (M+H)+
46		LCMS-A-1	2,45	418 (M+H)+
47		LCMS-A-1	2,94	516 (M+H)+

Ejemplo 6

2-(2,4-Dicloro-fenil)-8-(quinoline-8-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 48)

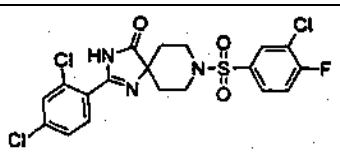
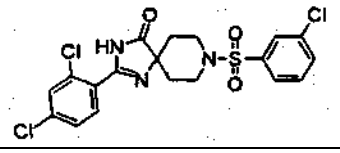
(Reacción 6-1)



2-(2,4-Dicloro-fenil)-8-(quinoline-8-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-2 del Ejemplo 4 usando reactivos y materiales de partida adecuados. y usando piridina como base y como disolvente.
MS (ESI) m/z = 490 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 6 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

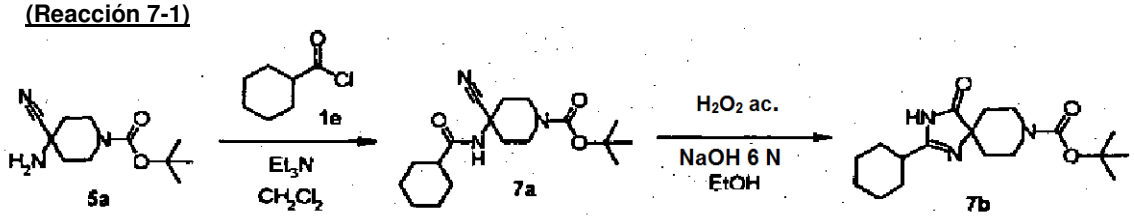
[Tabla 6]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
49		LCMS-C-1	9,77	490 (M+H)+
50		LCMS-C-1	9,57	472 (M+H)+

Ejemplo 7

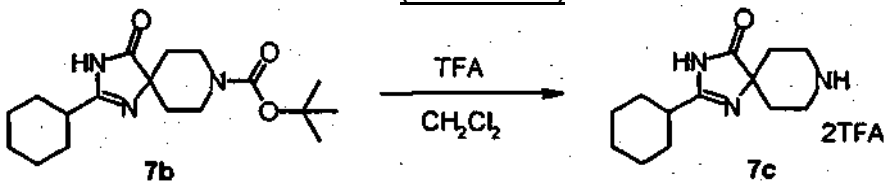
Éster metílico del ácido 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzoico;

(Reacción 7-1)



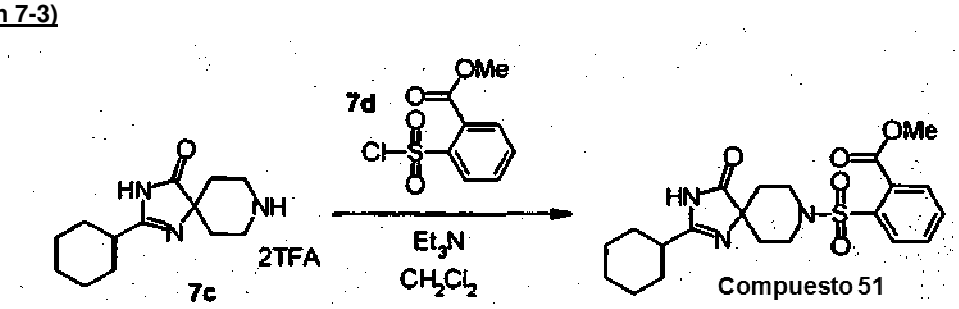
El éster terc-butílico del ácido 2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-1 y Reacción 5-2 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 358 (M+Na)+.

(Reacción 7-2)



Ácido trifluoroacético (20 ml) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (4,43 g, 13,2 mmol) en diclorometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró a continuación con CH_2Cl_2. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó con presión reducida para dar ditrifluoroacetato de 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (5,66 g, 92 %).
MS (ESI) m/z = 236 (M+H)+.

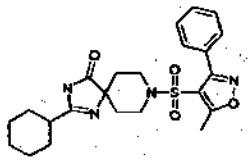
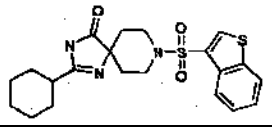
(Reacción 7-3)

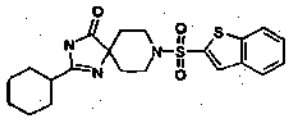
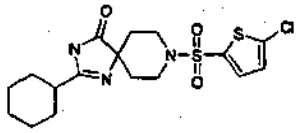
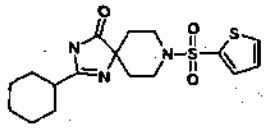
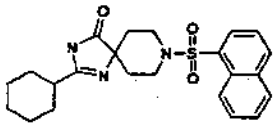
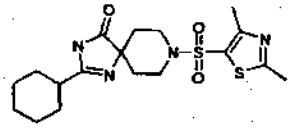
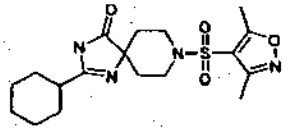
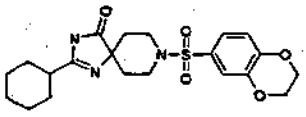
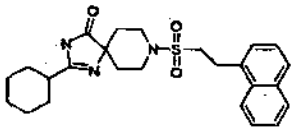
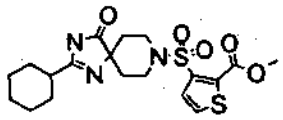
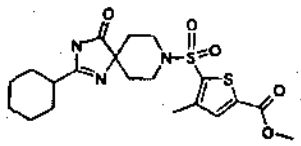
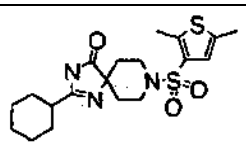
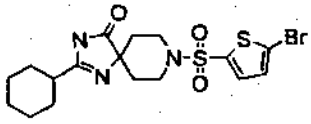


Éster metílico del ácido 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 434 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 7]

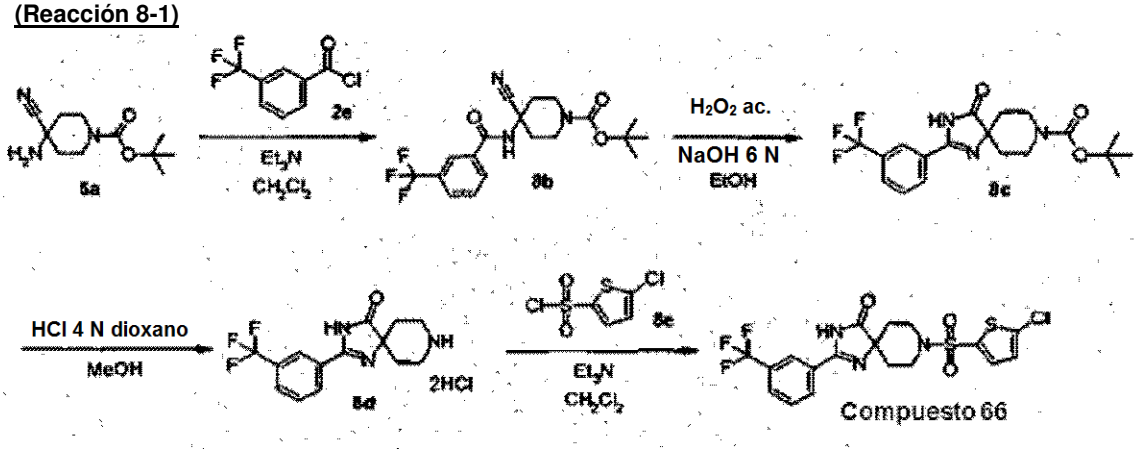
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
52		LCMS-E-1	3,584	458 (M+H)+
53		LCMS-E-1	3,587	433 (M+H)+

54		LCMS-E-1	3. 727	433 (M+H)+
55		LCMS-E-1	3,585	416 (M+H)+
56		LCMS-E-1	3,143	382 (M+H)+
57		LCMS-E-1	3,604	427 (M+H)+
58		LCMS-E-2	1,22	411 (M+H)+
59		LCMS-E-1	3,065	396 (M+H)+
60		LCMS-E-1	3,141	434 (M+H)+
61		LCMS-E-1	3,782	454 (M+H)+
62		LCMS-C-1	2,35	440 (M+H)+
63		LCMS-C-1	2,64	454 (M+H)+
64		LCMS-A-1	2,00	470 (M+H)+
65		LCMS-C-2	2,13	461 (M+H)+

Ejemplo 8

8-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 66)

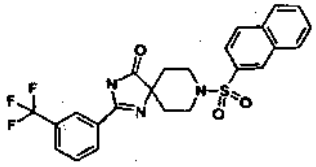
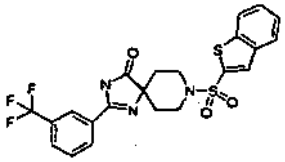
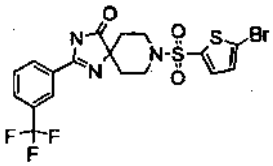
(Reacción 8-1)



El 8-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó por operaciones similares a las del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 478 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 8 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

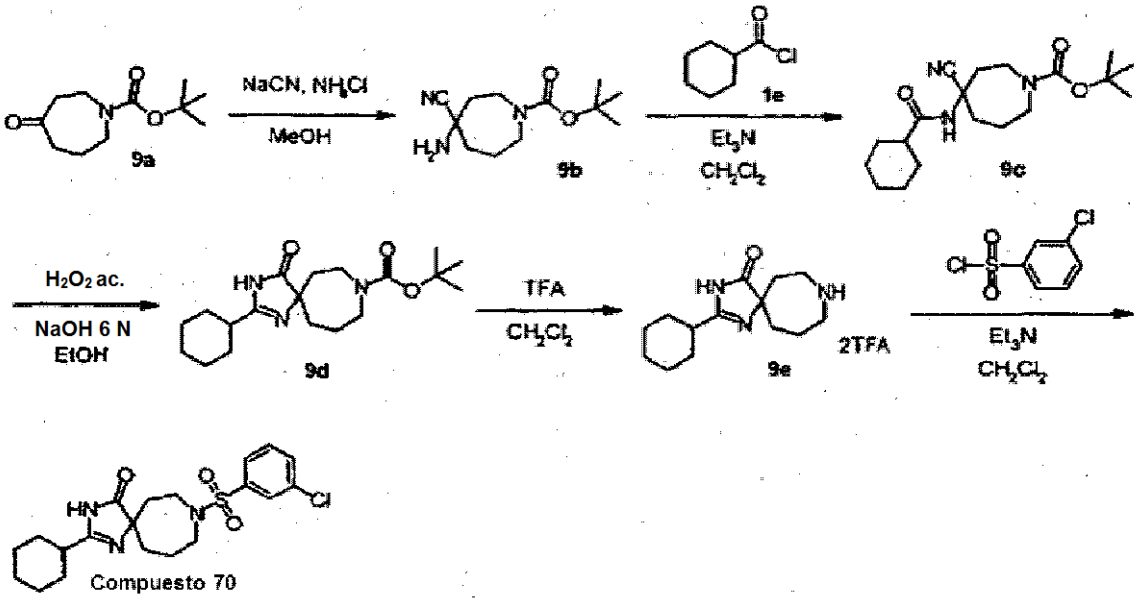
[Tabla 8]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
67		LCMS-C-1	2,90	488 (M+H)+
68		LCMS-C-1	2,92	494 (M+H)+
69		LCMS-C-2	2,38	523 (M+H)+

Ejemplo 9

8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,6]undec-1-en-4-ona (Compuesto 70)

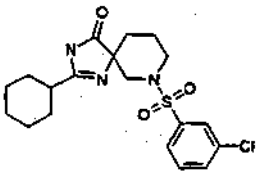
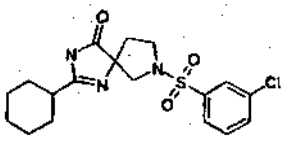
(Reacción 9-1)



8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,6]undec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 1-2 del Ejemplo 1 y el Ejemplo 7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 424 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 9 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

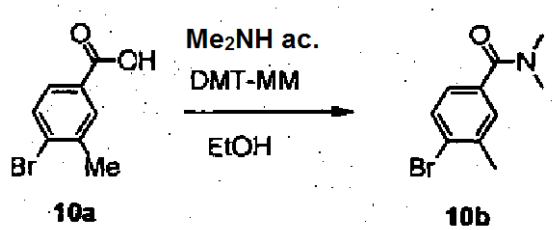
[Tabla 9]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
71		LCMS-E-2	2,78	410 (M+H)+
72		LCMS-E-2	2,81	396 (M+H)+

Ejemplo 10

4-{2-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamidae (Compuesto 73)

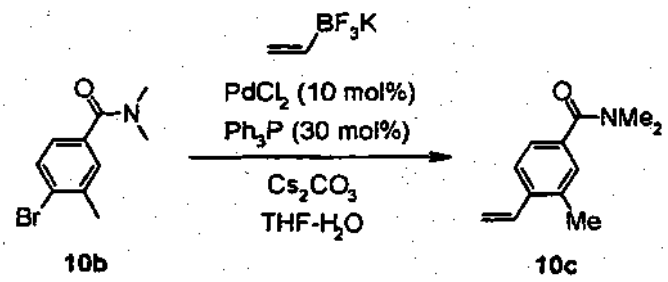
(Reacción 10-1)



El cloruro de n-hidrato de 4-(4,6-Dimetoxi-l,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (n = aproximadamente 2,7) (2,42 g, 7,53 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (1,58 g, 7,37 mmol), EtOH (26 ml) y una disolución acuosa de dimetilamina a 40 % (0,75 ml, 7,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió a continuación en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 4-bromo-3,N,N-trimetil-benzamida como un sólido incoloro (1,16 g, 65 %).
RMN ^{1}H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,42 (3H, s), 2,98 (3H, br s), 3,10 (3H, br s), 7,08 (1H, dd, J = 8,4 y 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz). MS (ESI) m/z = 243 (M+H)+.

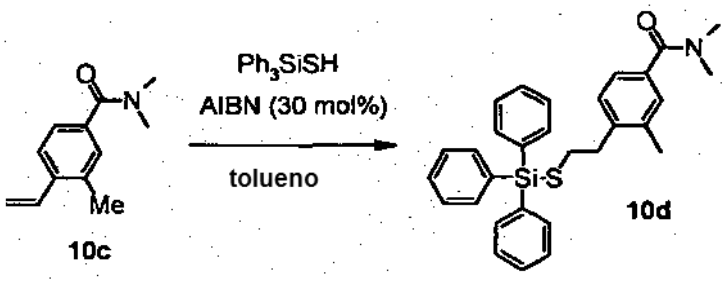
(Reacción 10-2)



Una mezcla de 4-bromo-3,N,N-trimetil-benzamida (798 mg, 3,30 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (579 mg, 4,32 mmol), $PdCl_2$ (59,0 mg, 0,333 mmol), PPh_3 (265 mg, 1,01 mmol) y Cs_2CO_3 (3,22 g, 9,90 mmol) en THF (6,5 ml)-H_2O (0,65 ml) se calentó con agitación a 85 °C durante 21 horas en un tubo de ensayo precintado bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 3,N,N-trimetil-4-vinil-benzamida (565 mg, 90 %).

RMN ^{1}H (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,36 (3H, s), 3,00 (3H, br s), 3,10 (3H, br s), 5,35 (1H, dd, J = 11,0 y 1,0 Hz), 5,68 (1H, dd, J = 17,5 y 1,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 17,5 y 11,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz). MS (ESI) m/z = 190 (M+H)+.

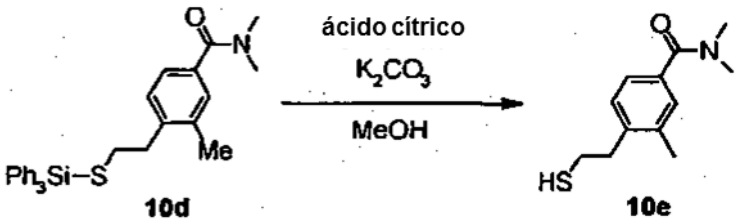
(Reacción 10-3)



Una mezcla de 3,N,N-trimetil-4-vinil-benzamida (706 mg, 3,73 mmol), trifenilsilanetiol (1,76 g, 6,00 mmol) y AIBN (185 mg, 1,13 mmol) en tolueno (16 ml) se calentó con agitación a 88 °C durante 21 horas en un tubo de ensayo precintado bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida.

El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 3,N,N-trimetil-4-(2-trifenilsilanilsulfanil-etil)-benzamida (1,24 g, 69 %).
RMN ^{1}H (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,08 (3H, s), 2,61 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,95 (3H, br s), 3,07 (3H, br s), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,37-7,47 (9H, m), 7,66-7,69 (6H, m). MS (ESI) m/z = 482 (M+H)+.

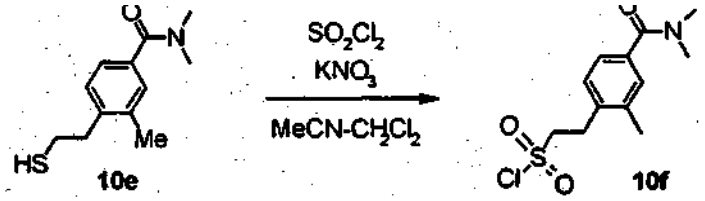
(Reacción 10-4)



Monohidrato de ácido cítrico (110 mg, 0,523 mmol) y carbonato potásico (52,8 mg, 0,382 mmol) se añadieron a una disolución de 3,N,N-trimetil-4-(2-trifenilsilanilsulfanil-etil)-benzamida (767 mg, 1,59 mmol) en MeOH (27 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida,

y el residuo se disolvió a continuación en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 4-(2-mercapto-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida (351 mg, 99 %). RMN ^{1}H (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,33 (3H, s), 2,74 (2H, dt, J = 7,5 y 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99 (3H, br s), 3,10 (3H, br s), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, s). MS (ESI) m/z = 224 (M+H)+.

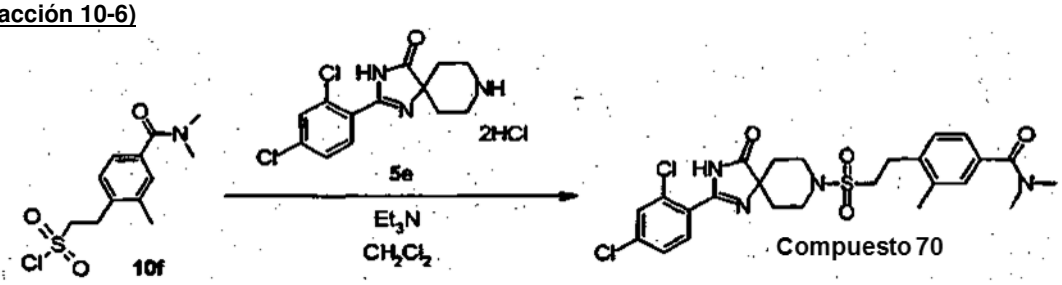
(Reacción 10-5)



Nitrato de potasio (583 mg, 5,77 mmol) se añadió a una disolución de 4-(2-mercapto-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida (514 mg, 2,30 mmol) en MeCN (23 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -40 °C, y una disolución de cloruro de sulfurilo (1,68 M en diclorometano, 3,46 ml 5,81 mmol) se añadió a continuación gota a gota durante 15 minutos. Tras agitar a de -40 °C a -20 °C durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (80 ml) y se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 -> 1/2) para dar cloruro de 2-(4-dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonilo como un sólido incoloro (491 mg, 74 %).

RMN ^{1}H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,39 (3H, s), 2,99 (3H, br s), 3,11 (3H, br s), 3,36 (2H, m), 3,83 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,5 y 1,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,5 Hz). MS (ESI) m/z = 290 (M+H)+.

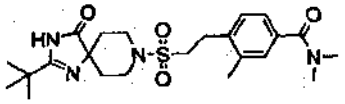
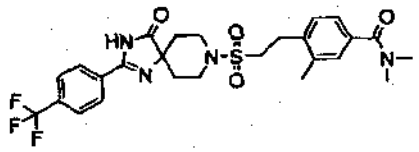
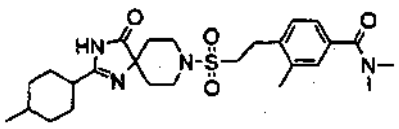
(Reacción 10-6)

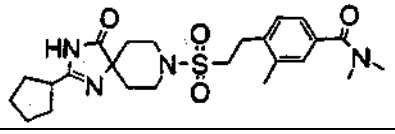
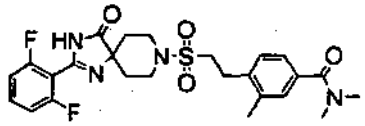
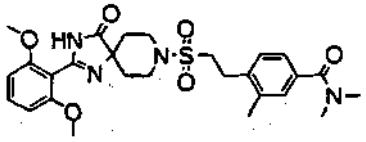
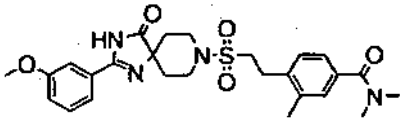
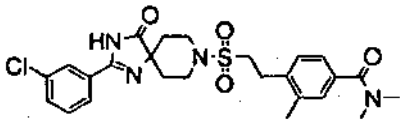
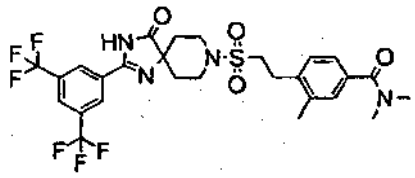
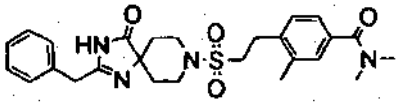
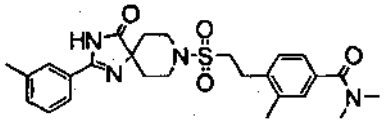
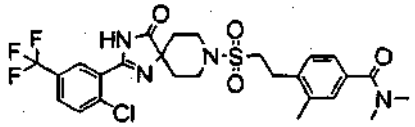
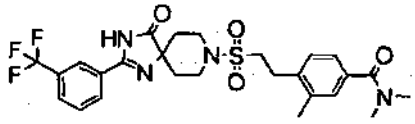
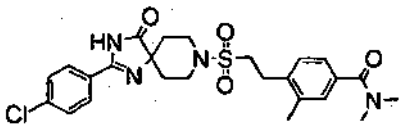
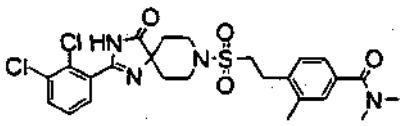
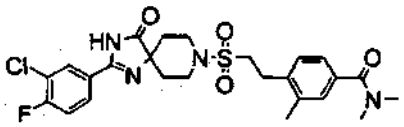


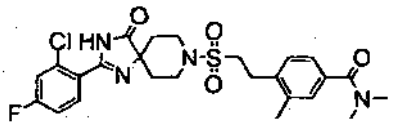
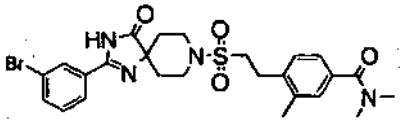
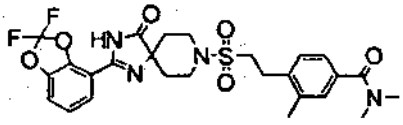
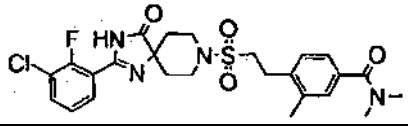
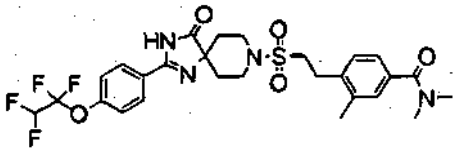
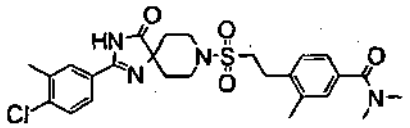
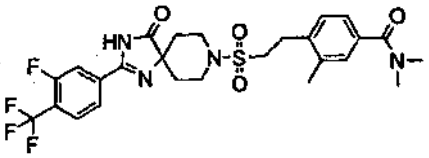
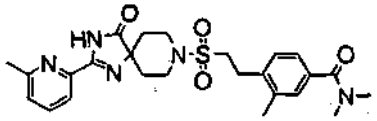
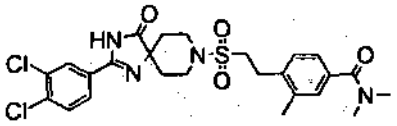
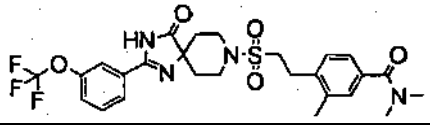
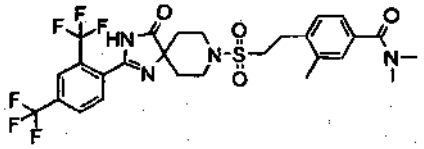
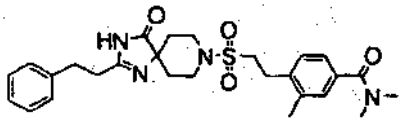
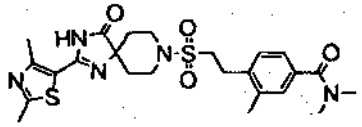
4-{2-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida mide se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 551 (M+H)+.

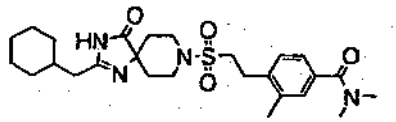
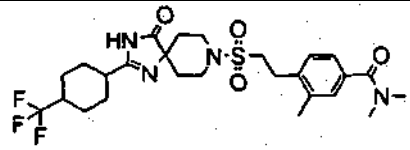
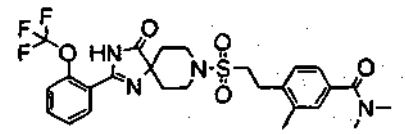
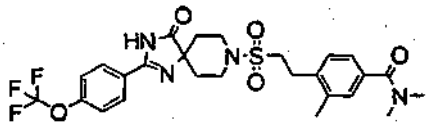
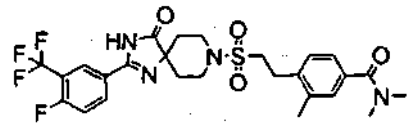
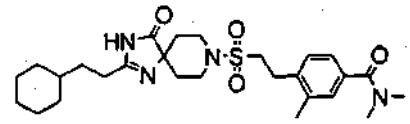
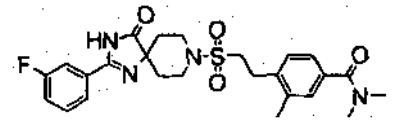
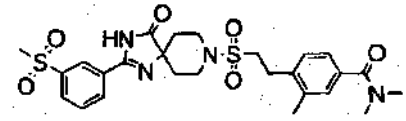
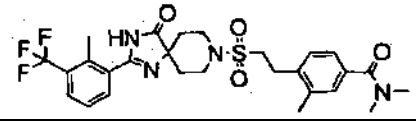
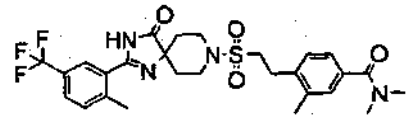
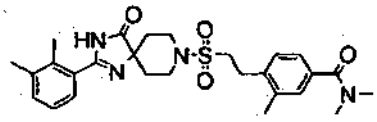
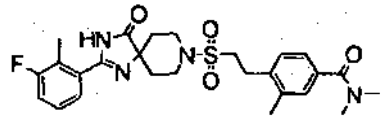
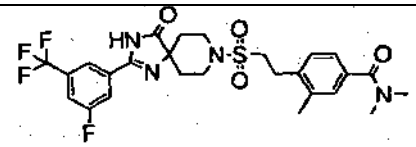
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 10 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 74 a 144)

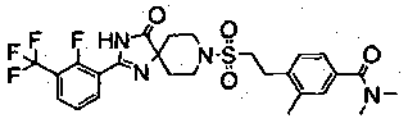
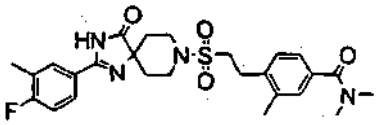
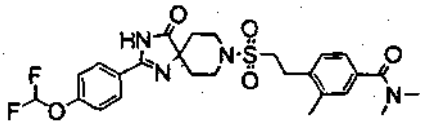
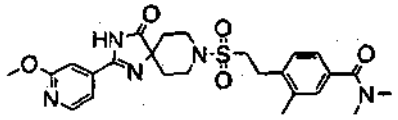
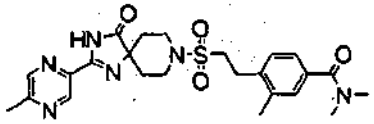
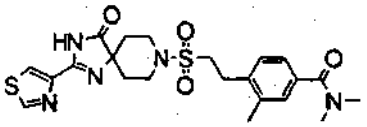
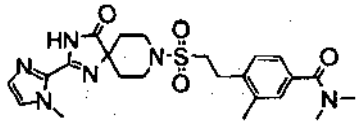
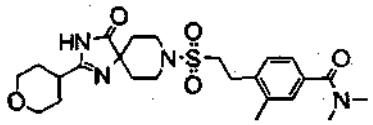
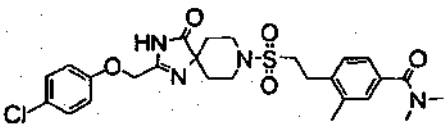
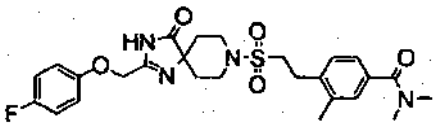
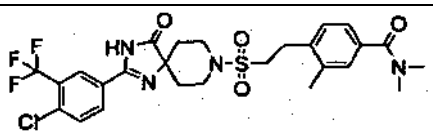
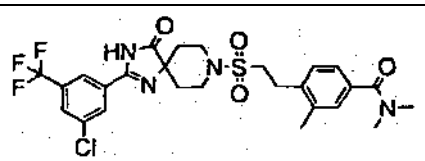
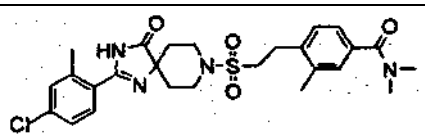
[Tabla 10]

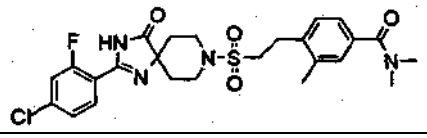
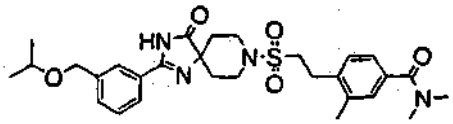
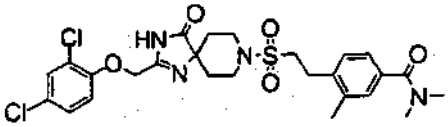
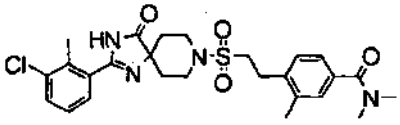
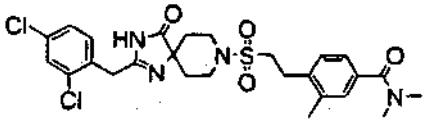
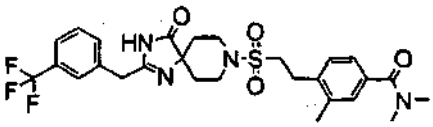
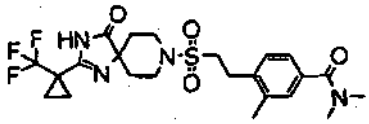
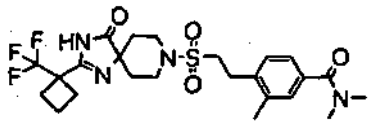
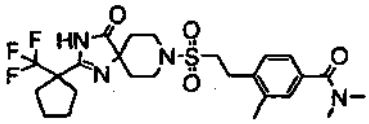
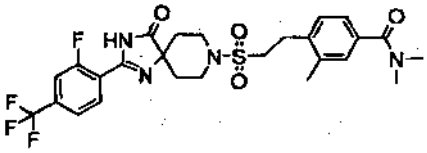
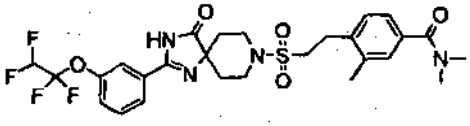
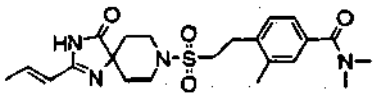
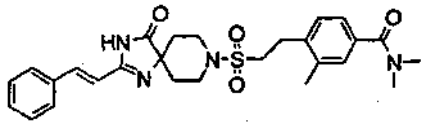
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
74		LCMS-C-2	1,57	463 (M+H)+
75		LCMS-C-1	2,58	551 (M+H)+
76		LCMS-C-1	2,50	503 (M+H)+

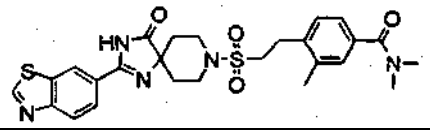
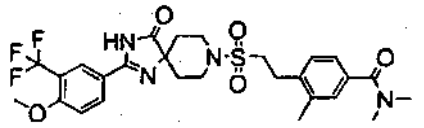
n		LCMS-C-1	2,22	475 (M+H)+
78		LCMS-C-1	2,13	519 (M+H)+
79		LCMS-A-1	1,88	543 (M+H)+
80		LCMS-C-1	2,32	513 (M+H)+
81		LCMS-C-1	2,50	5170 (M+H)+
82		LCMS-A-1	2,72	619 (M+H)+
83		LCMS-C-1	2,23	497 (M+H)+
84		LCQ-01	2,01	497 (M+H)+
85		LCMS-C-1	2,47	585 (M+H)+
86		LCMS-C-1	2,57	551 (M+H)+
87		LCMS-C-1	2,48	517 (M+H)+
88		LCMS-C-1	2,43	551 (M+H)+
89		LCMS-C-1	2,53	535 (M+H)+

90		LCMS-C-1	2,30	535 (M+H)+
91		LCMS-B-1	2,01	561 (M+H)+
92		LCMS-C-2	1,87	563 (M+H)+
93		LCMS-B-1	1,97	535 (M+H)+
94		LCMS-C-1	2,52	599 (M+H)+
95		LCMS-C-1	2,60	531 (M+H)+
96		LCMS-C-1	2,38	569 (M+H)+
97		LCMS-C-1	2,22	498 (M+H)+
98		LCMS-C-1	2,67	551 (M+H)+
99		LCMS-C-1	2,60	567 (M+H)+
100		LCMS-C-1	2,63	619 (M+H)+
101		LCMS-C-1	2,33	511 (M+H)+
102		LCMS-C-1	2,07	518 (m+H)+

103		LCMS-A-1	2,02	503 (M+H)+
104		LCMS-A-1	2,12	557 (M+H)+
105		LCMS-C-1	2,40	567 (M+H)+
106		LCMS-C-1	2,62	567 (M+H)+
107		LCMS-C-2	1,97	569 (M+H)+
108		LCMS-C-1	2,65	517 (M+H)+
109		LCMS-A-1	2,10	501 (M+H)+
110		LCMS-A-1	1,96	561 (M+H)+
111		LCMS-C-1	2,52	565 (M+H)+
112		LCMS-C-1	2,52	565 (M+H)+
113		LCMS-B-1	1,78	511 (M+H)+
114		LCMS-B-1	1,87	515 (M+H)+
115		LCMS-C-1	2,67	569 (M+H)+

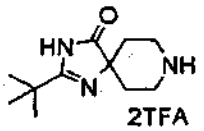
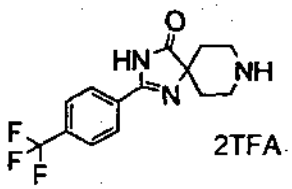
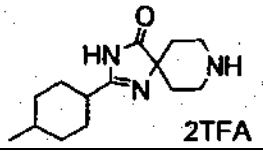
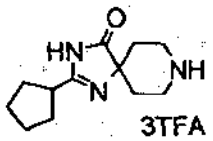
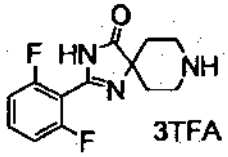
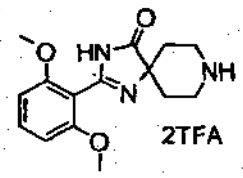
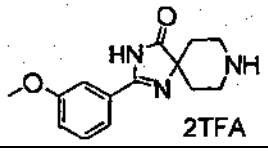
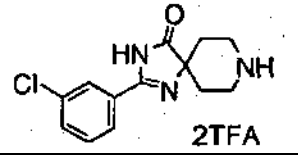
116		LCMS-C-1	2,50	569 (M+H)+
117		LCMS-A-1	2,12	515 (M+H)+
118		LCMS-C-1	2,38	549 (M+H)+
119		LCMS-C-1	2,27	514 (M+H)+
120		LCMS-C-1	2,10	499 (M+H)+
121		LCMS-C-1	1,98	490 (M+H)+
122		LCMS-C-1	2,05	487 (M+H)+
123		LCMS-C-1	1,95	491 (M+H)+
124		LCMS-C-1	2,48	547 (M+H)+
125		LCMS-C-1	2,32	531 (M+H)+
126		LCMS-C-1	2,72	585 (M+H)+
127		LCMS-C-1	2,78	585 (M+H)+
128		LCMS-C-1	2,42	531 (M+H)+

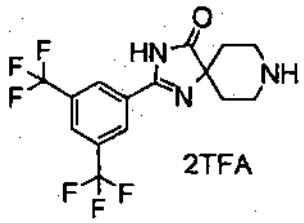
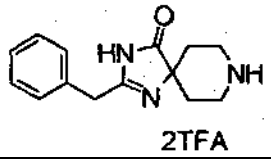
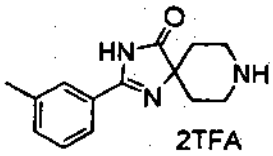
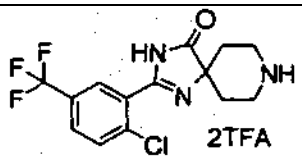
129		LCMS-C-1	2,42	535 (M+H)+
130		LCMS-A-1	2,19	555 (M+H)+
131		LCMS-A-1	2,45	581 (M+H)+
133		LCMS-C-1	2,45	531 (M+H)+
134		LCMS-C-1	2,50	565 (M+H)+
135		LCMS-C-1	2,50	565 (M+H)+
136		LCMS-C-2	1,68	515 (M+H)+
137		LCMS-C-2	1,78	529 (M+H)+
138		LCMS-C-2	1,98	543 (M+H)+
139		LCMS-C-1	2,47	569 (M+H)+
140		LCMS-A-1	2,41	599 (M+H)+
141		LCMS-C-1	2,03	447 (M+H)+
142		LCMS-A-1	2,00	509 (M+H)+

143		LCMS-C-1	2,18	540 (M+H)+
144		LCMS-A-1	2,26	581 (M+H)+

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 74 a 85 y mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 7-1 y la Reacción 7-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

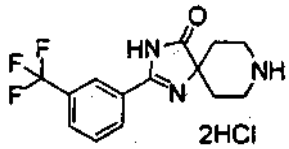
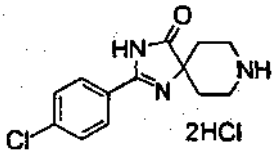
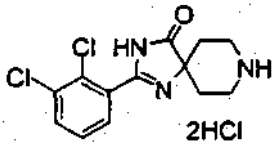
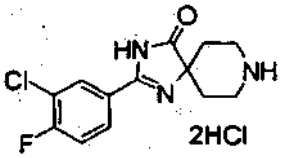
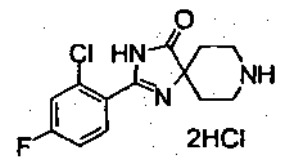
[Tabla 11]

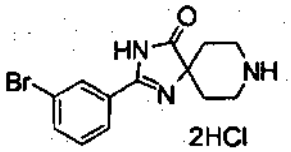
Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina MS(m/z)
74		Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa (Reacción 10-6).
75		298 (M+H)+
76		250 (M+H)+
77		222 (M+H)+
78		266 (M+H)+
79		290 (M+H)+
80		260 (M+H)+
81		264 (M+H)+

82	 2TFA	366 (M+H)+
83	 2TFA	244 (M+H)+
84	 2TFA	244 (M+H)+
85	 2TFA	332 (M+H)+

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 86 a 91 y mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 8 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

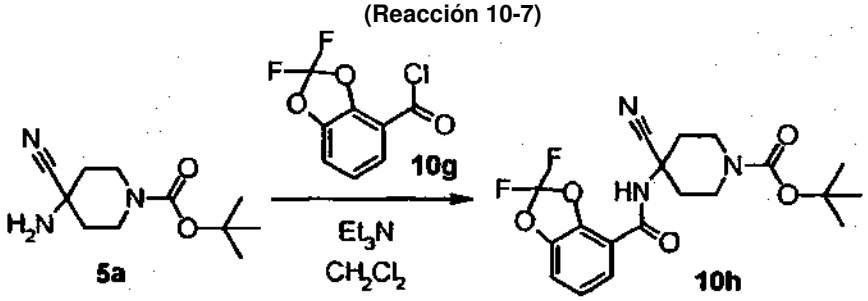
[Tabla 12]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
86	 2HCl	298 (M+H)+
87	 2HCl	264 (M+H)+
88	 2HCl	298 (M+H)+
89	 2HCl	282 (M+H)+
90	 2HCl	282 (M+H)+

91		308 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 92 (ditrifluoroacetato de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

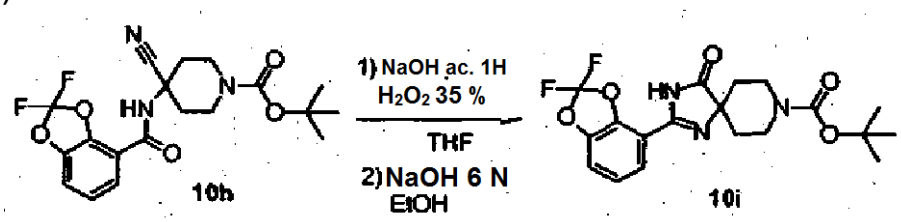
(Reacción 10-7)



El éster terc-butílico del ácido 4-Ciano-4-[(2,2-difluoro-benzo[l,3]dioxol-4-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 del Ejemplo 2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 410 (M+H)+.

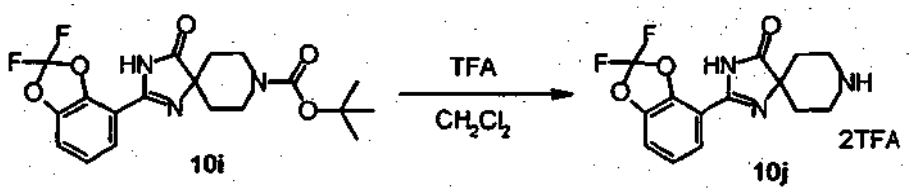
(Reacción 10-8)



Una disolución acuosa de NaOH 1 N (0,274 ml, 0,274 mmol) y una disolución acuosa de H_2O_2 al 35 % (0,051 ml, 0,52 mmol) se añadieron a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (56,0 mg, 0,137 mmol) en THF (0,23 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 43 horas, y una disolución acuosa de H_2O_2 al 35 % (0,030 ml, 0,31 mmol) se añadió después a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la mezcla se inactivó con una disolución acuosa de HCl 1 N (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. Una disolución acuosa de NaOH 6 N (0,33 ml, 2,0 mmol) se añadió a una suspensión del residuo resultante en EtOH (1,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (0,4 ml) y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (51,2 mg, 91 %).

RMN ^{1}H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 1,50 (9H, s), 1,55 (2H, m), 1,95 (2H, m), 3,46 (2H, m), 4,02 (2H, br), 7,23-7,25 (2H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 8,41 (1H, br s).

(Reacción 10-9)

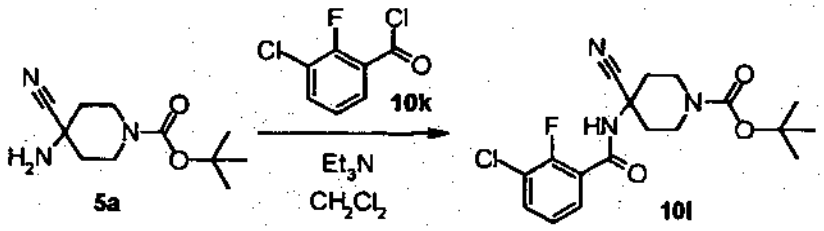


El ditrifluoroacetato de 2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 7-2 del Ejemplo 7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente reacción).

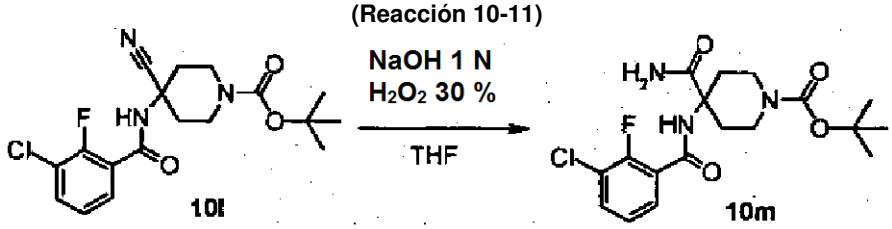
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 93 (diclorhidrato de 2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 10-10)



El éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 del Ejemplo 2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 404 (M+Na)+.

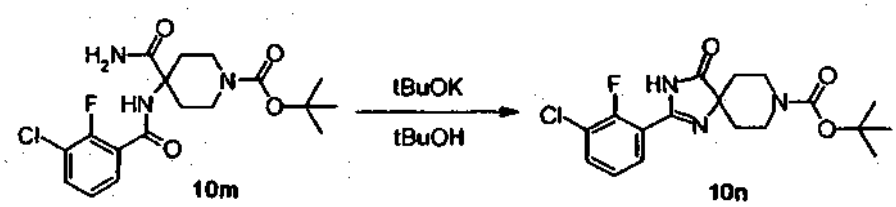
(Reacción 10-11)



NaOH 1 N (8,60 ml, 8,60 mmol) y una disolución de H_2O_2 al 30 % (4,30 ml) se añadieron a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,63 g, 4,28 mmol) en THF (8,60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 por adición de HCl 2 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (x 2) una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con H_2O, y el sólido se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con Et_2O y a continuación se secó a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(3-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico como un polvo de color blanco (1,30 g, 76 %).

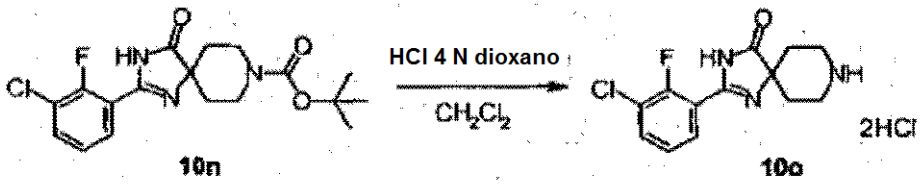
MS (ESI) m/z = 400 (M+H)+.

(Reacción 10-12)



T-butóxido de potasio (1,01 g, 8,97 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(3-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,20 g, 2,99 mmol) en tBuOH (30,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 por adición de HCl 2 N y a continuación se extrajo con AcOEt tres veces. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (x 2) una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/AcOEt = 90:10 -> 50:50) para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico como una forma incolora (1,13 g, 99 %).
MS (ESI) m/z = 382 (M+H)+.

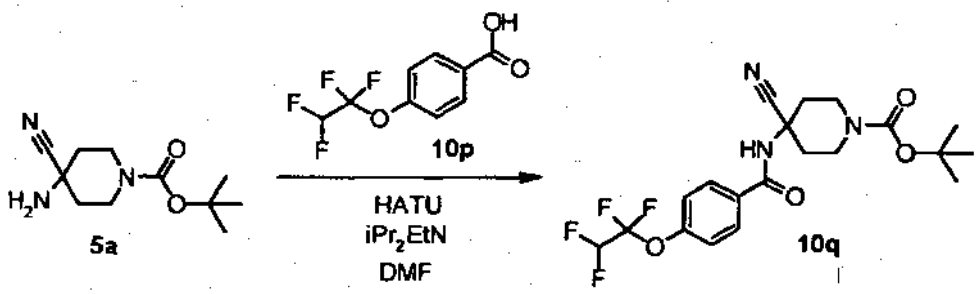
(Reacción 10-13)



El diclorhidrato de 2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 282 (M+H)+.

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 94 (diclorhidrato de 2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

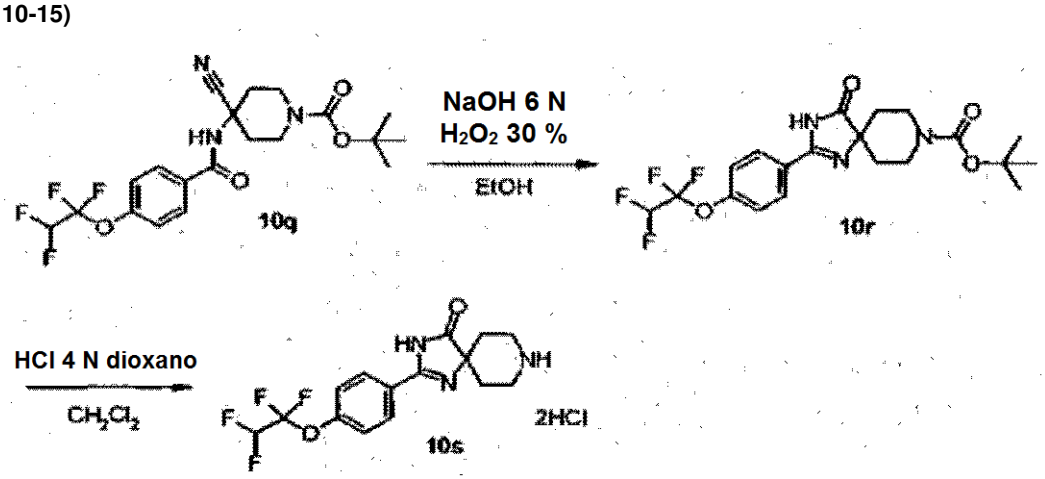
(Reacción 10-14)



Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,60 g, 4,20 mmol) se añadió a una disolución de ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico (1,00 g, 4,20 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (995 mg, 4,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,46 ml, 8,39 mmol) en DMF (8,8 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 28,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (x 2) una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt = 90:10 -> 30:70) para dar éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[4-(l ,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoilamino]-piperidina-1-carboxílico como un polvo de color marrón claro (1,60 g, 86 %).

MS (ESI) m/z = 446 (M+H)+.

(Reacción 10-15)

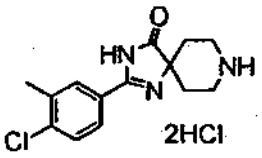
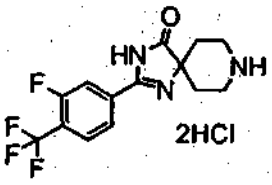
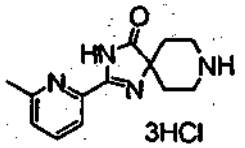
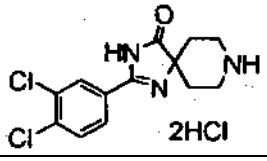
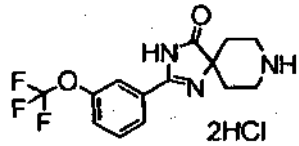


El diclorhidrato de 2-[4-(1,1,2,2-Tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-2 y Reacción 5-3 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 346 (M+H)+.

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 95 a 99 se sintetizaron con operaciones

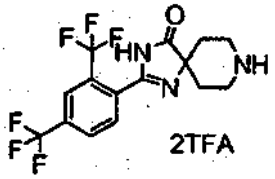
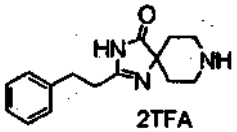
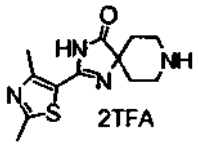
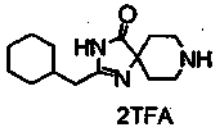
similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-15 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

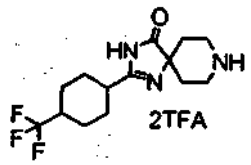
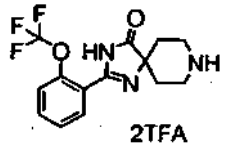
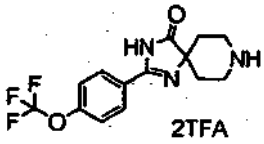
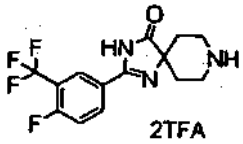
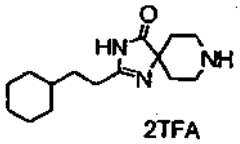
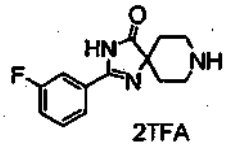
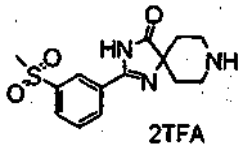
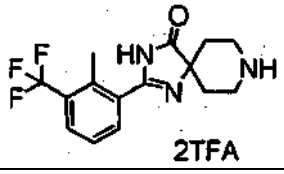
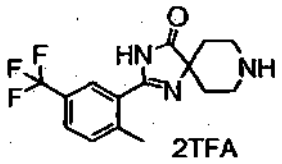
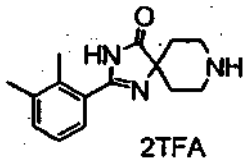
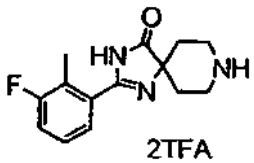
[Tabla 13]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
95		278 (M+H)+
96		316 (M+H)+
97		245 (M+H)+
98		298 (M+H)+
99		314 (M+H)+

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 100 a 114 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 5-2 y Reacción 7-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

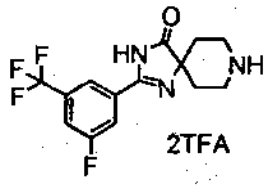
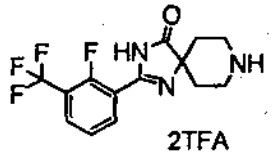
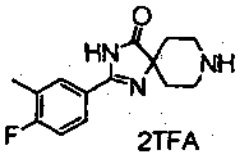
[Tabla 14]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
100		366 (M+H)+
101		258 (M+H)+
102		265 (M+H)+
103		250 (M+H)+

104		304 (M+H)+
105		314 (M+H)+
106		314 (M+H)+
107		315 (M+H)+
108		264 (M+H)+
109		248 (M+H)+
110		308 (M+H)+
111		312 (M+H)+
112		312 (M+H)+
113		258 (M+H)+
114		262 (M+H)+

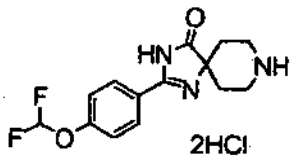
Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 115 a 117 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-8 y Reacción 7-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 15]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
115		315 (M+H)+
116		315 (M+H)+
117		262 (M+H)+

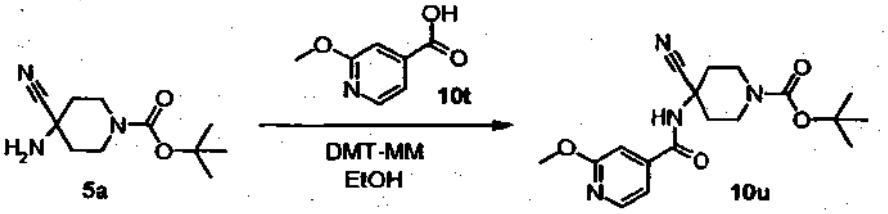
El reactivo de espiroamina siguiente utilizado en la síntesis del Compuesto 118 (2-(4-difluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-8 y Reacción 5-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 16]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
118		296 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 119 (ditrifluoroacetato de 2-(2-metoxi-piridin-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

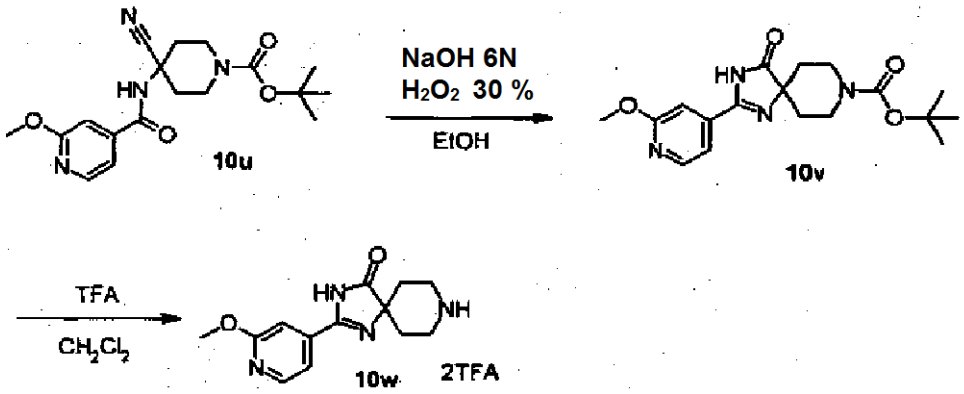
(Reacción 10-16)



2,7-hidrato de cloruro 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (1,06 g, 3,26 mmol) se añadió a una disolución de ácido 2-metoxi-isonicotínico (500 mg, 3,26 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (669 mg, 2,97 mmol) en EtOH (8,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 46,5 horas. Una disolución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con AcOEt tres veces. Las capas orgánicas se lavaron con una disolución acuosa se salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH = 99:1 a 95:5) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[(2-metoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico en forma incolora (901 mg, 84 %).

MS (ESI) m/z = 361 (M+H)+.

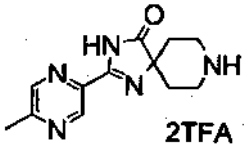
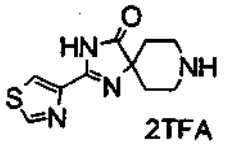
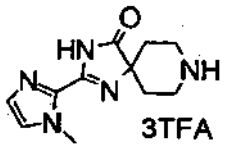
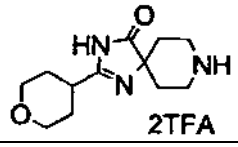
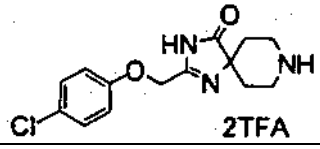
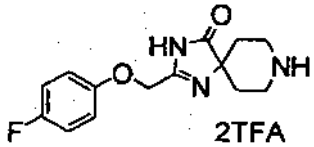
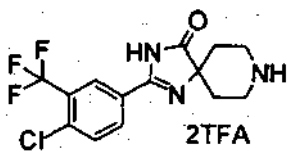
(Reacción 10-17)

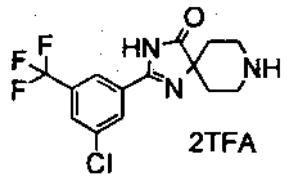
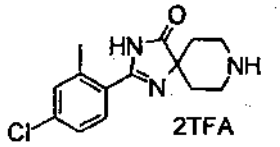
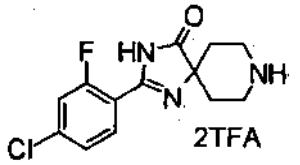
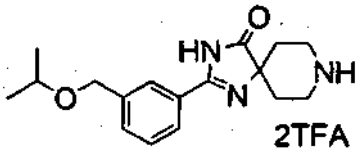
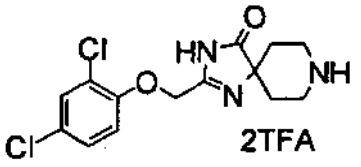


Ditrifluoroacetato 2-(2-metoxi-piridin-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. (Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente reacción).

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 120 a 131 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-16 y la Reacción 10-17 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

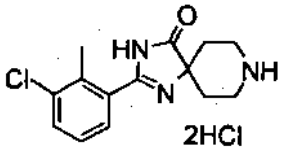
[Tabla 17]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
120		246 (M+H)+
121		Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa (Reacción 10-6).
122		234 (M+H)+
123		Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa (Reacción 10-6).
124		294 (M+H)+
125		278 (M+H)+
126		332 (M+H)+

127	 2TFA	331 (M+H)+
128	 2TFA	278 (M+H)+
129	 2TFA	282 (M+H)+
130	 2TFA	302 (M+H)+
131	 2TFA	328 (M+H)+

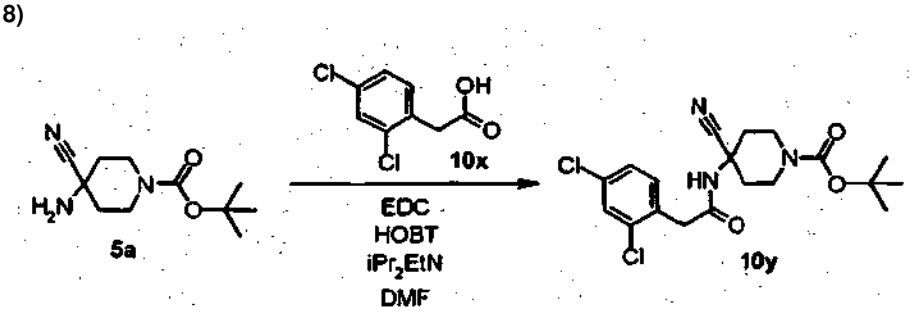
El reactivo de espiroamina siguiente utilizado en la síntesis del Compuesto 133 se sintetizó con operaciones similares a las de la Reacción 10-16, Reacción 10-8 y Reacción 5-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 18]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
133	 2HCl	378 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 134 (ditrifluoroacetato de 2-(2,4-dicloro-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 10-18)

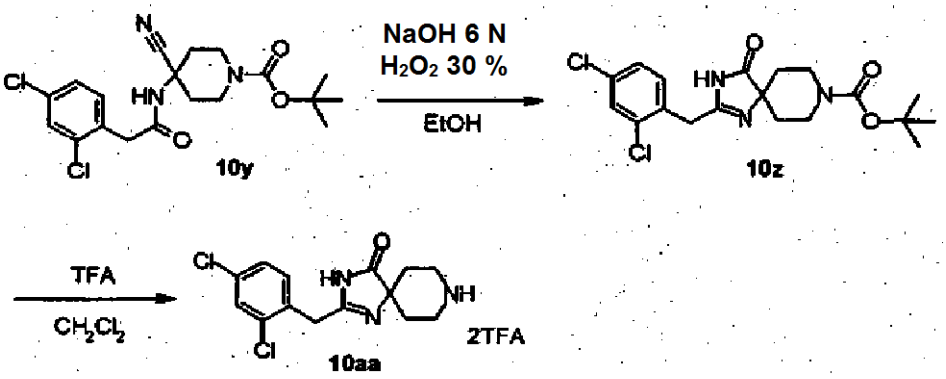


Ácido (2,4-dicloro-fenil)-acético (218 mg, 1,07 mmol), Clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino-propil)carbodiimida (255 mg, 1,33 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (136 mg, 0,88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,378 ml, 2,22 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,888 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. H_2O (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con AcOEt (40 ml y 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (20 ml), HCl 1 N (20 ml), H_2O (20 ml) y disolución saturada de

salmuera (20 ml), y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[2-(2,4-diclorofenil)-acetylamino]-piperidina-1-carboxílico como un polvo de color blanco (285 mg, 78 %).

RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 1,72 (2H, ddd, J = 13,2, 10,7, 3,9 Hz), 2,34-2,37 (2H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,68 (2H, s), 3,81-3,97 (2H, m), 5,55 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, 7,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz). MS (ESI) m/z = 412 (M+H)+.

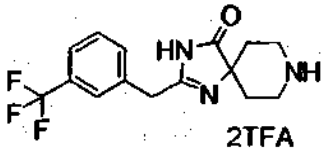
(Reacción 10-19)



El ditrifluoroacetato de 2-(2,4-Dicloro-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 312 (M+H)+.

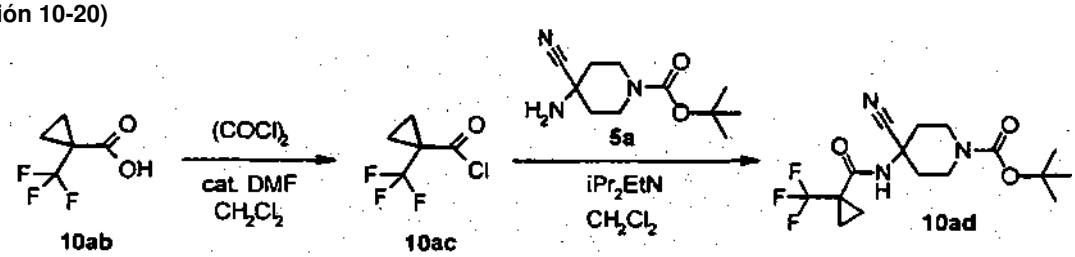
El reactivo de espiroamina siguiente utilizado en la síntesis del Compuesto 135 se sintetizó con operaciones similares a las de la Reacción 10-18 y la Reacción 10-19 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 19]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
135	 2TFA	312 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 136 (2-(ditrifluoroacetato de 1-trifluorometil-ciclopropil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 10-20)

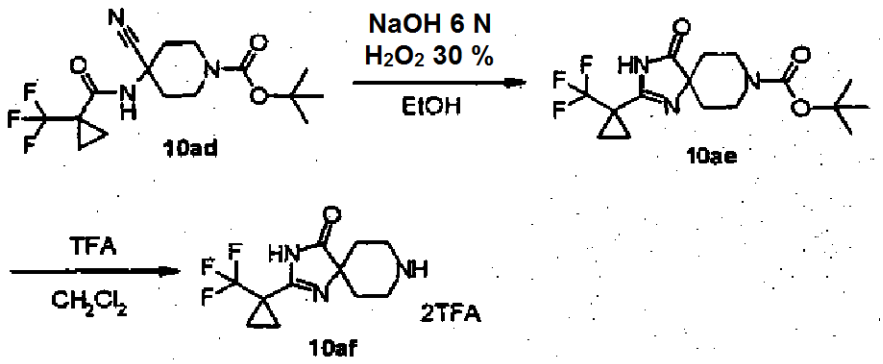


Cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,3 mmol) y dimetilformamida (8 µl) se añadieron a una disolución de ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico (308 mg, 2,00 mmol) en diclorometano (2,1 ml) a 0 ℃. La mezcla se agitó a 0 ℃ durante 30 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo resultante en diclorometano (1,5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de éster terc-butílico del ácido amino-4-cianopiperidina-1-carboxílico (377 mg, 1,67 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol) en diclorometano (2,0 ml) durante tres minutos a 0 ℃, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua. se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1 -> 2/1) para dar el éster terc-butílico

del ácido 4-ciano-4-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-piperidina-1-carboxílico como un sólido incoloro (519 mg, 86 %).

RMN ^{1}H (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 1,29 (2H, dd, J = 7,5 y 4,5 Hz), 1,56 (2H, m), 1,80 (2H, m), 2,40 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,93 (2H, br), 6,07 (1H, br s). Rf = 0,62 en TLC (desarrollador; hexano:AcOEt = 1:1).

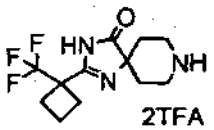
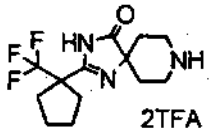
(Reacción 10-21)



Ditrifluoroacetato de 2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. (Este compuesto se utilizó directamente en la Reacción 10-6).

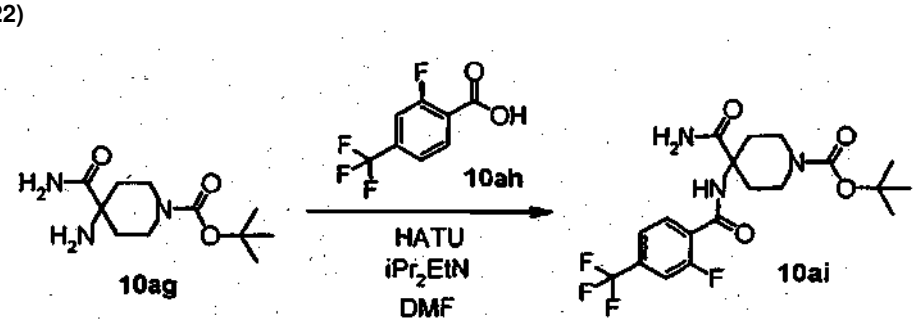
Los reactivos de espiroamina siguientes utilizados en la síntesis de los Compuestos 137 a 138 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-20 y la Reacción 10-21 usando reactivos y materiales de partida adecuados. (Estos compuestos se utilizaron directamente en la Reacción 10-6).

[Tabla 20]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
137		Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa (Reacción 10-6).
138		Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa (Reacción 10-6).

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 139 (ditrifluoroacetato de 2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

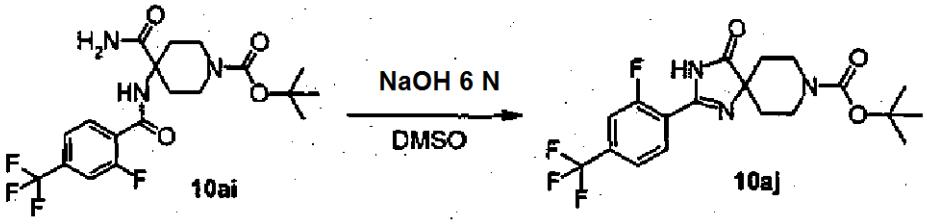
(Reacción 10-22)



HATU (939 mg, 2,47 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,09 mmol) se añadieron a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,06 mmol) y ácido 2-fluoro-4-trifluorometil-benzoico (514 mg, 2,47 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y a continuación se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó a continuación con H_2O y disolución saturada de salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-hexano y EtOAc y a continuación se recogió por filtración para

dar el éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico como un sólido de color blanco. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

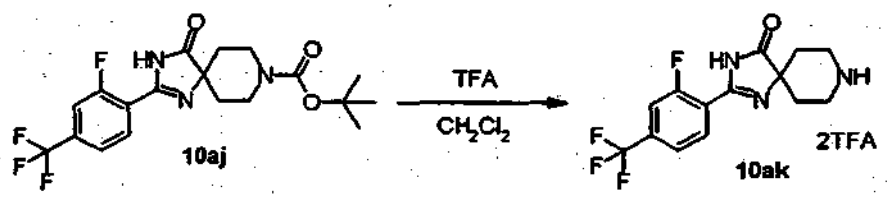
(Reacción 10-23)



Una disolución acuosa de NaOH 6 N (54.8 µl, 323 µmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 231 µmol) en DMSO (0,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y a continuación se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con H_2O y disolución saturada de salmuera. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5) para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico como un sólido de color blanco (54,5 mg, 57 %).

MS (ESI) m/z = 438 (M+Na)+.

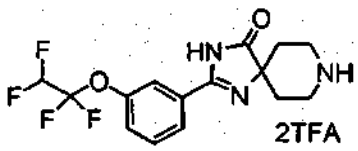
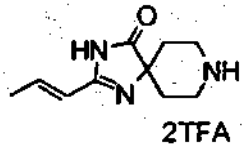
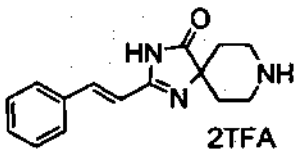
(Reacción 10-24)

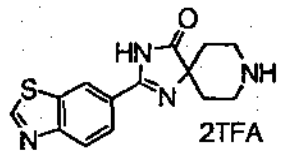


El ditrifluoroacetato de 2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 315 (M+H)+.

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 140 a 143 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-22, Reacción 10-23 y Reacción 10-24 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

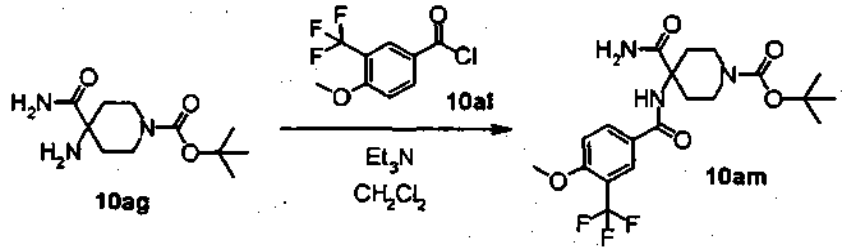
[Tabla 21]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
140		346 (M+H)+
141		194 (M+H)+
142		256 (M+H)+

143	 2TFA	287 (M+H)+

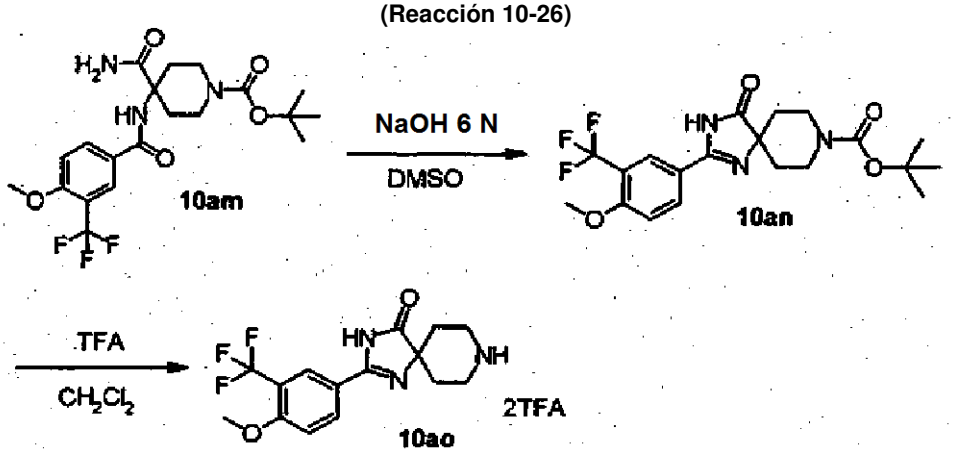
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 144 (ditrifluoroacetato de 2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 10-25)



El éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-(4-metoxi-3-trifluorometil-benzoilamino)-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando el éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-carboxílico como material de partida de amina.
MS (ESI) m/z = 446 (M+H)+.

(Reacción 10-26)

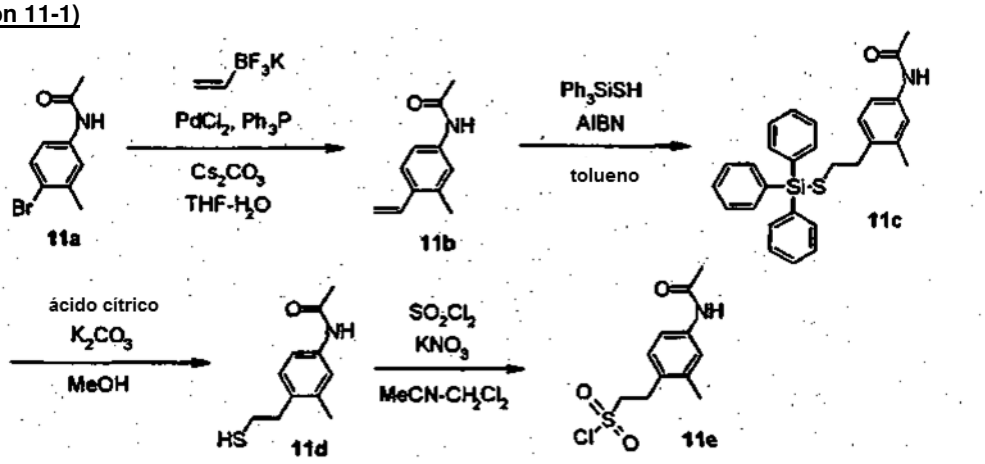


El ditrifluoroacetato de 2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-23 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 328 (M+H)+.

Ejemplo 11

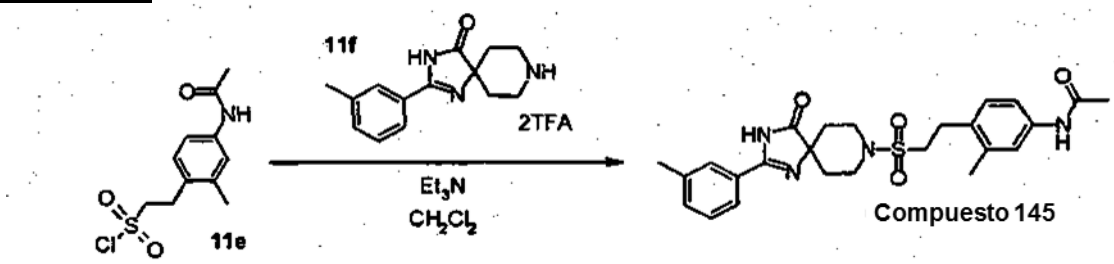
N-{3-Metil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida (Compuesto 145)

(Reacción 11-1)



El cloruro de 2-(4-acetilamino-2-metil-fenil)-etanosulfonilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 276 (M+H)+.

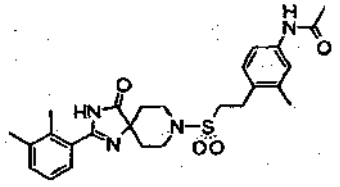
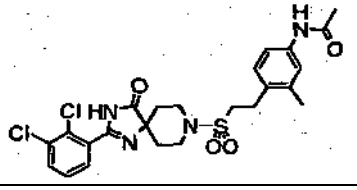
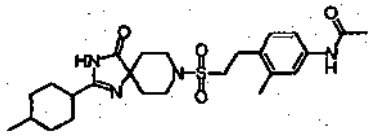
(Reacción 11-2)



N-{3-Metil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 483 (M+H)+.

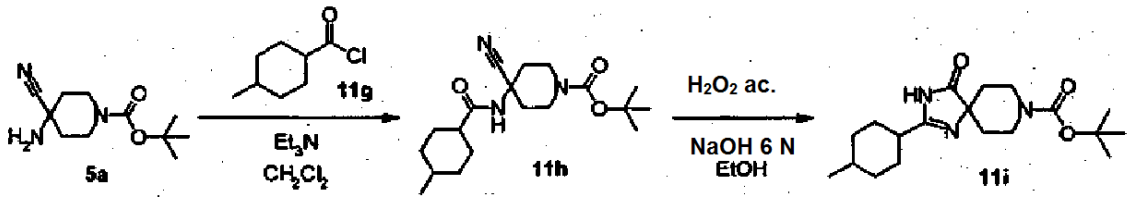
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 22]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
146		LCMS-C-1	2,33	497 (M+H)+
147		LCMS-C-1	2,40	537 (M+H)+
148		LCMS-C-1	2,45	489 (M+H)+

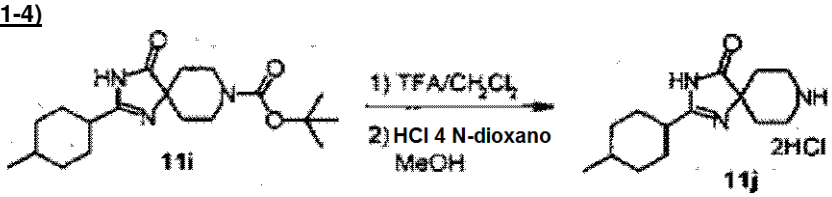
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 148 (diclorhidrato de 2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 11-3)



El éster terc-butílico del ácido 2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-1 y la Reacción 5-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 372 (M+Na)+.

(Reacción 11-4)

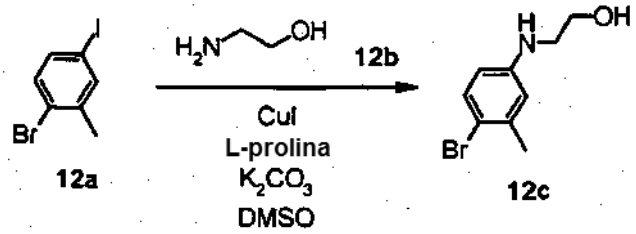


El diclorhidrato de 2-(4-Metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 7-2 y la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 250 (M+H)+.

Ejemplo 12

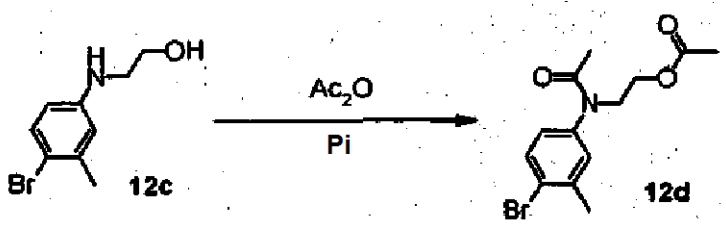
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluoromethoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 149)

(Reacción 12-1)



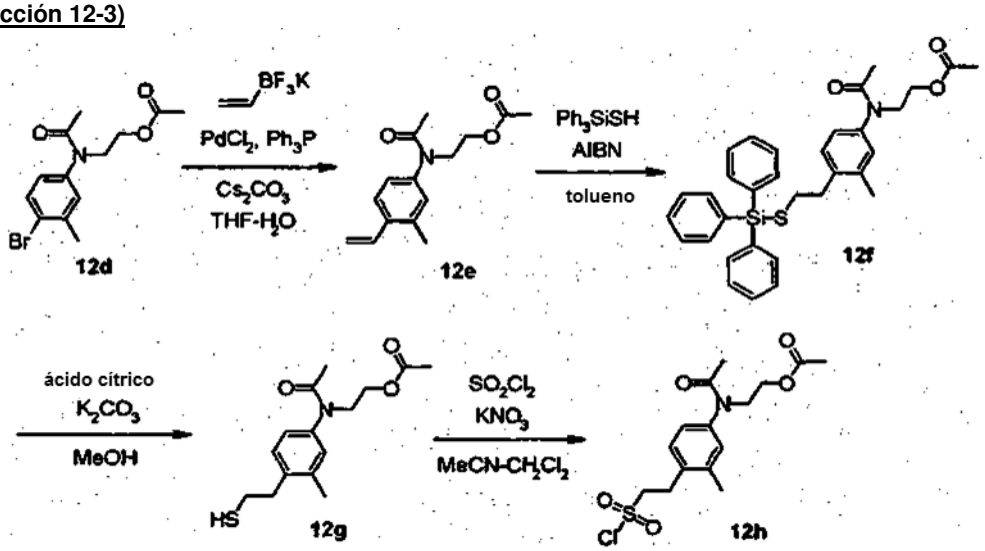
Una mezcla de 2-bromo-5-yodotolueno (1,60 g, 5,40 mmol), 2-aminoetanol (0,49 ml, 8,14 mmol), CuI (53,3 mg, 0,28 mmol), L-prolina (63,4 mg, 0,55 mmol) y K_2CO_3 (1,49 g, 10,8 mmol) en DMSO (3,24 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se diluyó con AcOEt, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con H_2O y disolución saturada de salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_2 y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt = 1/1) para dar 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-etanol como un sólido de color marrón (1,00 g, 81 %).
MS (ESI) m/z = 230, 232 (M+H)+.

(Reacción 12-2)



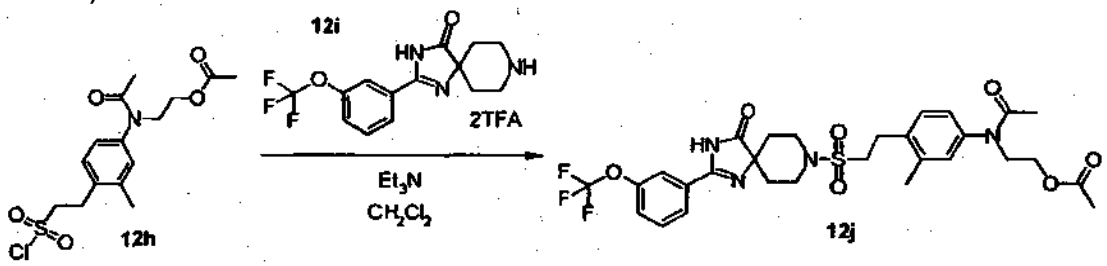
Piridina (158,4 ml, 1,958 mol) se añadió a una disolución de 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-etanol (19,28 g, 83,788 mmol) en Ac_2O (158,4 ml, 1,676 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 100/0 a 95/5) para dar el 2-[acetil-(4-bromo-3-metil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético como un aceite viscoso de color marrón (21,44 g, 81 %).
MS (ESI) m/z = 314, 316 (M+H)+.

(Reacción 12-3)



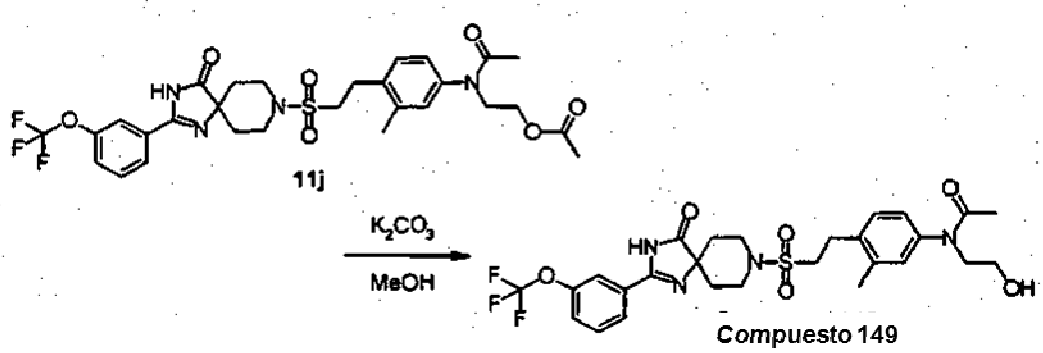
El 2-{acetil-[4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-fenil]-amino}-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 362 (M+H)+.

(Reacción 12-4)



El 2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 del Ejemplo 5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 639 (M+H)+.

(Reacción 12-5)



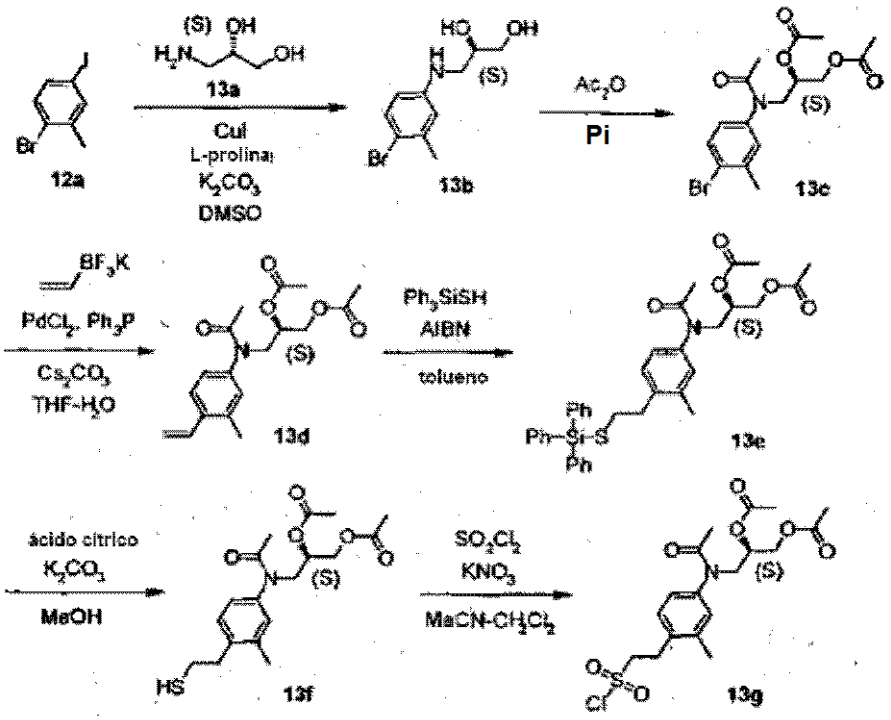
K_2CO_3 (9,1 mg, 66,0 µmol) se añadió a una disolución de 2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético (28,1 mg, 44,0 µmol) en MeOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se añadió H_2O y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH = 15/1) para dar N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil

)-acetamida como un sólido amorfo de color blanco (24,0 mg, 92 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71-1,75 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,09-2,04 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,16-3,24 (5H, m), 3,46-3,53 (4H, m), 3,77-3,87 (4H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,79-7,81 (1H, m), 7,86 (1H, m). MS (ESI) m/z = 597 (M+H)+.

Ejemplo 13

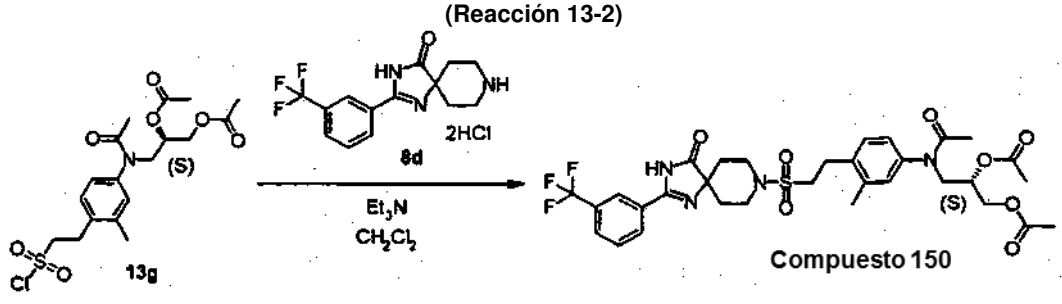
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético (Compuesto 150)

(Reacción 13-1)



El (S)-1-acetoximetil-2-{acetil-[4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-fenil]-amino}-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-1, Reacción 12-2, Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 434 (M+H)+.

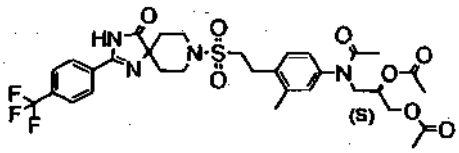
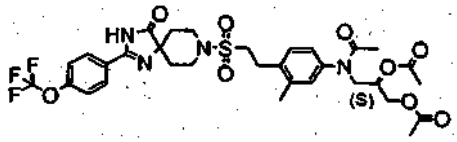
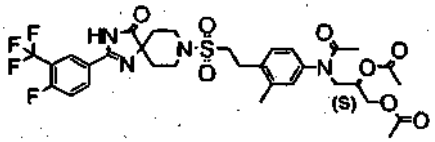
(Reacción 13-2)



El (S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 695 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 13 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

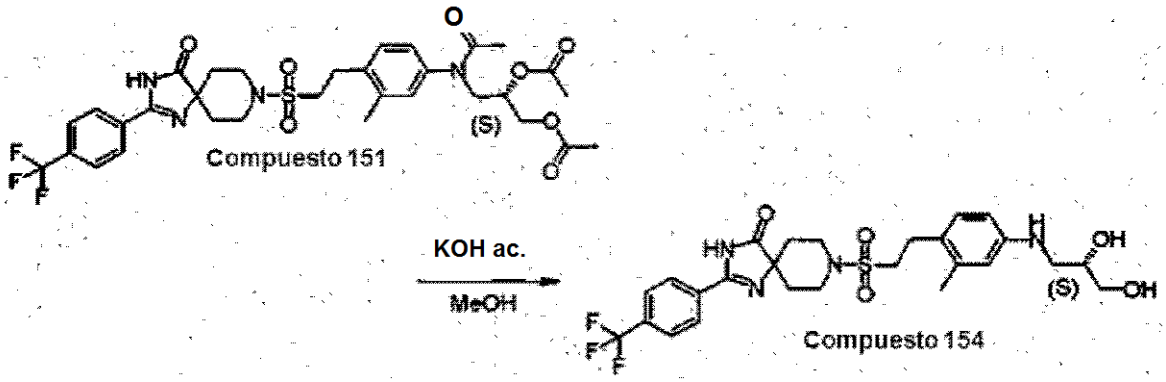
[Tabla 23]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	ms (m/z)
151		LCMS-A-1	2,53	695 (M+H)+
152		LCMS-A-1	2,50	711 (M+H)+
153		LCMS-A-1	2,57	713 (M+H)+

Ejemplo 14

8-{2-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 154)

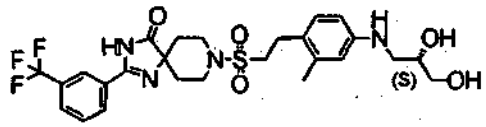
(Reacción 14-1)



Una disolución acuosa de KOH 1,2 M (0,5 ml) se añadió a una disolución de (S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético (40,8 mg, 0,0587 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Dowex 50W x 4 (237,6 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas más y se filtró a continuación, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 10/1) para dar 8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un polvo de color blanco (30,3 mg, 91 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,72-1,75 (2H, m), 1,99-2,04 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,98-3,06 (3H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,46-3,61 (5H, m), 3,77-3,80 (3H, m), 6,49-6,53 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,3 Hz). MS (ESI) m/z = 569 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

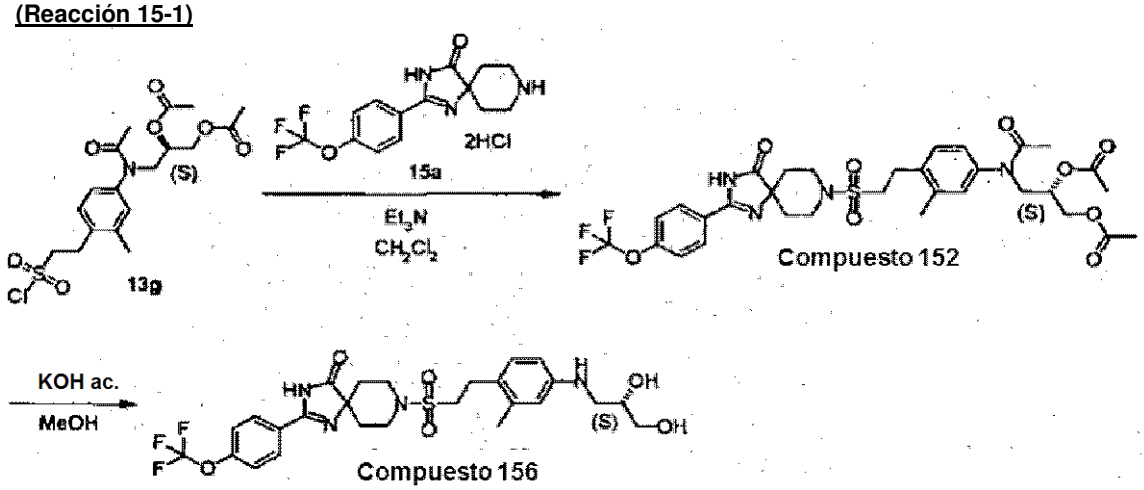
[Tabla 24]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
155		LCMS-A-1	1,93	569 (M+H)+

Ejemplo 15

8-{2-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 156)

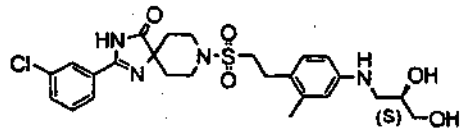
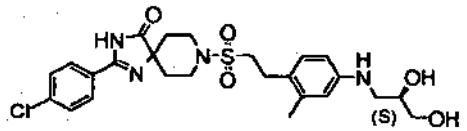
(Reacción 15-1)



8-{2-[4-((S)-2,3-Dihidroxi-propilamino)-2-metilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 14-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 585 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 15 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

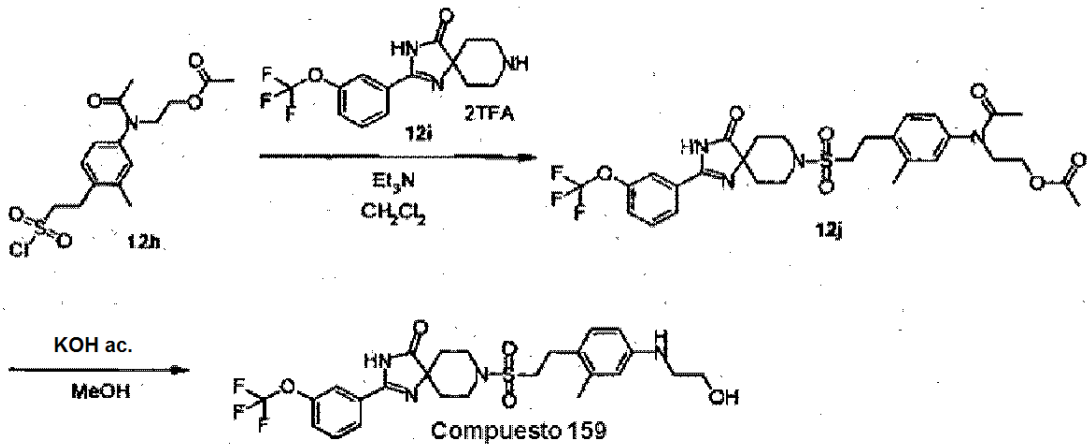
[Tabla 25]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
157		LCMS-B-1	1,54	535 (M+H)+
158		LCMS-C-1	2,35	535 (M+H)+

Ejemplo 16

8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 159)

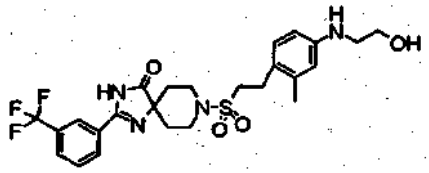
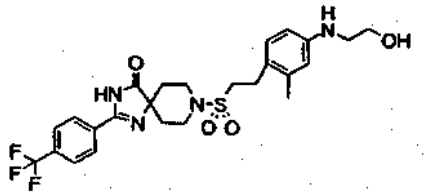
(Reacción 16-1)



8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 14-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 555 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

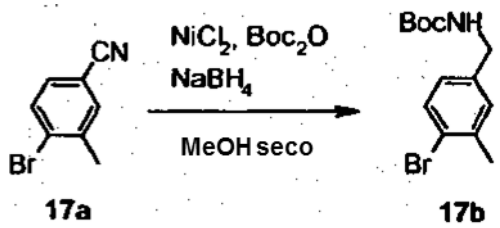
[Tabla 26]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
160		LCMS-B-1	1,73	539 (M+H)+
161		LCMS-B-1	1,47	539 (M+H)+

Ejemplo 17

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-tert-Butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-carbámico (Compuesto 162)

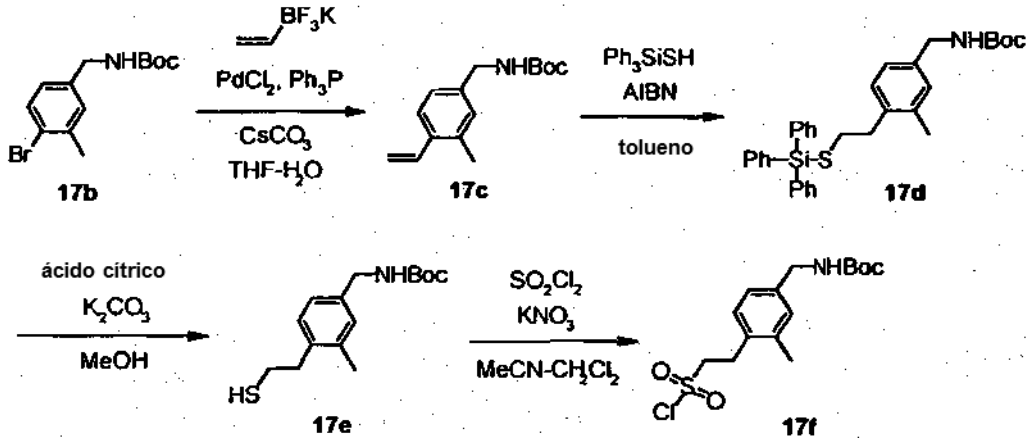
(Reacción 17-1)



$NaBH(OAc)_4$ (1,45 g, 38,25 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una mezcla de 4-bromo-3-metil-benzonitrilo (2,50 g, 12,8 mmol), $NiCl_2$ (1,65 g, 12,8 mmol) y BoC_2O (5,57 g, 25,5 mmol) en MeOH anhidro (130 ml) at 0 ℃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante, y la mezcla se filtró por Celite. La disolución bifásica se separó, y se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó con

Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 -> 4/1) para dar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-carbámico como un sólido de color blanco (2,42 g, 63 %).
MS (ESI) m/z = 322 (M+Na)+.

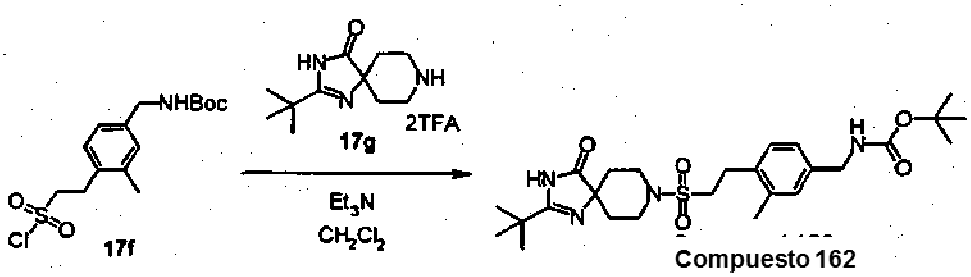
(Reacción 17-2)



El éster terc-butílico del ácido [4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-bencil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 292 (M-tBu+Hx2)+.

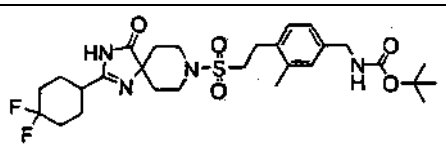
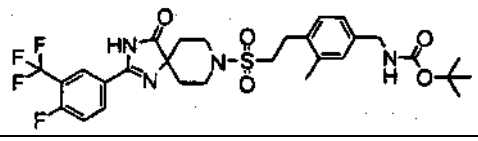
(Reacción 17-3)

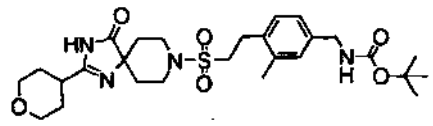


El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-tert-Butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
.
MS (ESI) m/z = 521 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 17 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 27]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
163		LCMS-C-1	2,67	583 (M+H)+
164		LCMS-C-2	2,35	625 (M-H)-

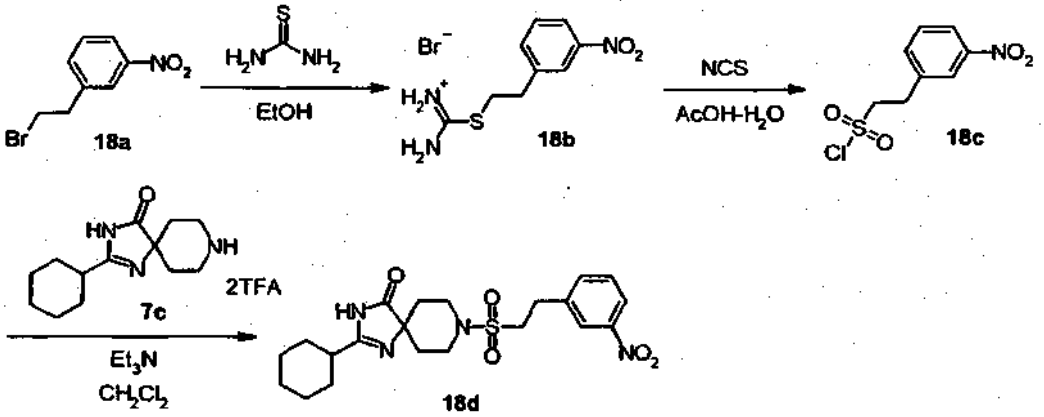
165		LCMS-B-1	1,92	549 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 163 (ditrifluoroacetato de 2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 5-2 y Reacción 7-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

Ejemplo 18

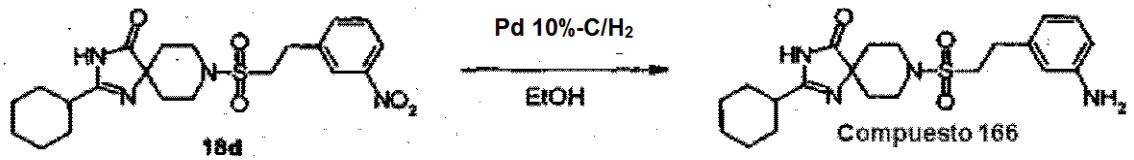
8-[2-(3-Amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 166)

(Reacción 18-1)



Una mezcla de 1-(2-bromo-etil)-3-nitro-benceno (4 g, 17,4 mmol) y tiourea (1,5 g, 19,1 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 18b como un sólido de color amarillo claro. Además, NCS (7,66 g, 57,4 mmol) se añadió a una disolución mezclada de este sólido en ácido acético (43,5 ml) y H_2O (14,5 ml) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó de 5 a 10 ºC durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua. y se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El Compuesto 7c (5,2 g, 11,2 mmol) y Et_3N (6,3 ml, 44,9 mmol) se añadieron a una disolución del compuesto 18c Resultante en CH_2Cl_2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar 2-ciclohexil-8-[2-(3-nitro-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (18d) como un sólido de color blanco (1 g, rendimiento 20 % (tres etapas)). Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa).

(Reacción 18-2)



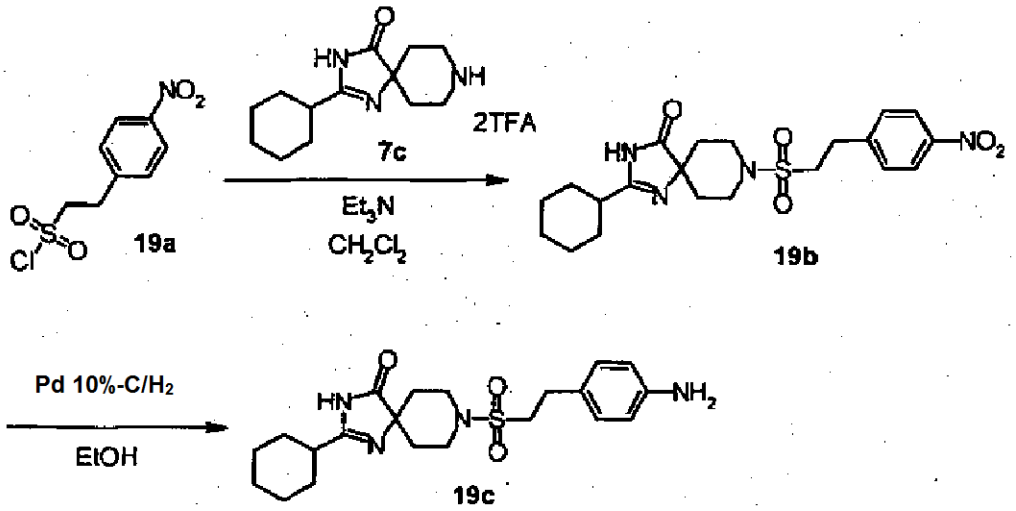
10 % Pd-C (1 g) se añadió a una disolución del Compuesto 18d (1 g, 2,23 mmol) en etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para dar 8-[2-(3-amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (920 mg, 98 %).

MS (ESI) m/z = 419 (M+H)+.

Ejemplo 19

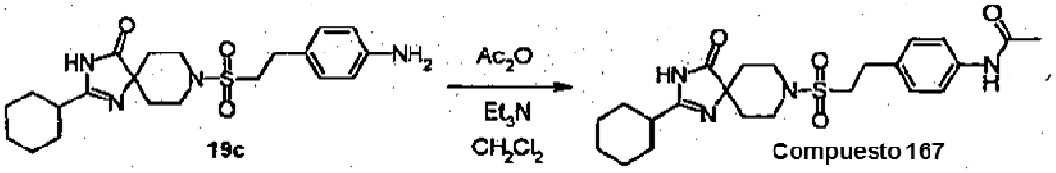
N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida (Compuesto 167)

(Reacción 19-1)



8-[2-(4-Amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 18-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente etapa).

(Reacción 19-2)



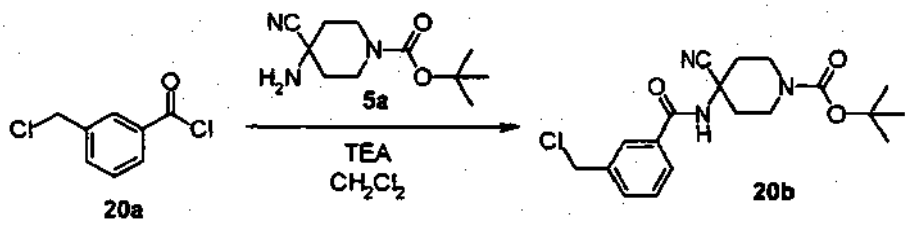
Anhídrido acético (45 mg, 0,44 mmol) se añadió a una disolución de 8-[2-(4-amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (92 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). Trietilamina (55 mg, 0,5 mmol) se añadió a continuación en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y se secó con Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a continuación mediante P-TLC para dar N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida (55 mg, 54,3 %).

MS (ESI) m/z = 461 (M+H)+.

Ejemplo 20

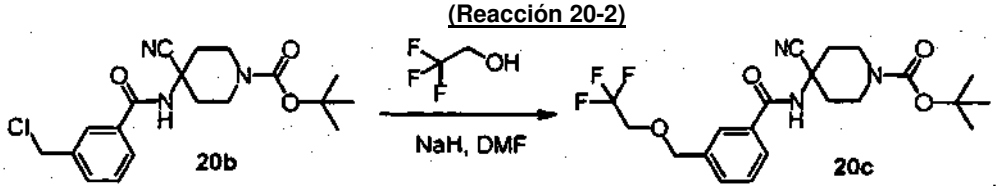
3,N,N-Trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benza mida (Compuesto 168)

(Reacción 20-1)



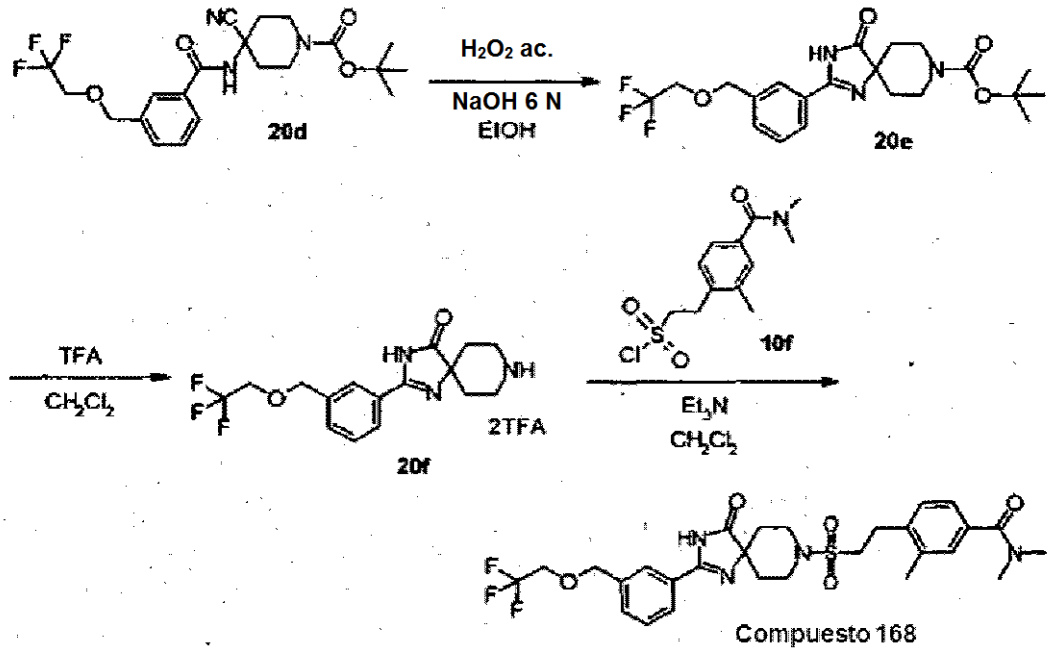
El éster terc-butílico del ácido 4-(3-clorometil-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 342 (M+H)+.

(Reacción 20-2)



Hidruro de sodio (60 % en suspensión en aceite, 191 mg, 4,77 mmol) se añadió a una disolución de 2,2,2-trifluoro-etanol (347 µl, 4,77 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(3-clorometil-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (600 mg, 1,59 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua (x 2) y disolución saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 -> 1/2) para dar éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzoylamino]-piperidina-1-carboxílico como un sólido de color blanco (366 mg, 52 %).
MS (ESI) m/z = 442 (M+H)+.

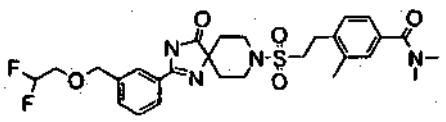
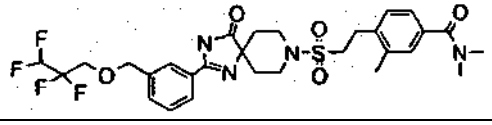
(Reacción 20-3)



3,N,N-Trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-2, Reacción 7-2 y Reacción 5-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 595 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 20 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

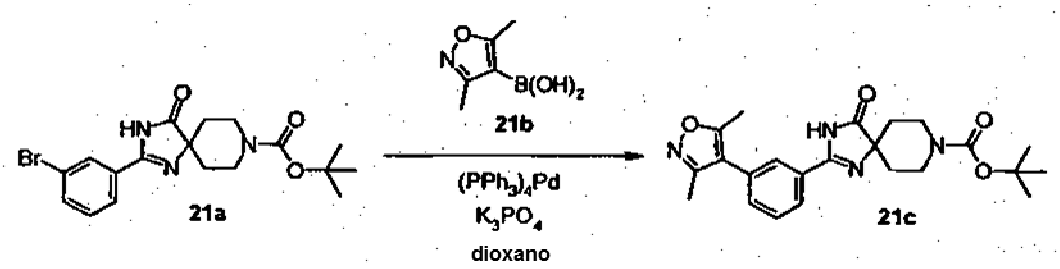
[Tabla 28]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
169		LCMS-C-1	2,23	577 (M+H)+
170		LCMS-C-1	2,53	627 (M+H)+

Ejemplo 21

4-(2-{2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida (Compuesto 171)

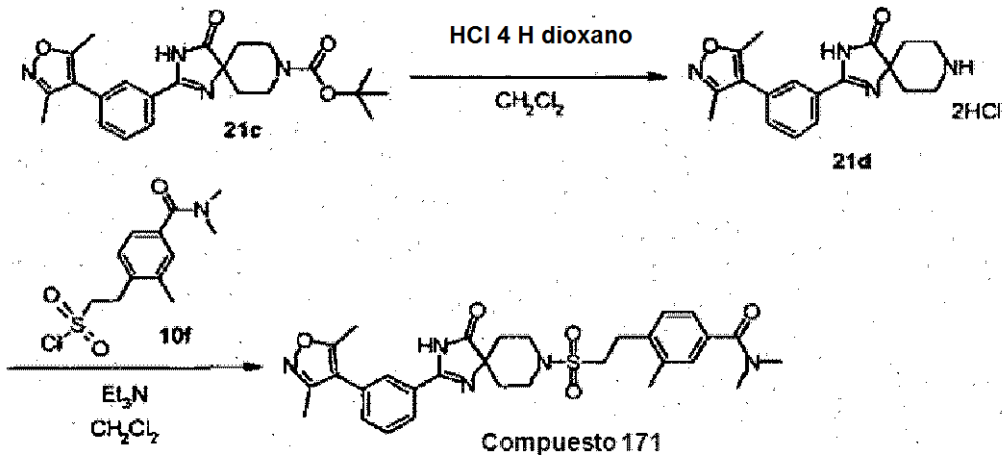
(Reacción 21-1)



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (100 mg, 0,245 mmol), ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico (51,8 mg, 0,367 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (28 mg, 0,0245 mmol) y K_3PO_4 (104 mg, 0,490 mmol) en dioxano (1,2 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante una hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H2O (x 2) y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el éster terc-butílico del ácido 2-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico como un sólido de color amarillo claro (88,3 mg, 85 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (9H, s), 1,52-1,63 (2H, m), 1,89-2,27 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,38-3,55 (2H, m), 3,94-4,12 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,20 (1H, brs),

(Reacción 21-2)

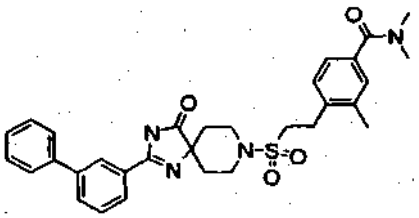
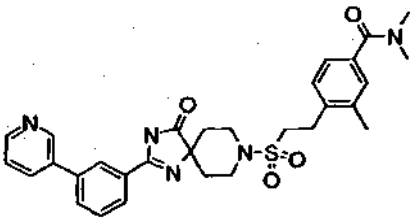


4-(2-{2-[3-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 y la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,73-1,82 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,14-3,22 (2H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,75-3,84 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,92 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz). MS (ESI) m/z = 578 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 21 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

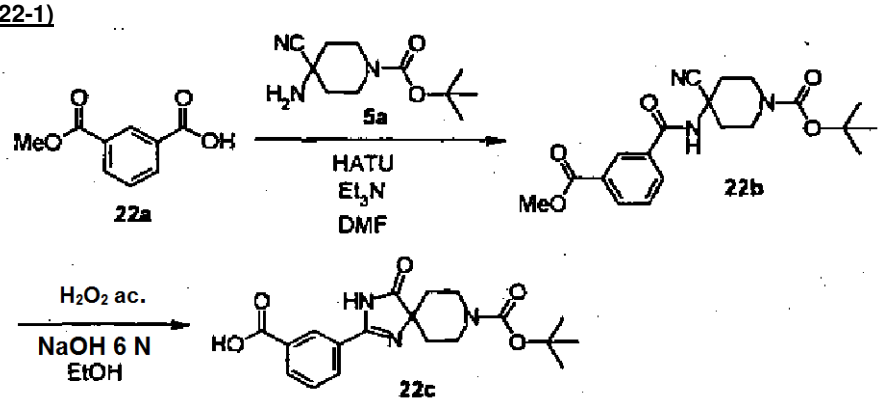
[Tabla 29]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
172		LCMS-B-1	2,11	559 (M+H)+
173		LCMS-B-1	1,50	560 (M+H)+

Ejemplo 22

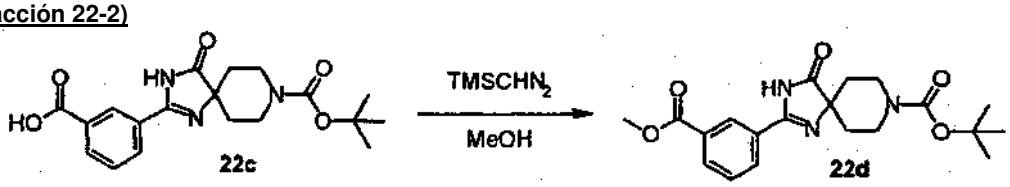
Éster metílico del ácido 3-{8-[2-(4-Dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il}-benzoico (Compuesto 174)

(Reacción 22-1)



El éster terc-butílico del ácido 2-(3-carboxifenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 2-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 374 (M+H)+.

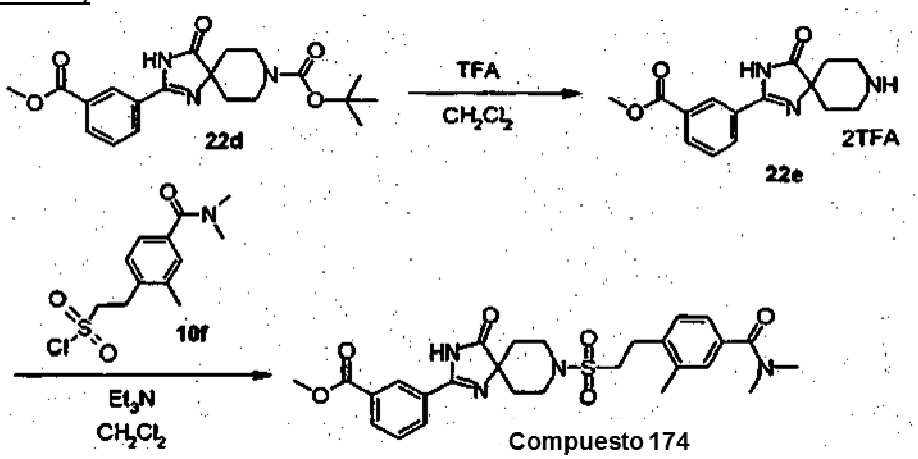
(Reacción 22-2)



(Trimetilsilil)diazometano (2,0 M in hexano, 4,0 ml 8,0 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de éster terc-butílico del ácido 2-(3-carboxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (200 mg, 0,54 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y (trimetilsilil)diazometano (1,0 ml, 2,0 mmol) se añadió a continuación en cantidad adicional, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con una disolución de hexano/acetato de etilo = 5/1 para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(3-metoxi-carbonil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (91,5 mg, 44 %).

MS (ESI) m/z = 388 (M+H)+

(Reacción 22-3)



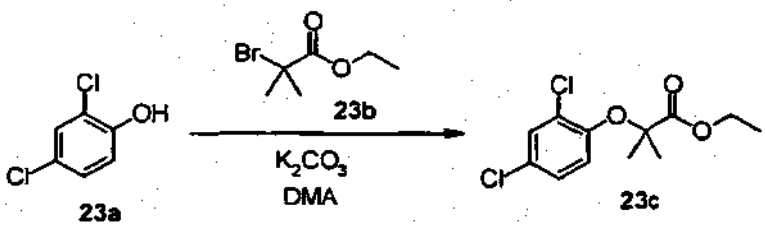
El éster metílico del ácido 3-{8-[2-(4-Dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il}-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 y la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 541 (M+H)+.

Ejemplo 23

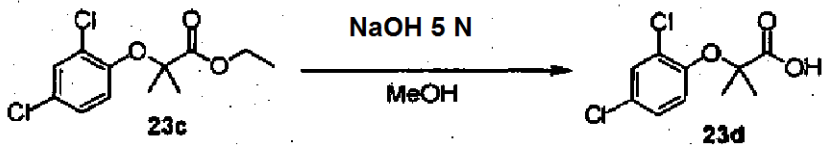
4-(2-{2-[1-(2,4-Dicloro-phenoxi)-1-metil-etil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-tri-metil-benzamida (Compuesto 175)

(Reacción 23-1)



2,4-Diclorofenol (448 mg, 2,75 mmol) y K_2CO_3 (775 mg, 5,61 mmol) se añadieron de forma continua al éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico (800 mg, 4,10 mmol) en N,N-dimetilacetamida(4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas, y a continuación se añadió una disolución saturada de NH_4Cl H_2O, seguido de extracción con AcOEt (x2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar el éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-phenoxi)-2-metil-propiónico (389 mg, 50 %). RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$): δ. 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,60 (6H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

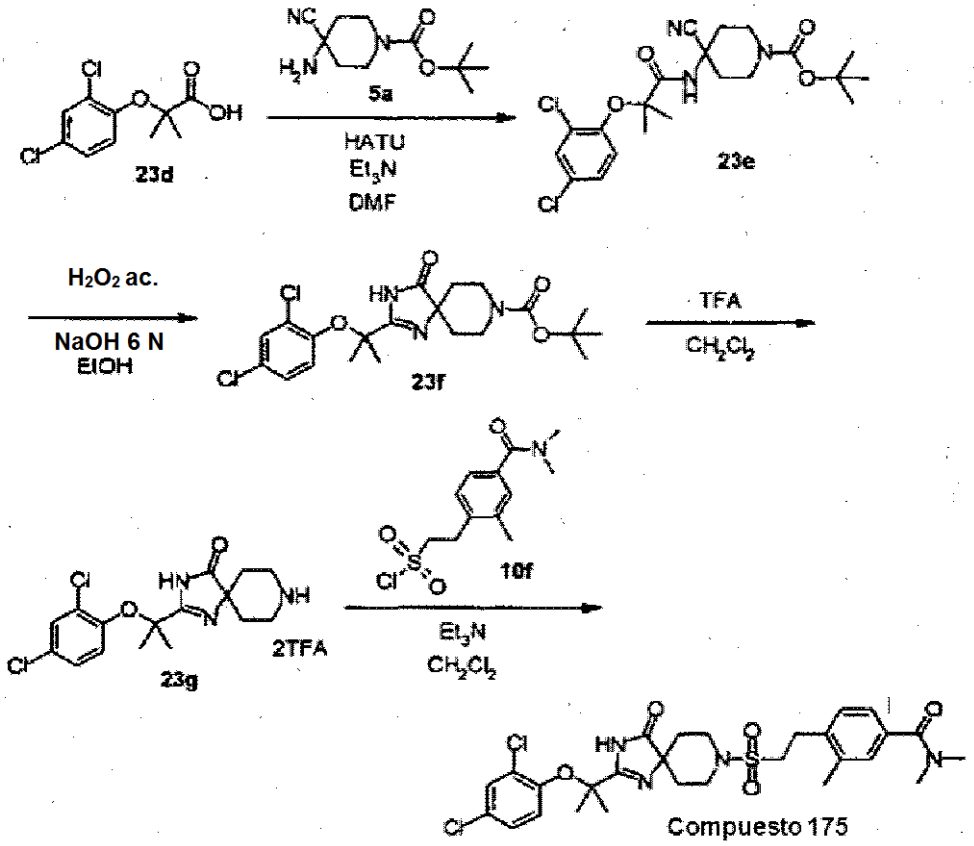
(Reacción 23-2)



Una disolución acuosa de NaOH 5 N (0,83 ml) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metil-propiónico (383 mg, 1,38 mmol) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, y a continuación se añadieron HCl 1 N y H_2O, seguido de extracción con AcOEt (x2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-metil-propiónico (359 mg).
RMN ^{1}H (270 MHz, DMSO-d6) δ 1,54 (6H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,4

Hz), 13,29 (1H, br.s).

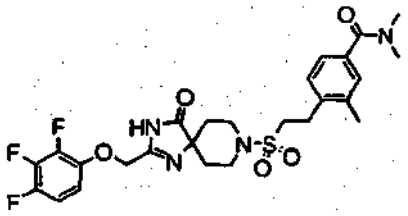
(Reacción 23-3)



4-(2-{2-[1-(2,4-Dicloro-phenoxi)-1-metil-etil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 2-4, Reacción 7-2 y Reacción 5-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 609 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 23 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

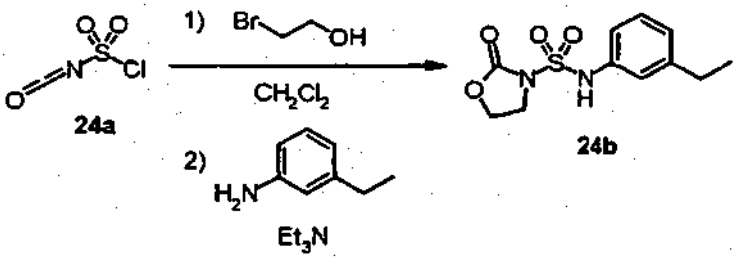
[Tabla 30]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
176		LCMS-C-1	2,42	567 (M+H)+

Ejemplo 24

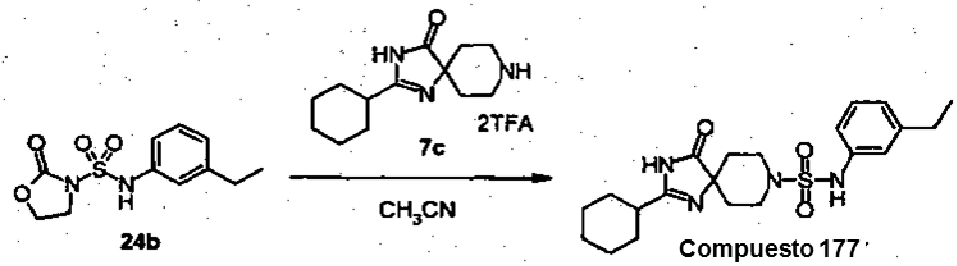
2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonic (3-etilfenil)amida (Compuesto 177)

(Reacción 24-1)



2-Bromoetanol (0,28 ml, 4,00 mmol) se añadió a una disolución de isocianato de clorosulfonilo (0,35 ml, 4,00 mmol) en diclorometano (1,8 ml) a 0 °C. Tras agitar durante 90 minutos, se añadió una disolución de 3-etilanilina (0,55 ml, 4,40 mmol) y trietilamina (1,23 µl, 8,80 mmol) en diclorometano (3,6 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos y después se inactivó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. La disolución mezclada se separó, y la capa acuosa se extrajo a continuación con éter. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter (5 ml) para dar ácido 2-oxo-oxazolidina-3-sulfónico (3-etilfenil)amida (LCMS rendimiento 80 %).
MS (ESI) m/z = 271 (M+H)+.

(Reacción 24-2)

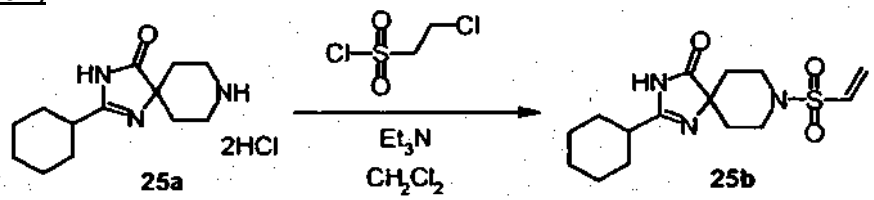


Una disolución de (3-etilfenil)amida del ácido 2-oxo-oxazolidina-3-sulfónico (92 mg, 0,340 mmol) y ditrifluoroacetato de 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (93 mg, 0,395 mmol) en acetonitrilo (0,80 ml) se irradió con microondas (150 °C, 15 min). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. Además, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar la (3-etilfenil)amida del ácido 2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfónico como un sólido amorfo de color blanco (33 mg, 23 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1.31-1.93 (14H, m), 2,36-2,40 (1H, m), 2,64 (2H, c, J = 7,8 Hz), 3,34-3,44 (2H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 6,54 (1H, s), 6,96-7,02 (3H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 8,27 (1H, s). MS (ESI) m/z = 419 (M+H)+.

Ejemplo 25

2-Ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 178)

(Reacción 25-1)

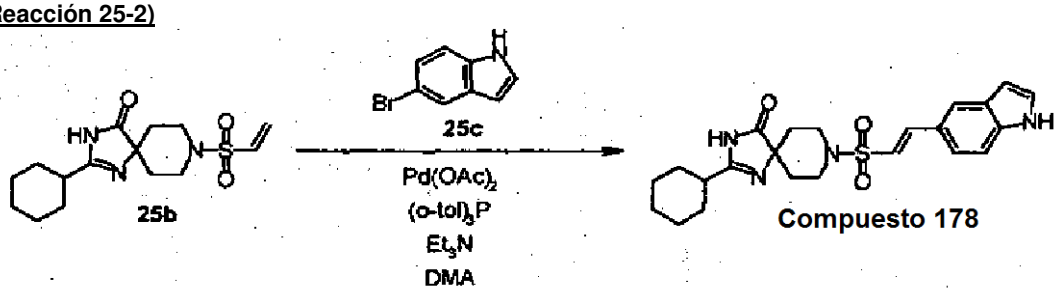


Cloruro de 2-cloro-etanosulfonilo (440 µl, 4,21 mmol) se añadió a una disolución de diclorhidrato de 2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (1,50 g, 3,24 mmol) y trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con AcOEt-hexano, y a continuación el sólido se recogió por filtración y se secó para dar 2-ciclohexil-8-etenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un sólido incoloro (692 mg, 66 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,45 (6H, m), 1,70-2,05 (8H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 6,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,26 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 16,0, 8,0 Hz), 8,17 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 326

(M+H)+.

(Reacción 25-2)



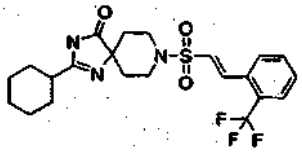
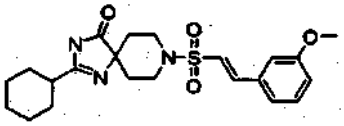
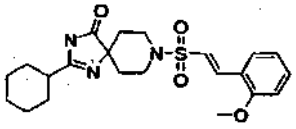
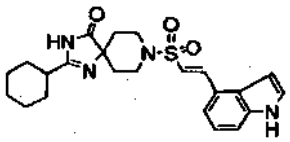
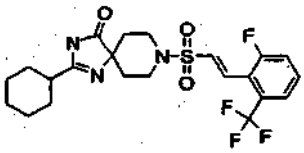
2-Ciclohexil-8-etenosulfonil-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-en-4-ona (60,0 mg, 0,184 mmol), 5-bromo-indol (72,0 mg, 0,367 mmol), acetato de paladio (II) (4,1 mg, 0,0183 mmol), tris(o-tolil)fosfina (11,2 mg, 0,0368 mmol), trietilamina (0,077 ml, 0,552 mmol) y DMA (0,6 ml) se mezclaron en un tubo precintado bajo atmósfera de N_2. Esta mezcla se irradió con microondas (190 °C, 20 min). La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con una disolución saturada de salmuera y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH) para dar 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como una forma amarilla (40,6 mg, 50 %).

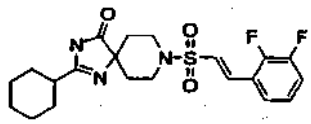
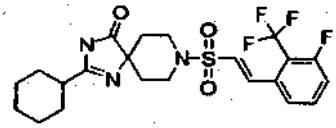
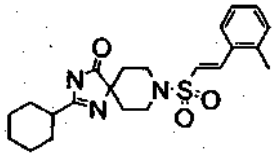
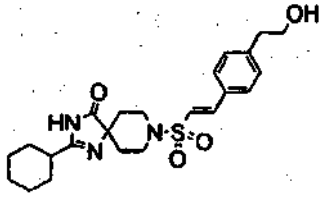
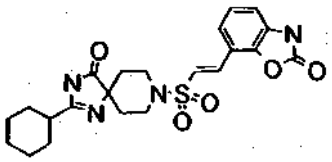
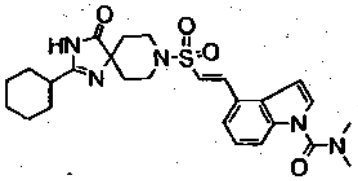
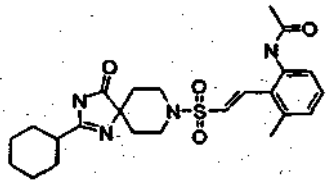
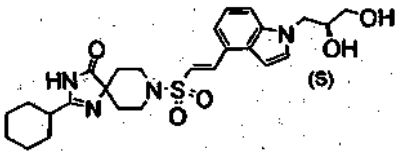
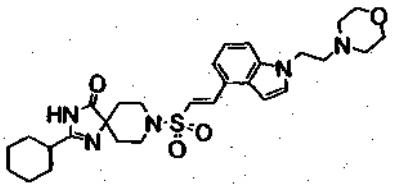
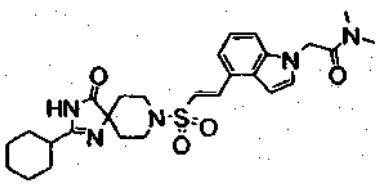
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,45 (5H, m), 1,52-1,95 (7H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,68-3,79 (2H, m), 6,59-6,63 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 16 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,33-7,44 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 16 Hz), 7,77-7,79 (1H, m), 8,33 (1H, brs), 8,37 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 441 (M+H)+.

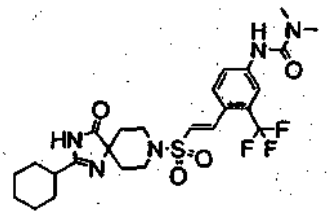
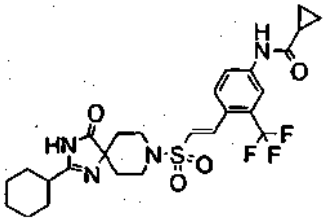
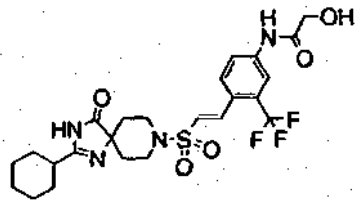
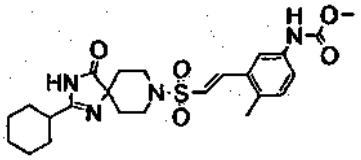
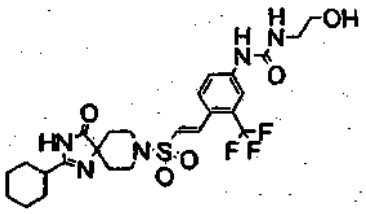
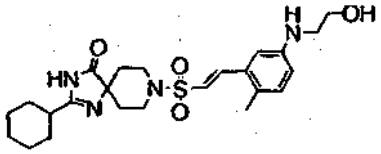
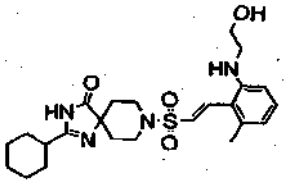
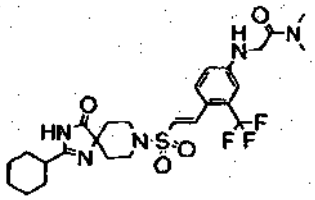
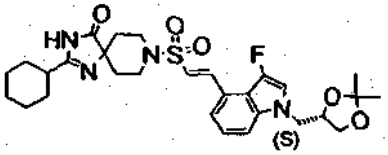
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 25 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

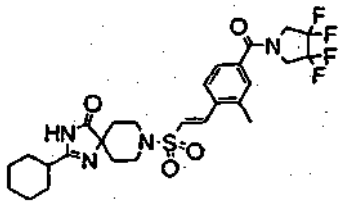
(Compuestos 179 a 203)

[Tabla 31]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
179		LCMS-E-8	3,68	470 (M+H)+
180		LCMS-E-5	3,14	432 (M+H)+
181		LCMS-C-4	2,91	432 (M+H)+
182		LCMS-C-1	2,48	441 (M+H)+
183		LCMS-E-6	1,66	488 (M+H)+

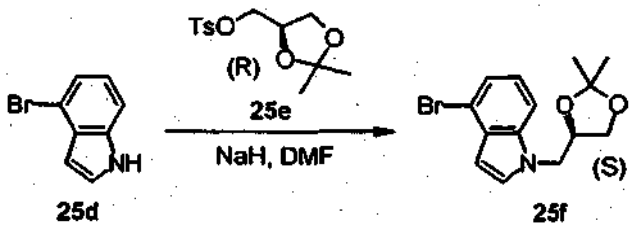
184		LCMS-E-6	1,53	438 (M+H)+
185		LCMS-E-6	1,7	488 (M+H)+
186		LCMS-C-1	2,73	416 (M+H)+
187		LCMS-C-1	2,37	446 (M+H)+
188		LCMS-A-1	1,84	459 (M+H)+
189		LCMS-C-1	2,53	512 (M+H)+
190		LCMS-A-1	1,87	473 (M+H)+
191		LCMS-C-1	2,35	515 (M+H)+
192		LCMS-C-1	2,65	554 (M+H)+
193		LCMS-C-1	2,37	526 (M+H)+

194		LCMS-C-1	2,60	556 (M+H)+
195		LCMS-C-1	2,75	553 (M+H)+
196		LCMS-C-1	2,48	543 (M+H)+
197		LCMS-A-1	2,19	489 (M+H)+
198		LCMS-C-1	2,48	572 (M+H)+
199		LCMS-A-1	1,89	475 (M+H)+
200		LCMS-A-1	2,09	475 (M+H)+
201		LCMS-A-1	2,19	570 (M+H)+
202		LCMS-C-1	2,44	573 (M+H)+

203		LCMS-A-1	2,33	585 (M+H)+

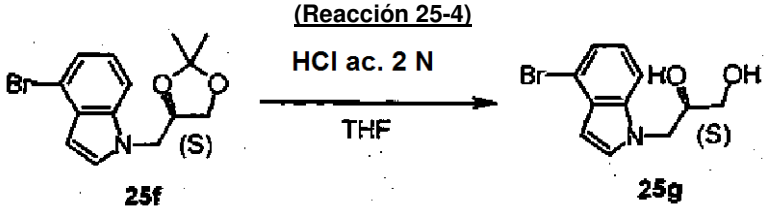
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 191 ((S)-3-(4-bromo-indol-1-il)-propano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 25-3)



NaH (382 mg, 9,55 mmol, suspensión oleosa al 60 %) se añadió a una disolución de 4-bromo-indol (1,0 ml, 7,97 mmol) y (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil p-toluenosulfonato (2,74 g, 9,57 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante dos horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. NaH (190 mg, 4,75 mmol, suspensión oleosa al 60 %) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua (x2), se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El 4-bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(Reacción 25-4)

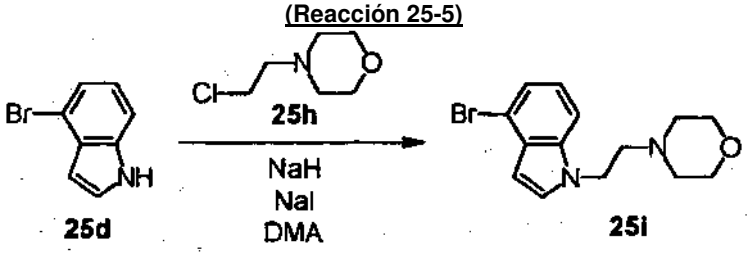


Una disolución acuosa de HCl 2 N (15 ml) se añadió a una disolución de la mezcla anterior (4-bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó a continuación en AcOEt. Esta capa orgánica se lavó secuencialmente con agua ($_x$ 2) y una disolución acuosa saturada de NaCl, y a continuación se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH) para dar (S)-3-(4-bromo-indol-1-il)-propano-1,2-diol como un sólido incoloro (2,05 g, 95 %).

MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 192 (4-bromo-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol) se sintetizó de la siguiente forma.

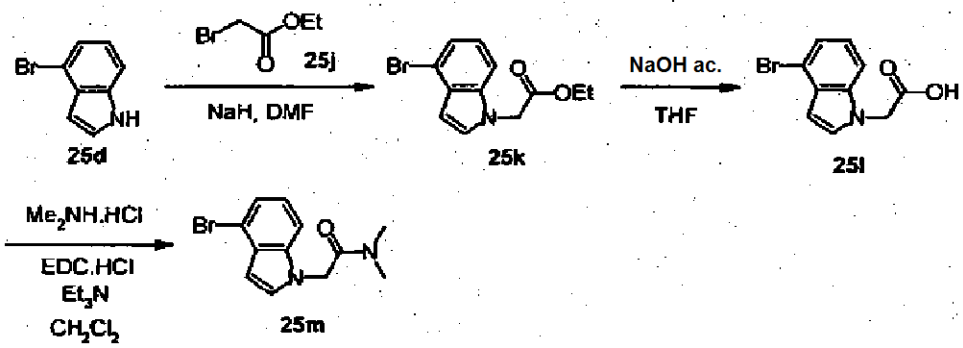
(Reacción 25-5)



4-Bromo-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 309, 311 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 193 (2-(4-bromo-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

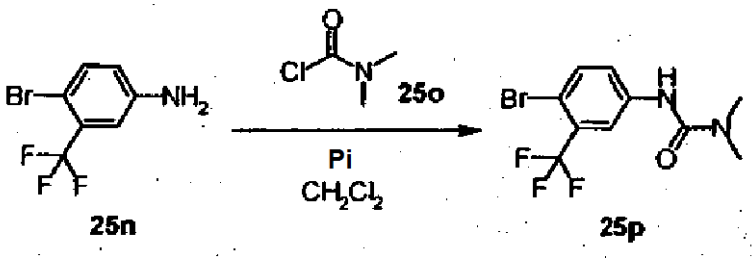
(Reacción 25-6)



2-(4-Bromo-indol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3, Reacción 23-2 y Reacción 10-18 usando reactivos disolvente y material de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 281.283 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 194 (3-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-1,1-dimetil-urea) se sintetizó de la siguiente forma.

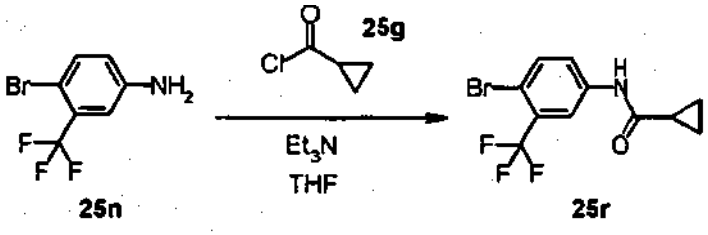
(Reacción 25-7).



3-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-1,1-dimetil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 311.313 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 195 (ciclopropanocarboxílico (4-bromo-3-trifluor-ometil-fenil)-amida) se sintetizó de la siguiente forma.

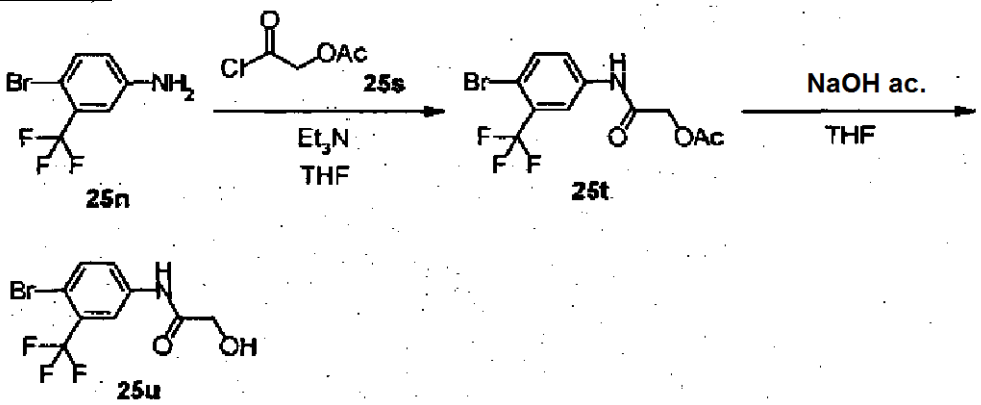
(Reacción 25-8)



La (4-bromo-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 308, 310 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 196 (N-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

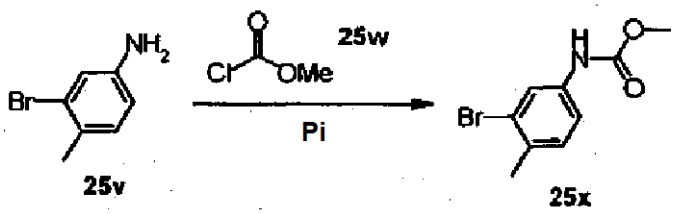
(Reacción 25-9)



N-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 y la Reacción 23-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 298, 300 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 197 (éster metílico del ácido (3-bromo-4-metil-fenil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

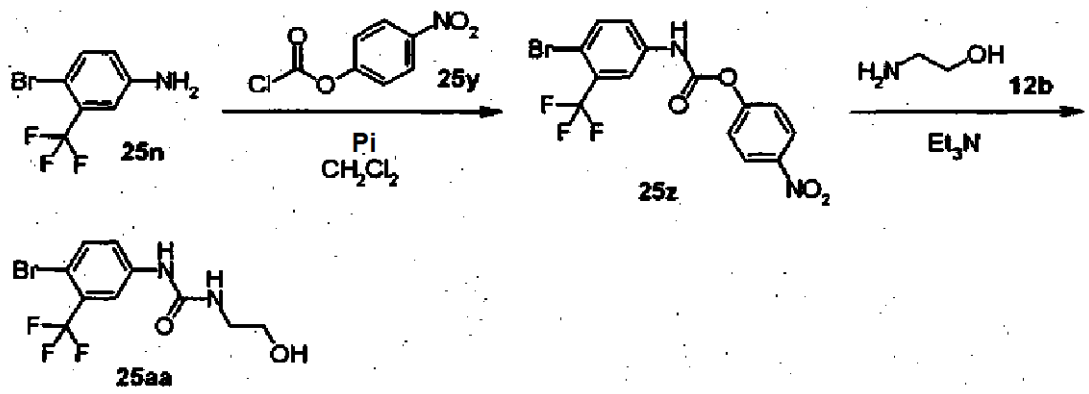
(Reacción 25-10)



Cloroformiato de metilo (0,202 ml, 2,62 mmol) se añadió a una disolución de 3-bromo-4-metil-fenilamina (243 mg, 1,31 mmol) en piridina (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. H_2O se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con AcOEt (x2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar el éster metílico del ácido (3-bromo-4-metil-fenil)-carbámico (288 mg, 90 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,51 (1H, br s), 7,14 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,4, 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 198 (1-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 25-11)

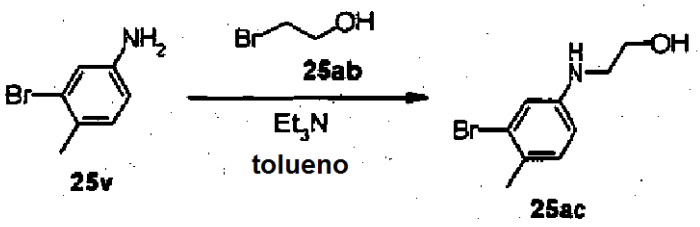


Cloroformiato de p-nitrofenilo (437 mg, 2,17 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-3-trifluorometil-anilina (400 µl, 1,67 mmol) y piridina (202 µl, 2,50 mmol) en CH_2Cl_2 (6,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora, y 2-amino-etanol (150 µl, 2,50 mmol) se agregó a continuación, seguido por agitación adicional a 0 °C durante dos horas.

Se añadió trietilamina (210 µl, 1,51 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. Se añadió HCl 1 N etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CH_2Cl_2/AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua (x2), y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH) para dar 1-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-urea como un polvo de color blanco (520 mg, 73 %).
MS (ESI) m/z = 327, 329 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 199 (2-(3-bromo-4-metil-fenilamino)-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

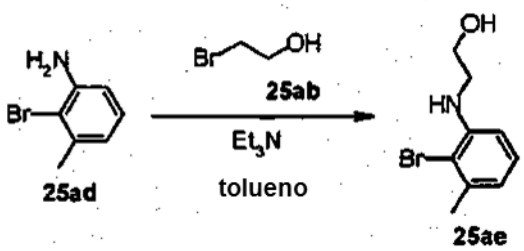
(Reacción 25-12)



Trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol) y bromoetanol (0,14 ml, 1,98 mmol) se añadieron a una disolución de 3-bromo-4-metil-fenilamina (240 mg, 1,29 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche y a continuación se añadió H_2O, seguido de extracción con AcOEt (x2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar 2-(3-bromo-4-metil-fenilamino)-etanol (185 mg, 62 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68 (1H, br, OH), 2,27 (3H, s, Me), 3,26 (2H, dd, J = 5,3, 5,1 Hz), 3,82 (2H, dd, J = 5,3, 5,1 Hz), 3,90 (1H, br, NH), 6,52 (1H, dd, J = 8,2, 2,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz). MS (ESI) m/z = 230, 232 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 200 (2-(2-bromo-3-metil-fenilamino)-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

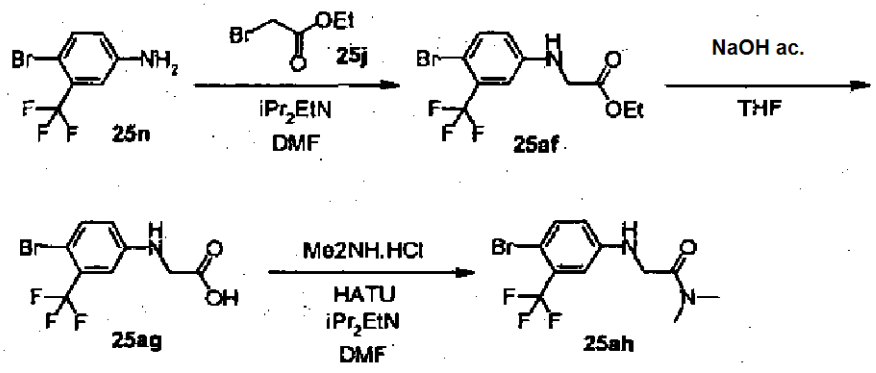
(Reacción 25-13)



2-(2-Bromo-3-metil-fenilamino)-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 230, 232 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 201 (2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilami-no)-N,N-dimetil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

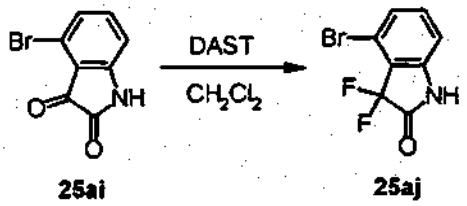
(Reacción 25-14)



2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-N,N-dimetil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-12, Reacción 14-1 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 325, 327 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 202 (4-bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-3-fluoro-1H-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

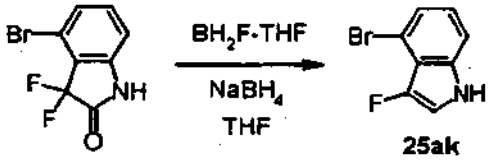
(Reacción 25-15)



25ai **25aj**

Dietilaminotrifluoroazufre (1,5 ml, 11,06 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-1H-indol-2,3-diona (1,0 g, 4,4 mmol) en diclorometano (44 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 54 horas y a continuación se inactivó con metanol-agua. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo a continuación con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secó con sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-bromo-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona como un sólido de color amarillo (559 mg, 51 %).
MS (ESI) m/z = 246 (M-H)-.

(Reacción 25-16)

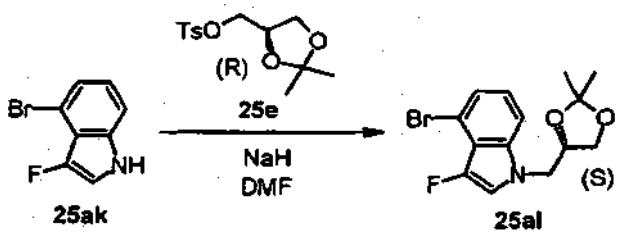


25aj **25ak**

Síntesis de una disolución 1,3 M de BH_2F en tetrahidrofurano (Reactivo A): Se añadió eterato trifluoruro de boro (2 ml) gota a gota a una suspensión de borohidruro de sodio (340 mg, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutes para dar el Reactivo A.

El Reactivo A (2,85 ml, 3,709 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de 4-bromo-3,3-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (400 mg, 1,61 mmol) en tetrahidrofurano (8,1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3,5 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadió Reactivo A (3,0 ml)a la mezcla de reacción, seguido a agitación a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 3 M (4,8 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-bromo-3-fluoro-1H-indolcomo un aceite de color amarillo (132 mg, 38 %).
MS (ESI) m/z = 212 (M-H)-.

(Reacción 25-17)

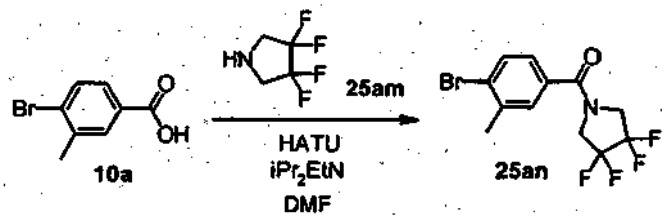


25ak **25al**

4-Bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-3-fluoro-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, s), 1,40 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 5,9, 8,8 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 6,1, 8,8 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,37-4,42 (1H, m), 7,02-7,07 (2H, m), 7,23-7,27 (2H, m).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 203 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 25-18)

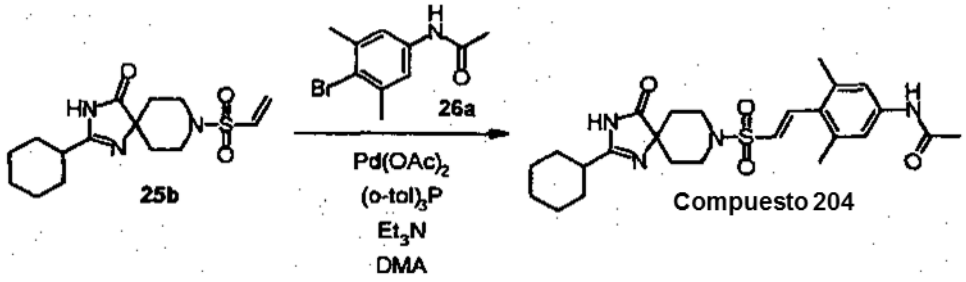


(4-Bromo-3-metil-fenil)-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 340, 342 (M+H)+.

Ejemplo 26

N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-acetamida (Compuesto 204)

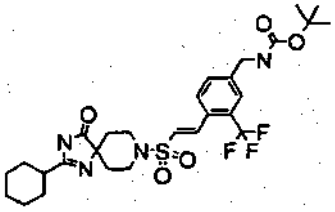
(Reacción 26-1)

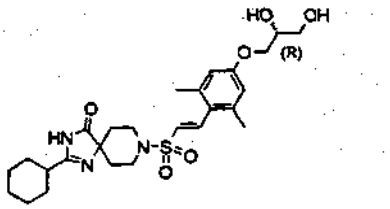
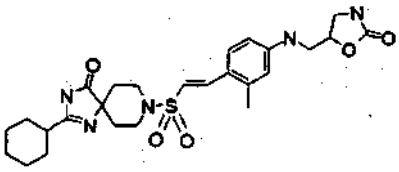
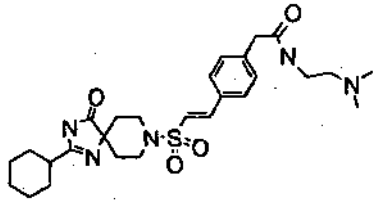


Una mezcla de 2-ciclohexil-8-etenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100,0 mg, 0,307 mmol), N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-acetamida (112. mg, 0,461 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,0461 mmol), tris(o-tolil)fosfina (28 mg, 0,0922 mmol), trietilamina (0,128 ml, 0,922 mmol) y DMA (1,5 ml) se introdujo en un tubo precintado bajo atmósfera de N_2. Esta mezcla se calentó con agitación a 130 ℃ durante 13,5 horas. Acetato de paladio (II) (10 mg, 0,0461 mmol), tris(o-tolil)fosfina (28 mg, 0,0922 mmol) y trietilamina (0,128 ml, 0,922 mmol) se añadieron en más cantidad a la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se calentó con agitación a 130 ℃ durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H2O (x 2) y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-MeOH) para dar N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-acetamida (61,4 mg, 41 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD3OD) δ 1,20-1,57 (6H, m), 1,59-1,79 (3H, m), 1,80-2,00 (6H, m), 2,12 (3H, s), 2,39 (6H, s), 3,20-3,40 (2H, m), 3,58-3,75 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 16 Hz), 7,35 (2H, s), 7,57 (1H, d, J = 16 Hz). MS (ESI) m/z = 487 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 26 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 205 a 208)

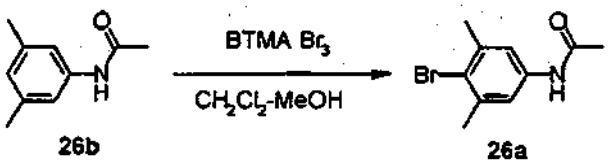
[Tabla 32]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
205		LCMS-C-1	2,87	599 (M+H)+

206		LCMS-C-1	2,38	520 (M+H)+
207		LCMS-C-1	2,23	530 (M+H)+
208		LCMS-C-1	2,12	530 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 204 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

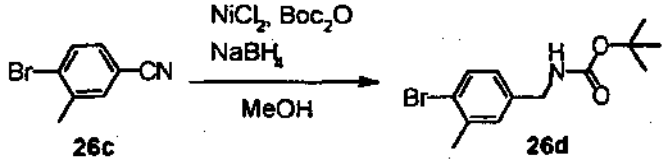
(Reacción 26-2)



Tribromuro de benciltrimetilamonio (BTMA-Br_3) (7,8 g, 20,21 mmol) se añadió a una disolución de N-(3,5-dimetillfenil)-acetamida (3,0 g, 18,38 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (90 ml/90 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió CH_2Cl_2 al residuo resultante. La fase orgánica se lavó con H_2O, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc= 1:1) para dar N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-acetamida (4,0 g, rendimiento del 90 %).
MS (ESI+) m/z = 242, 244 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 205 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

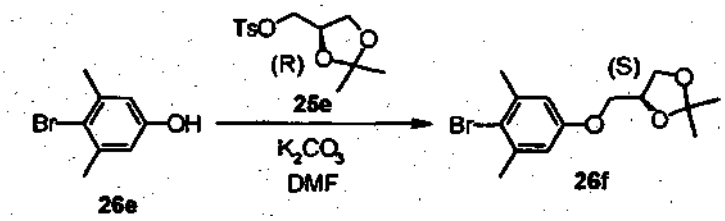
(Reacción 26-3)



$NaBH(OAc)_4$ (1,45 g, 38,25 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una mezcla de 4-bromo-3-metil-benzonitrilo (2,50 g, 12,8 mmol), $NiCl_2$ (1,65 g, 12,8 mmol) y BoC_2O (5,57 g, 25,5 mmol) en MeOH anhidro (130 ml) at 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante, y la mezcla se filtró por Celite. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secó con Na_2SO_4 y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 -> 4/1) para dar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-carbámico como un sólido de color blanco (2,42 g, 63 %).
MS (ESI) m/z = 322 (M+Na)+.

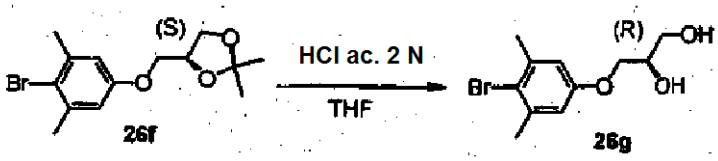
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 206 ((R)-3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-propano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 26-4)



Una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (500 mg, 2,49 mmol), (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil p-toluenosulfonato (856 mg, 2,99 mmol) y K_2CO_3 (1,03 g, 7,45 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 100 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua (x2), se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt-hexano) para dar (S)-4-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]di-oxolano como un sólido incoloro (749 mg, 95 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, s), 1,46 (3H, s), 2,37 (6H, s), 3,85-3,92 (2H, m), 3,98-4,03 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 6,66 (2H, s).

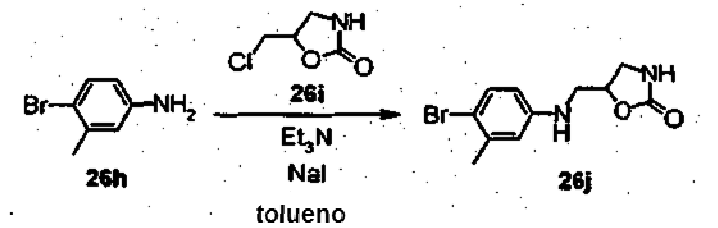
(Reacción 26-5)



(R)-3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 275, 277 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 207 (5-[(4-bromo-3-metil-fenilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

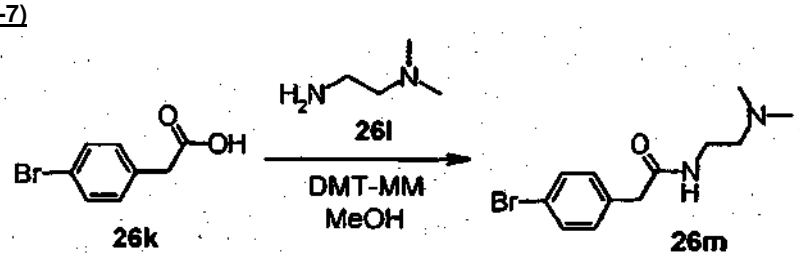
(Reacción 26-6)



5-[(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-metil]-oxazolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 285, 287 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 208 (2-(4-bromo-fenil)-N-(2-dimetilaminoe-thil)acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 26-7)

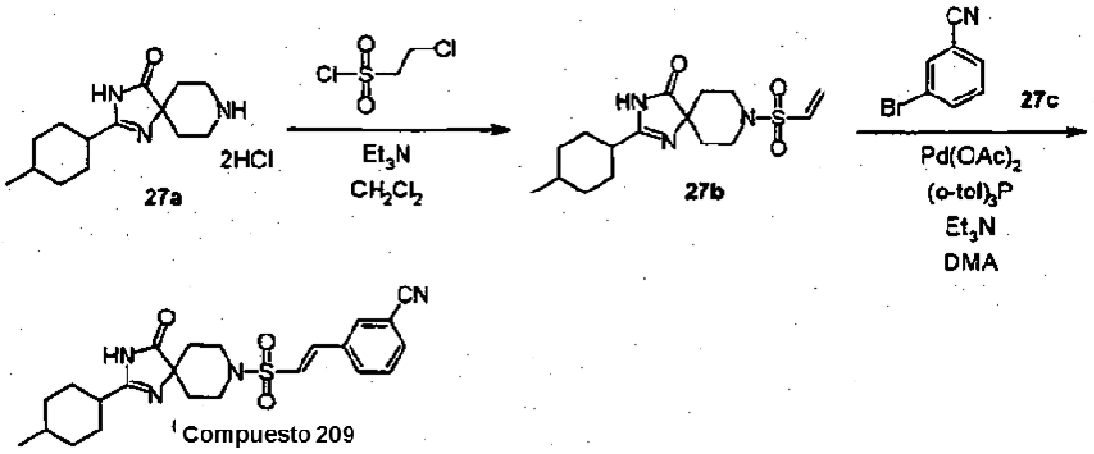


2-(4-Bromo-fenil)-N-(2-dimetilaminoetil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 285, 287 (M+H)+.

Ejemplo 27

3-{(E)-2-[2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzonitrilo (Compuesto 209)

(Reacción 27-1)



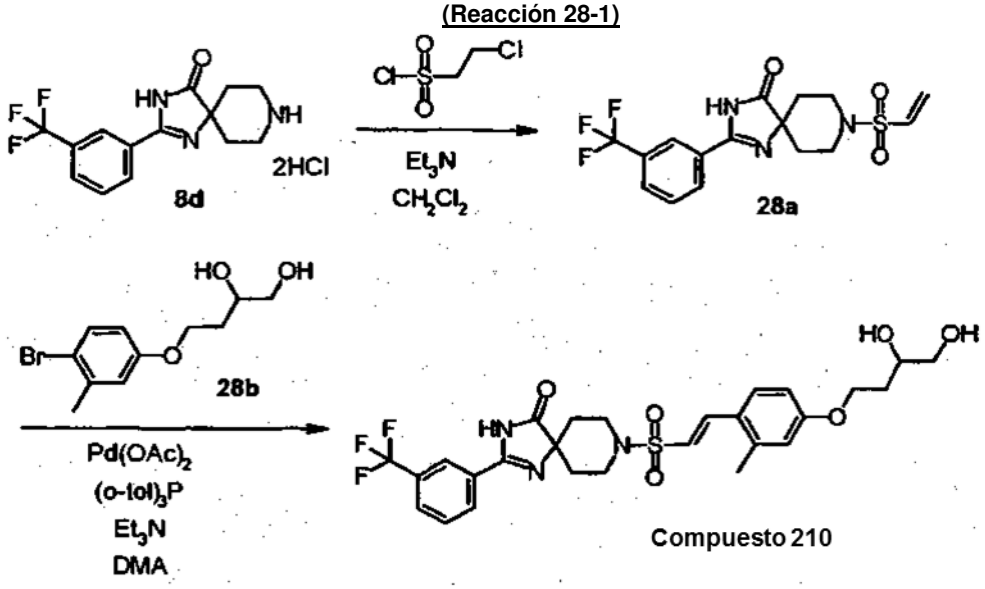
3-{(E)-2-[2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil-benzonitrilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 441 (M+H)+.

Ejemplo 28

8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 210)

(Reacción 28-1)



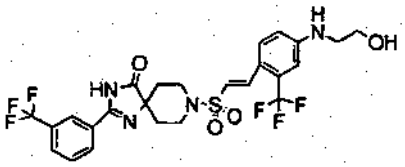
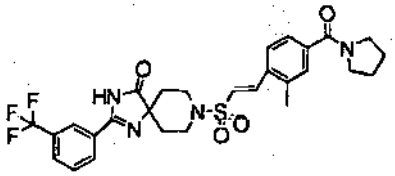
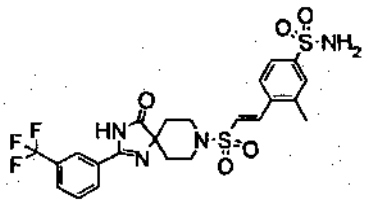
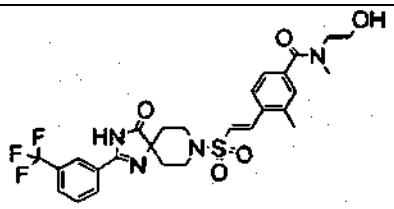
8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 441 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 28 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

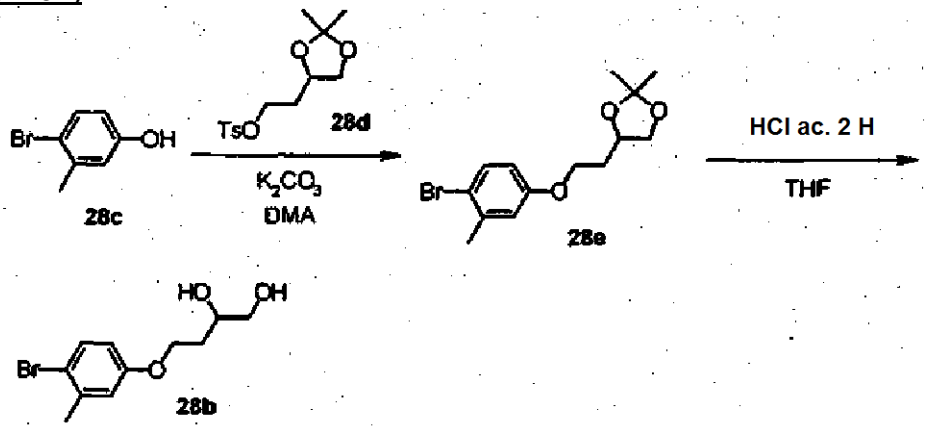
(Compuestos 211 a 214)

[Tabla 33]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
211		LCMS-C-2	2,02	591 (M+H)+
212		LCMS-B-1	2,25	575 (M+H)+
213		LCMS-C-1	2,37	557 (M+H)+
214		LCMS-C-1	2,42	579 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 210 (4-(4-bromo-3-metil-fenoxi)-butano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

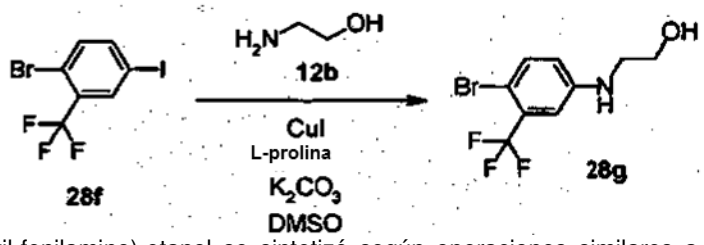
(Reacción 28-2)



4-(4-Bromo-3-metil-fenoxi)-butano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 275, 277 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 211 (2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

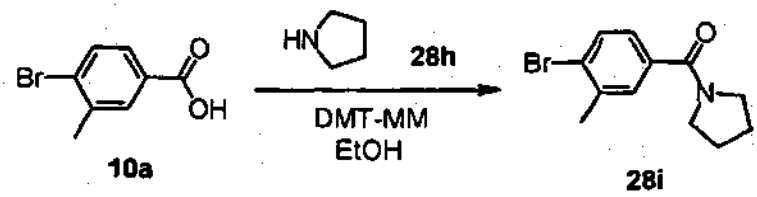
(Reacción 28-3)



2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 284, 286 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 212 ((4-bromo-3-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

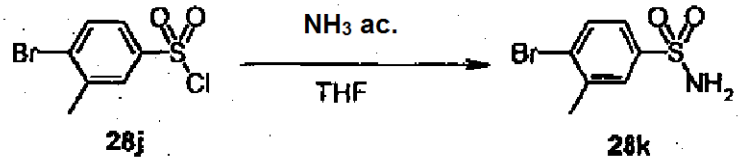
(Reacción 28-4)



(4-Bromo-3-metil-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 268, 270 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 213 (4-bromo-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

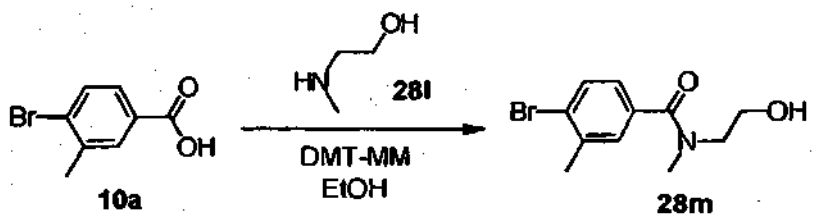
(Reacción 28-5)



Una disolución acuosa de NH_3 al 28 % (2,0 ml) se añadió a una disolución de cloruro de 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilo (250 mg, 0,927 mmol) en THF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante unas 6,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2-AcOEt) para dar 4-bromo-3-metil-bencenosulfonilamida como un polvo de color blanco (126 mg, 54 %).
MS (ESI) m/z = 272, 274 (M+Na)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 214 (4-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-3,N-dimetil-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 28-6)

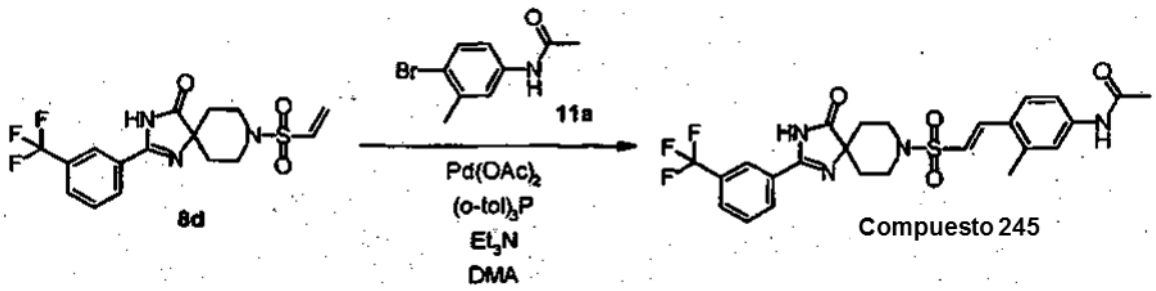


4-Bromo-N-(2-hidroxi-etil)-3,N-dimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 272, 274 (M+H)+.

Ejemplo 29

N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 215)

(Reacción 29-1)

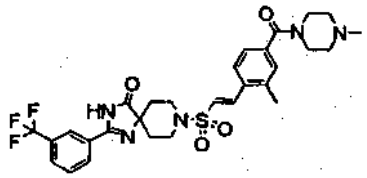
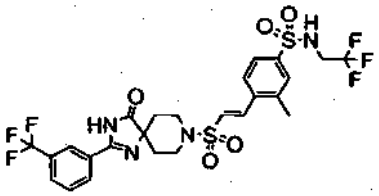
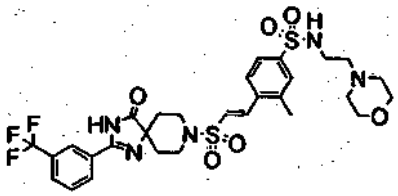
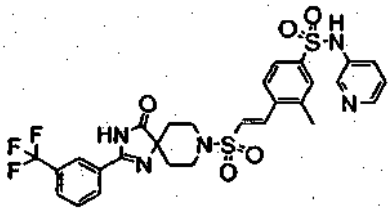


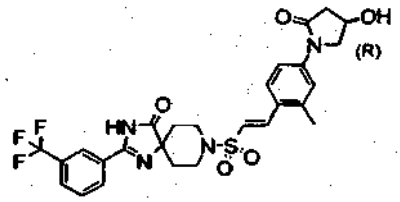
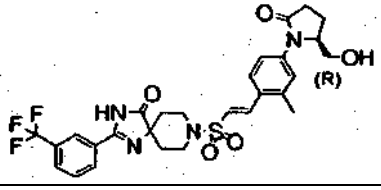
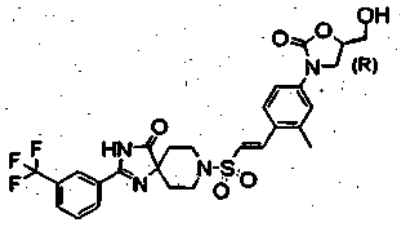
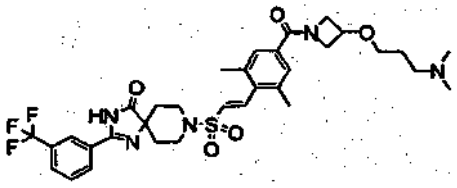
N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 535 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 29 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 216 a 223)

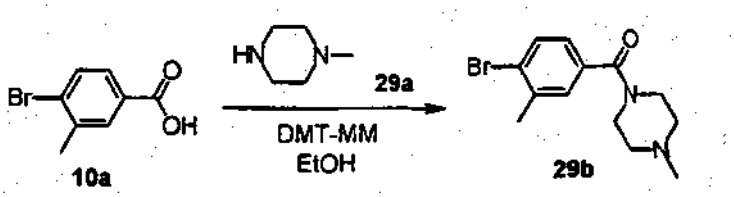
[Tabla 34]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
216		LCMS-C-1	2,55	604 (M+H)+
217		LCMS-C-1	2,70	639 (M+H)+
218		LCMS-C-1	2,57	670 (M+H)+
219		LCMS-C-1	1,95	634 (M+H)+

220		LCMS-C-1	2,42	577 (M+H)+
221		LCMS-C-1	2,42	591 (M+H)+
222		LCMS-C-1	2,45	593 (M+H)+
223		LCMS-C-1	2,50	676 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 216 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

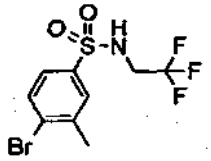
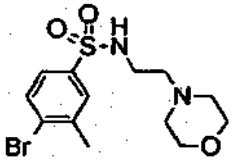
(Reacción 29-2)

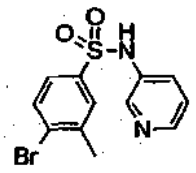


(4-Bromo-3-metil-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

Los reactivos de bromuro de arilo utilizados en la síntesis de los Compuestos 217 a 219 se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 28-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

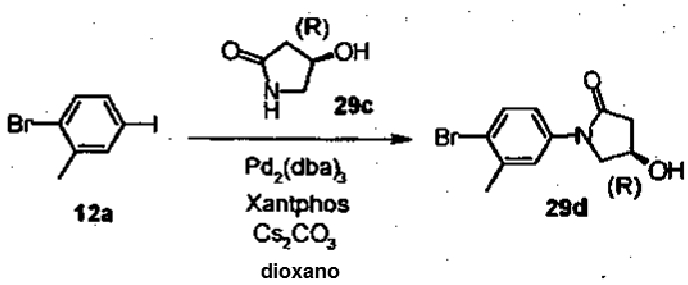
[Tabla 35]

Compuesto diana	Reactivo de bromuro de arilo	Reactivo de bromuro de arilo MS (m/z)
217		354, 355 (M+Na)+
218		363, 365 (M+H)+

219		327, 329 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 220 ((R)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

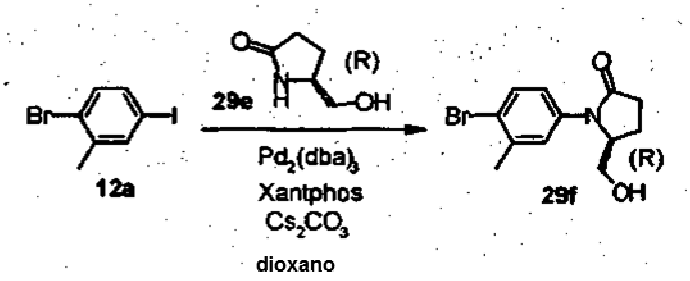
(Reacción 29-3)



Una mezcla de 2-bromo-5-yodotolueno (500 mg, 1,68 mmol), (R)-4-hidroxi-pirrolidinona (204 mg, 2,02 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (58,5 mg, 0,101 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0)-cloroformo (35,0 mg, 0,034 mmol) y carbonato de cesio (769 mg, 2,36 mmol) en 1,4-dioxano (desgasificado, 5 ml) se agitó a 110 °C durante la noche bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con H_2O y se extrajo con AcOEt (x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar (R)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona como un sólido de color marrón claro (173 mg, 38 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,29 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,34 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J = 17,1, 6,4 Hz), 3,57 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 10,3, 4,9 Hz), 4,36-4,40 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 3,4 Hz, OH), 7,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, br. s). MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 221 ((R)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-hy-droximetil-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

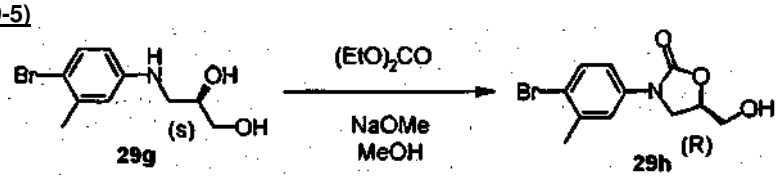
(Reacción 29-4)



(R)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 284, 286 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 222 ((R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-hy-droximetil-oxazolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

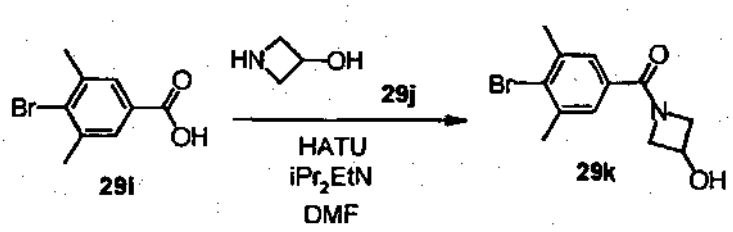
(Reacción 29-5)



Una mezcla de (S)-3-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-propano-1,2-diol (202 mg, 0,777 mmol), carbonato de dietilo (3 ml), metóxido de sodio (28 % en MeOH, 0,160 ml) y MeOH (4 ml) se agitó a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de NH_4Cl y H_2O y se extrajo con AcOEt (x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con H_2O y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar (R)-3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (170 mg, 77 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,35 (3H, s), 3,53-3,57 (1H, m), 3,65-3,68 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 8,8, 6,4 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,3, 8,8 Hz), 4,67-4,72 (1H, m), 5,22 (1H, br s), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz). MS (ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+.

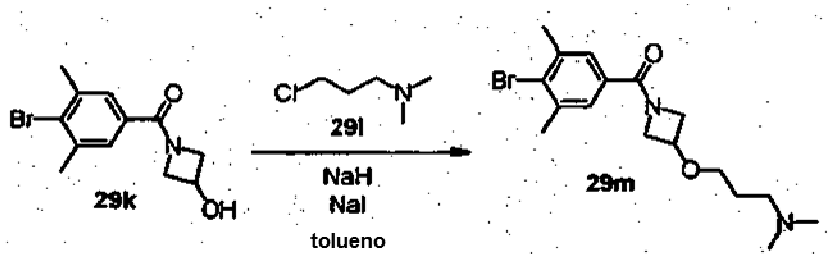
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 223 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-azetidin-1-il]-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 29-6)



(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 284, 286 (M+H)+.

(Reacción 29-7)

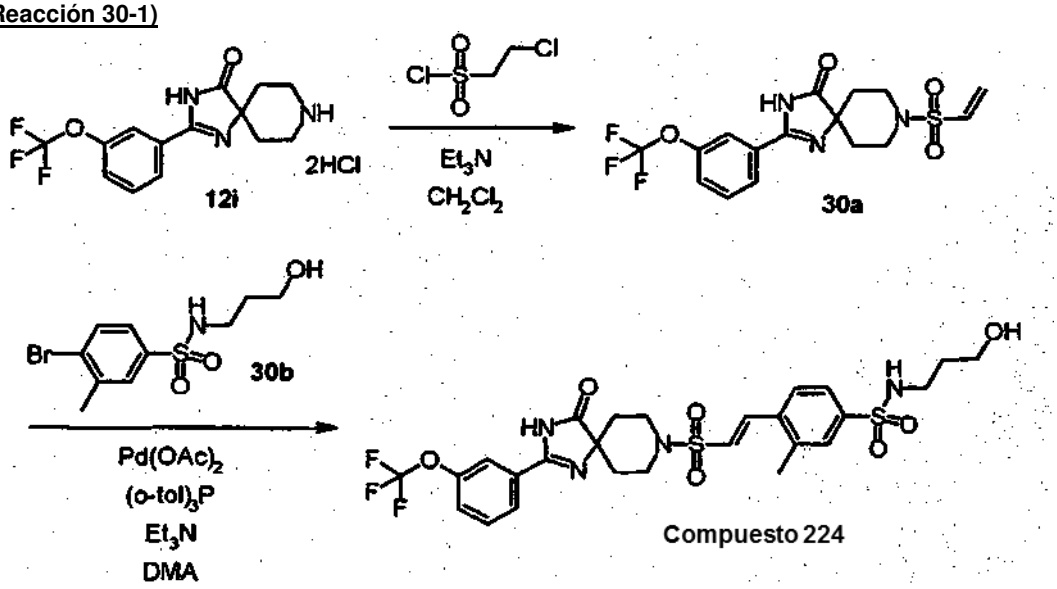


NaH (110 mg, 2,75 mmol, suspensión oleosa al 60 %) y NaI (274 mg, 1,83 mmol) se añadieron a una disolución de (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-metanona (130 mg, 0,458 mmol) y (3-cloro-propil)-dimetil-amina (289 mg, 1,83 mmol) en tolueno (1,8 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y solución acuosa saturada de NaCl. Además, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt) para dar (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-azetidin-1-il]-metanona (46 mg, 27 %).
MS (ESI) m/z = 369, 371 (M+H)+.

Ejemplo 30

N-(3-hidroxi-propil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida (Compuesto 224)

(Reacción 30-1)

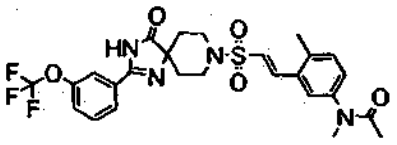


N-(3-hidroxi-propil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 645 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 30 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

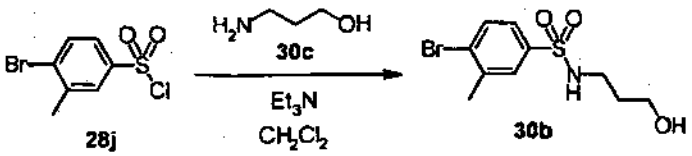
(Compuesto 225)

[Tabla 36]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
225		LCMS-D-1	3,3	567 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 224 (4-bromo-N-(3-hidroxi-propil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

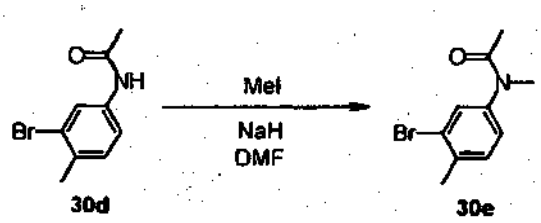
(Reacción 30-2)



4-Bromo-N-(3-hidroxi-propil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 322, 324 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 225 (N-(3-bromo-4-metil-fenil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 30-3)

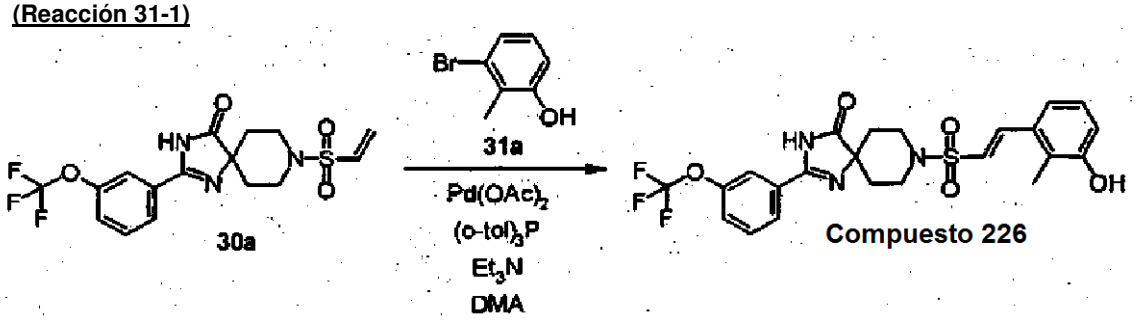


N-(3-Bromo-4-metil-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 242, 244 (M+H)+.

Ejemplo 31

8-[(E)-2-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 226)

(Reacción 31-1)

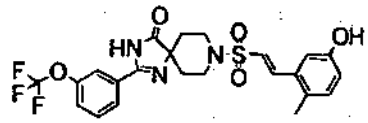
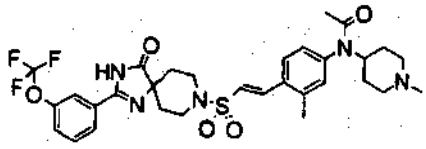
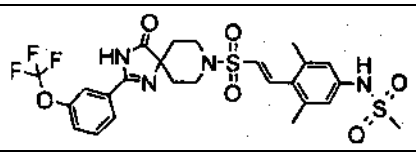


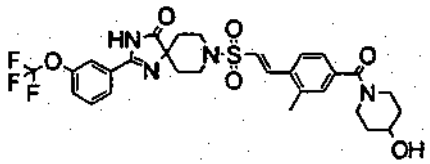
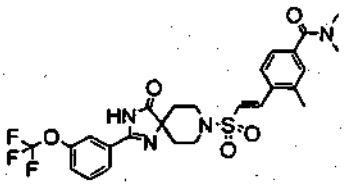
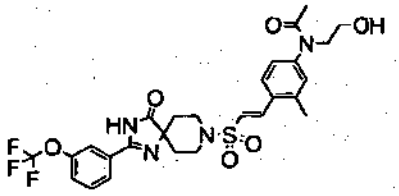
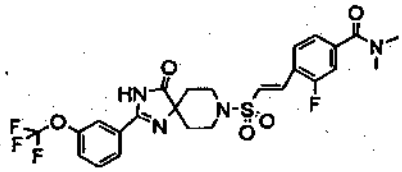
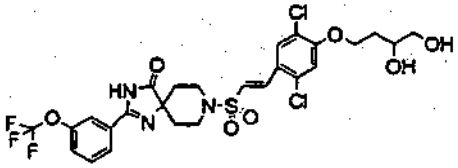
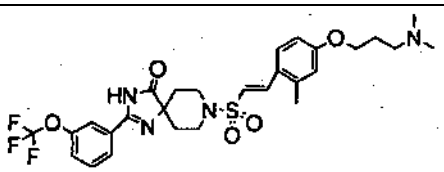
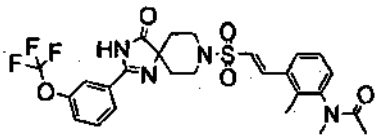
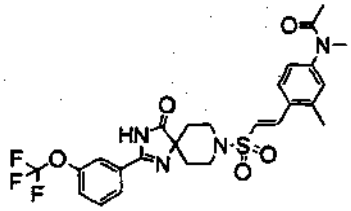
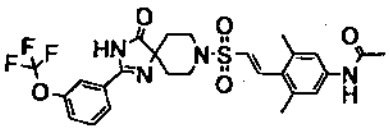
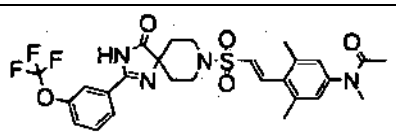
8-[(E)-2-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 510 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 31 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 227 a 239)

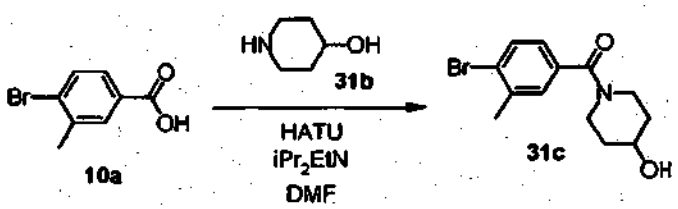
[Tabla 37]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
227		HPLC-A-2	11,5	510 (M+H)+
228		LCMS-A-1	2,12	648 (M+H)+
229		LCMS-D-1	3,3	601 (M+H)+

230		LCMS-A-1	2,25	621 (M+H)+
231		LCMS-C-1	2,60	565 (M+H)+
232		LCMS-C-1	2,52	595 (M+H)+
233		LCMS-C-1	2,57	567 (M-1)-
234		LCMS-C-1	2,73	652 (M+1)+
235		LCMS-C-1	2,67	595 (M+1)+
236		LCMS-D-1	3,1	565 (M+H)+
237		LCMS-C-1	2,63	565 (M+H)+
238		HPLC-A-2	12,8	565 (M+H)+
239		HPLC-A-2	14,0	579 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 230 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

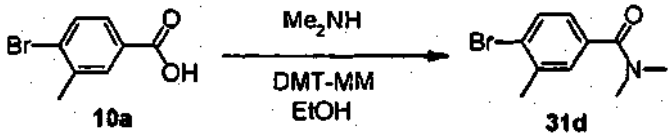
(Reacción 31-2)



(4-Bromo-3-metil-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 298, 300 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 231 (4-bromo-3,N,N-trimetil-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

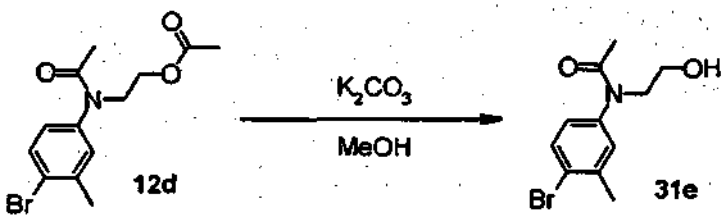
(Reacción 31-3)



4-Bromo-3,N,N-trimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 264, 266 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 232 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

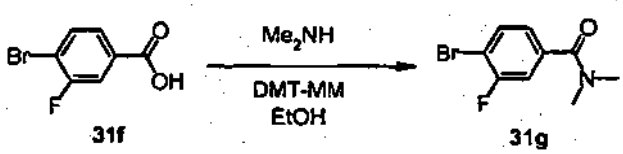
(Reacción 31-4)



N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 272, 274 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 233 (4-bromo-3-fluoro-N,N-dimetil-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

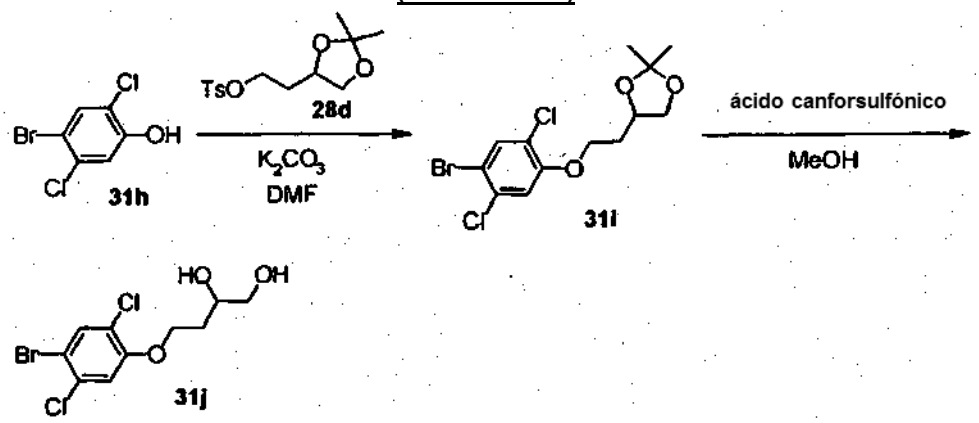
(Reacción 31-5)



4-Bromo-3-fluoro-N,N-dimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 246, 248 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 234 (4-(4-bromo-2,5-dicloro-phenoxi)-butane-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

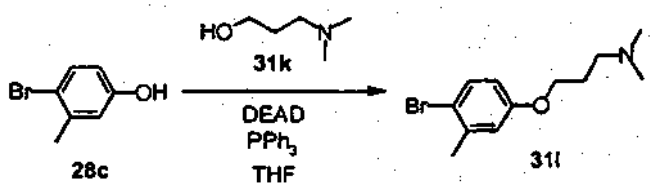
(Reacción 31-6)



4-(4-Bromo-2,5-dicloro-phenoxi)-butane-l,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 y la Reacción 31-6 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 351.353 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 235 ([3-(4-bromo-3-metil-phenoxi)-propil]-dimetil-amine) se sintetizó de la siguiente forma.

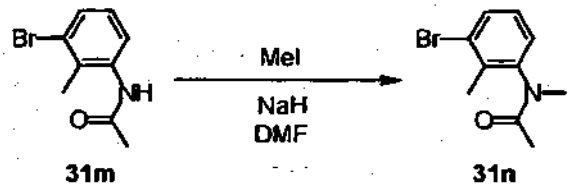
(Reacción 31-7)



3-Dimetilamino-propan-1-ol (251 µl, 2,14 mmol) y DEAD (973 µl, 2,14 mmol) se añadieron a una disolución de 4-bromo-3-metil-fenil (200 mg, 1,07 mmol) y PPh_3 (561 mg, 2,14 mmol) en THF (10 ml) a 0 ℃. La mezcla se agitó durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar [3-(4-bromo-3-metil-fenoxi)-propil]-dimetil-amina (176 mg, 61 %).
MS (ESI) m/z = 273, 275 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 236 (N-(3-bromo-2-metil-fenil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

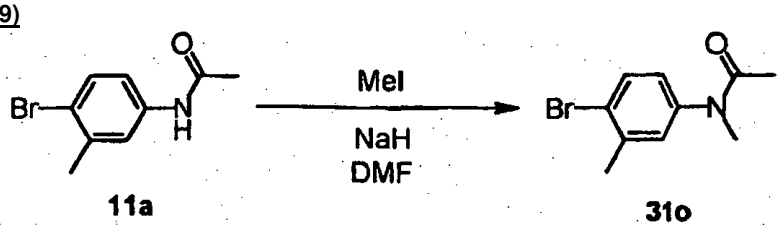
(Reacción 31-8) ,



N-(3-Bromo-2-metil-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 242, 244 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 237 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 31-9)

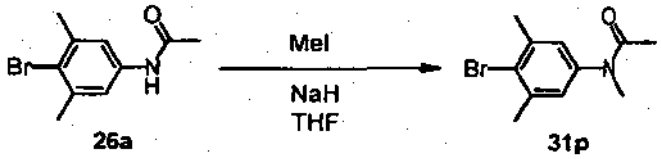


11a 31o

N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 264, 266 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 239 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-metilacetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 31-10)



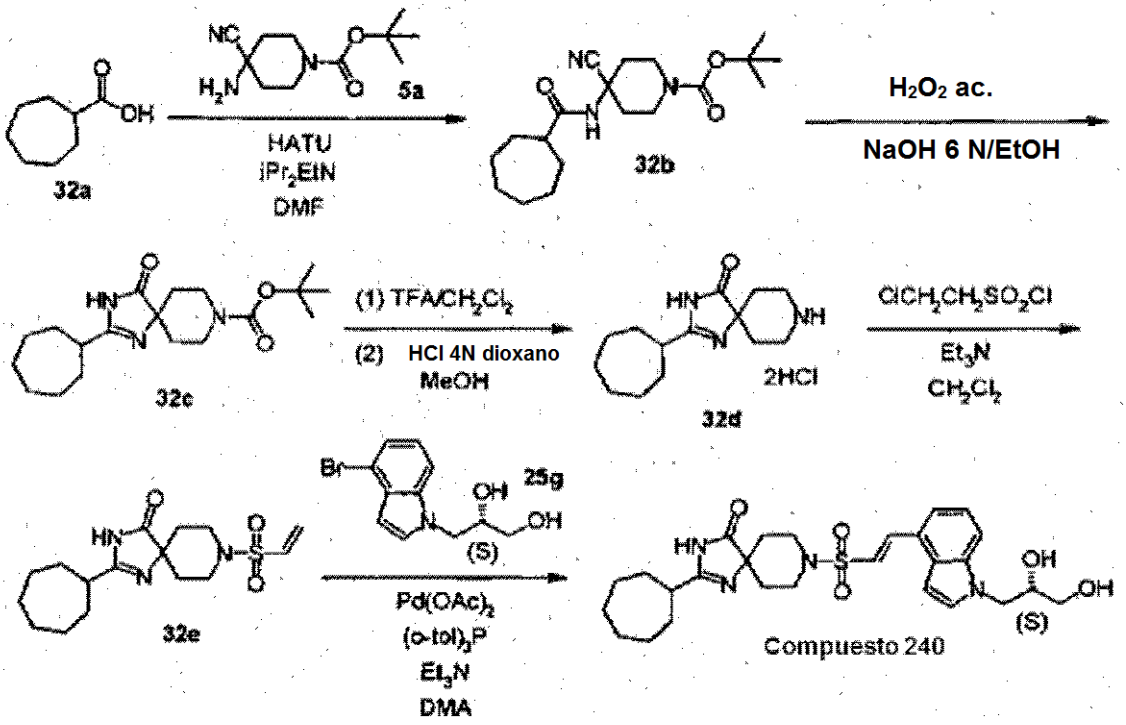
26a 31p

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 256, 258 (M+H)+.

Ejemplo 32

2-cicloheptil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 240)

(Reacción 32-1)



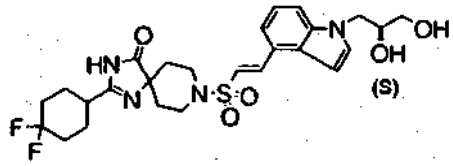
32a 32b 32c 32d 32e

2-Cicloheptil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-l-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4, Reacción 11-4, Reacción 25-1 y Reacción 25-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 529 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 32 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 241)

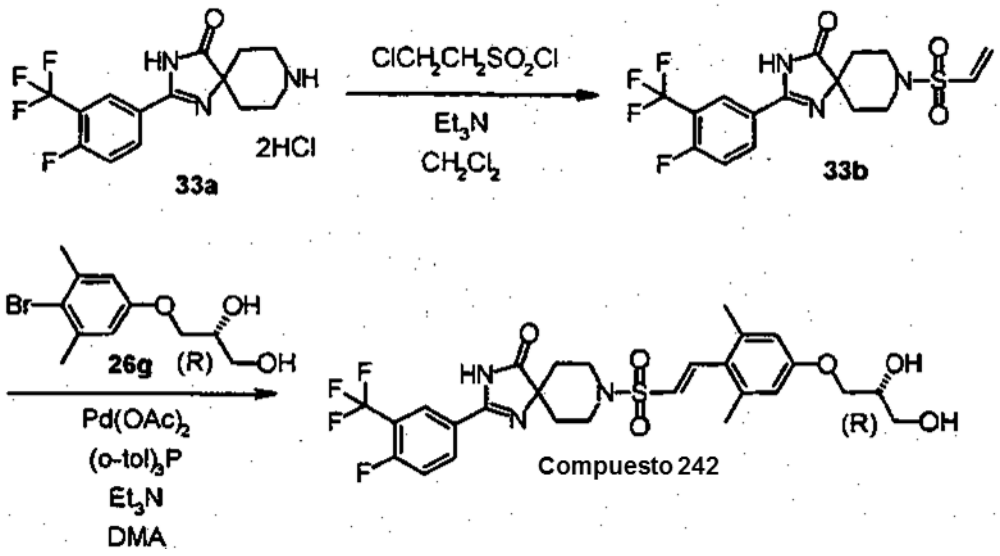
[Tabla 38]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS(m/z)
241		LCMS-A-1	1,90	551 (M+H)+

Ejemplo 33

8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 242)

(Reacción 33-1)

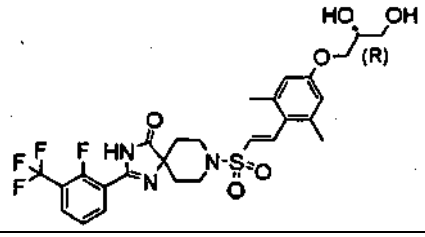


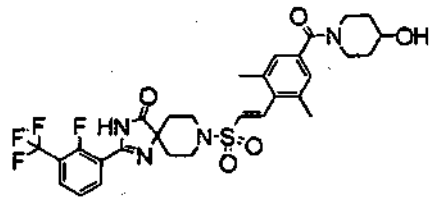
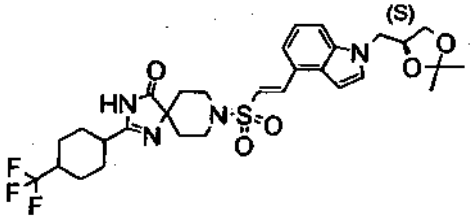
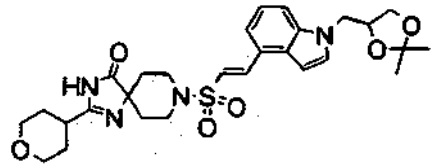
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 33 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 243 a 246)

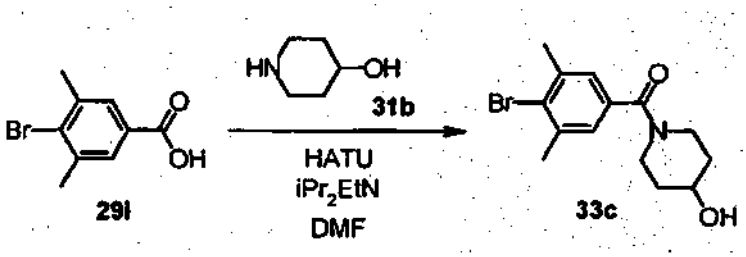
[Tabla 39]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
243		LCMS-A-1	2,36	600 (M+H)+

244		LCMS-C-1	2,52	637 (M+H)+
245		LCMS-A-1	2,92	562 (M+H)+
246		LCMS-E-4	2,82	557 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 244 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 33-2)

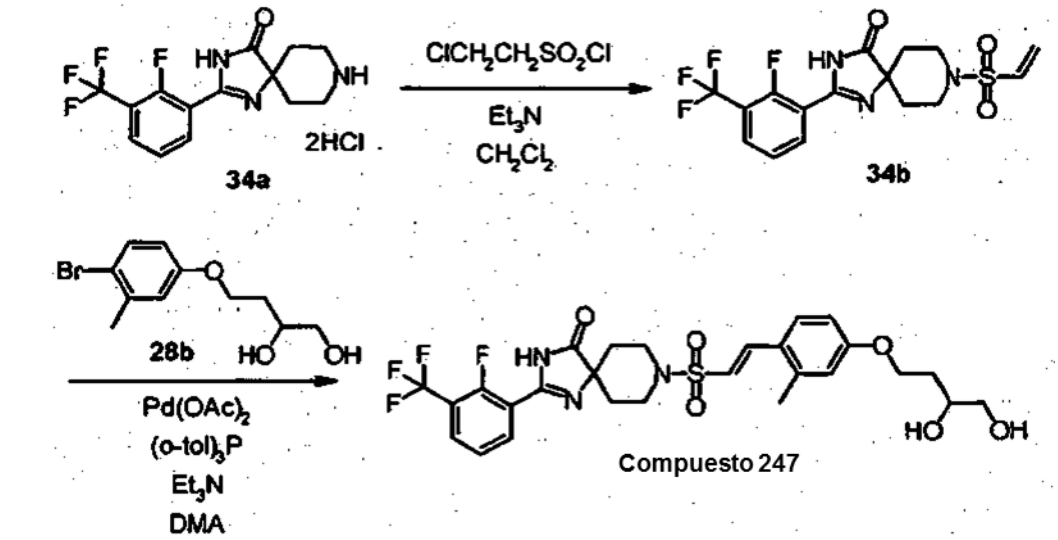


(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 312, 314 (M+H)+.

Ejemplo 34

8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 247)

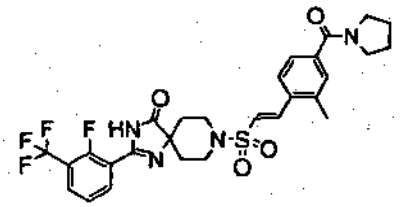
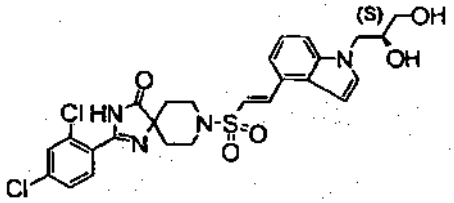
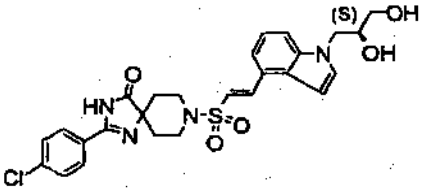
(Reacción 34-1)



8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 34 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 248 a 250)

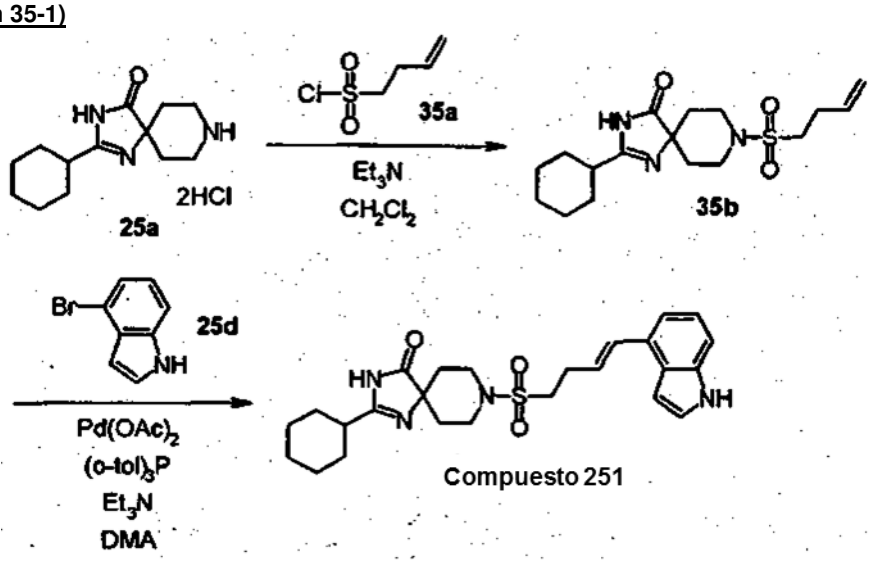
[Tabla 40]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
248		LCMS-C-1	2,62	593 (M+H)+
249		LCMS-B-1	1,96	577 (M+H)+
250		LCMS-B-1	1,85	543 (M+H)+

Ejemplo 35

2-Ciclohexil-8-[(E)-4-(1H-indol-4-il)-but-3-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 251)

(Reacción 35-1)

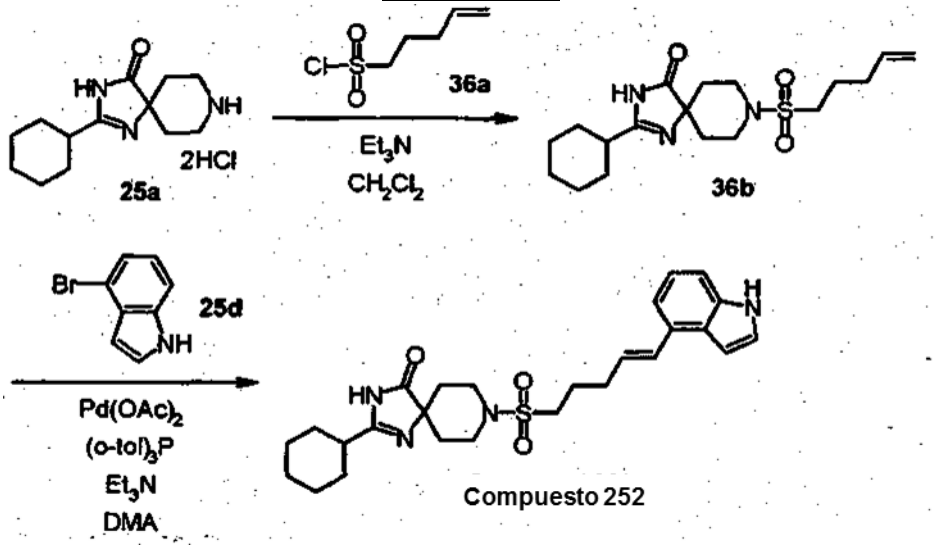


2-Ciclohexil-8-[(E)-4-(1H-indol-4-il)-but-3-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 469 (M+H)+.

Ejemplo 36

2-Ciclohexil-8-[(E)-5-(1H-indol-4-il)-pent-4-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 252)

(Reacción 36-1)

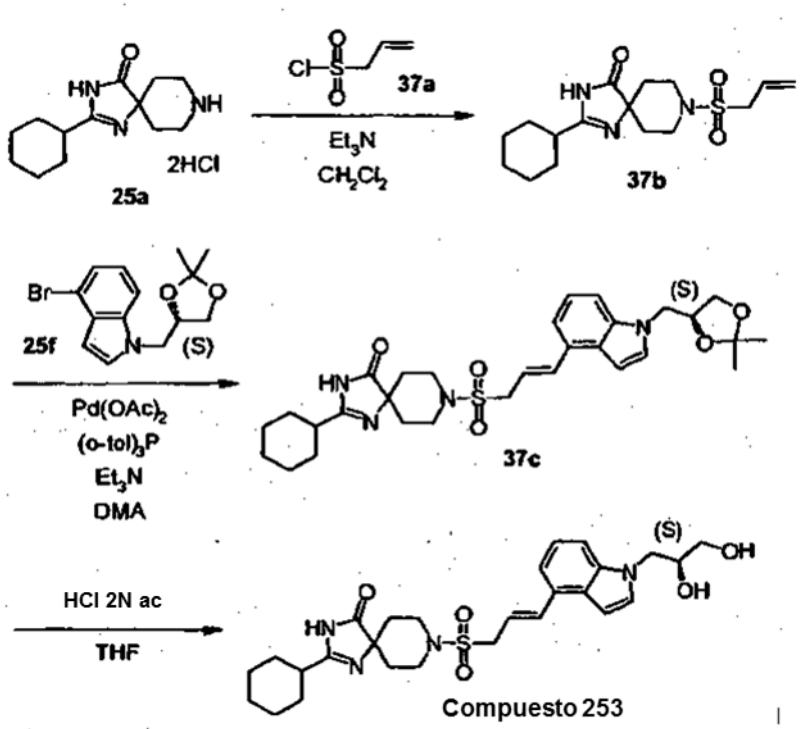


2-Ciclohexil-8-[(E)-5-(1H-indol-4-il)-pent-4-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 483 (M+H)+.

Ejemplo 37

2-Ciclohexil-8-{(E)-3-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-prop-2-eno-1-sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 253)

(Reacción 37-1)

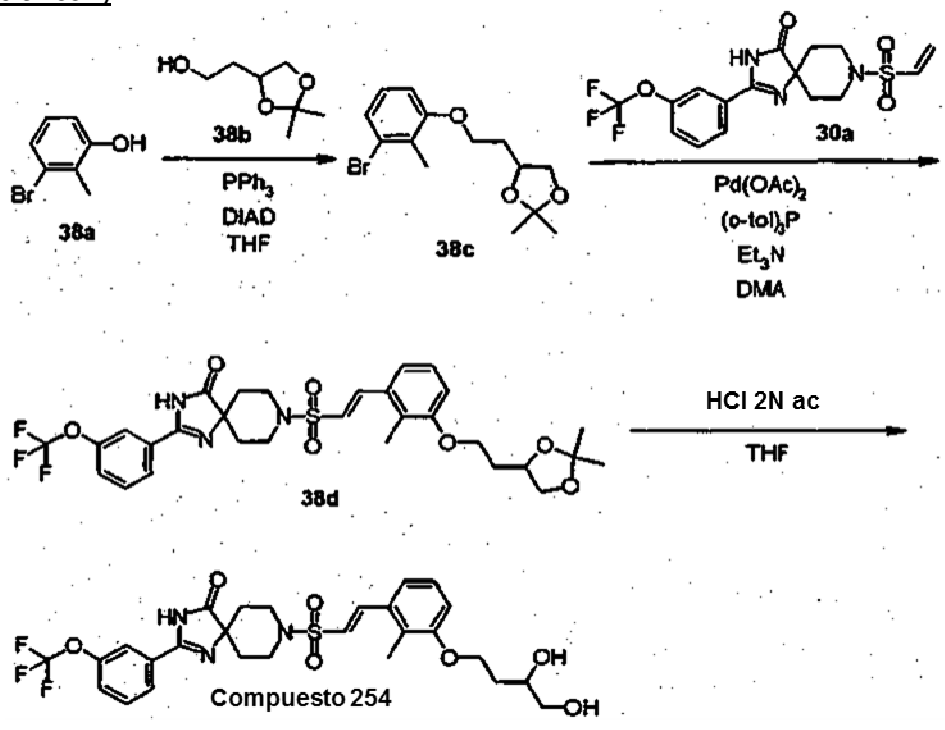


2-Ciclohexil-8-((E)-3-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-prop-2-eno-1-sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1, Reacción 25-2 y Reacción 25-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 529 (M+H)+.

Ejemplo 38

8-{(E)-2-[3-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 254)

(Reacción 38-1)

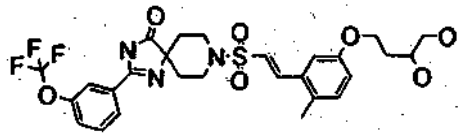


8-{(E)-2-[3-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7, Reacción 26-1 y Reacción 25-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,7 (2H, d, J = 13,73 Hz), 1,97 (1H, brs), 2,00 (2H, m), 2,18 (2H, dt, J = 3,05, 13,73 Hz), 2,30 (3H, s), 2. 51 (1H, brs), 3,35 (2H, dt, J = 3,05, 11,83 Hz), 3,59 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 11,83 Hz), 4,06 (1H, brs), 4,18 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 15,64 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,63 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,01 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,63, 8,01 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,63 Hz), 7,81 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 15,64 Hz), 9,75 (1H, s). MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 38 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 255)

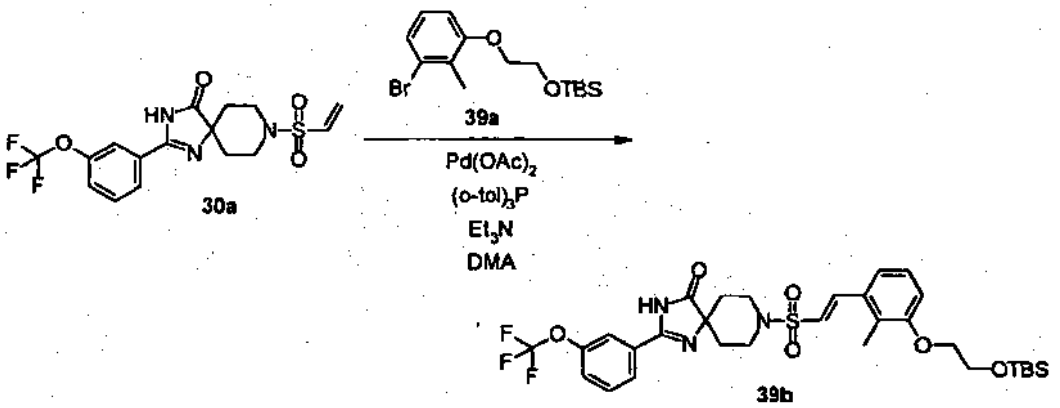
[Tabla 41]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
255		HPLC-A-3	11,56	598 (M+H)+

Ejemplo 39

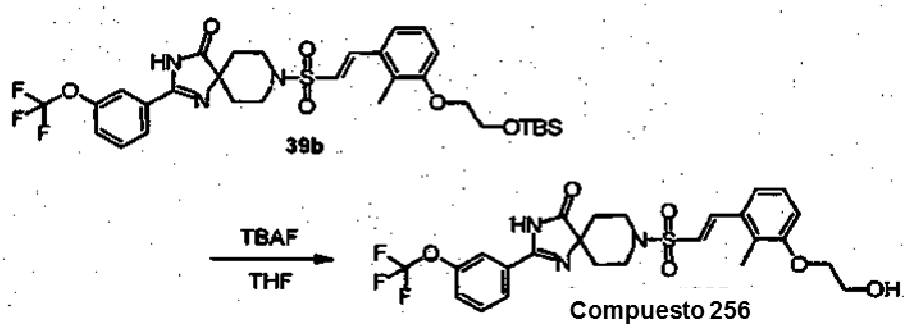
8-{(E)-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 256)

(Reacción 39-1)



8-((E)-2-{3-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2-metil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

(Reacción 39-2)

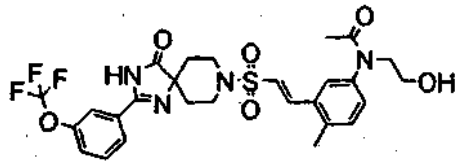
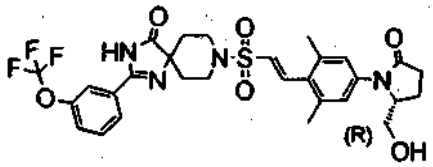


Fluoruro de tetrabutilamonio (0,11 ml, 0,11 mmol, 1 M en THF) se añadió a una disolución de 8-((E)-2-{3-[2-(terc-butil-dimetil-silanyloxi)-etoxi]-2-metil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona obtenido anteriormente en THF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1) para dar 8-{(E)-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (3,2 mg, rendimiento en dos etapas: 48 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, s), 7,63 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,23 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,00 (2H, m), 3,74 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,20 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,88 (2H, m), 1,63 (2H, m). MS (ESI+) m/z = 554 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 39 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

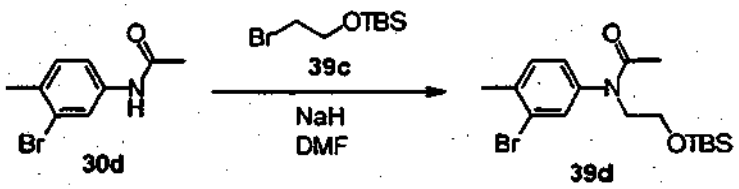
(Compuestos 257 a 258)

[Tabla 42]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
257		LCMS-D-1	3,1	595 (M+H)+
258		LCMS-D-1	3,10	621 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 257 (N-(3-bromo-4-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

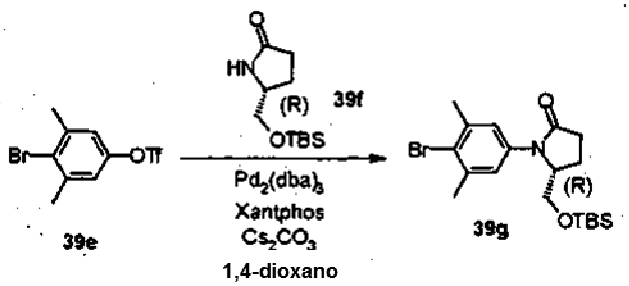
(Reacción 39-3)



N-(3-Bromo-4-metil-fenil)-N-[2-(terc-butildimetil-silaniloxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 386, 388 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 258 ((R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 39-4)



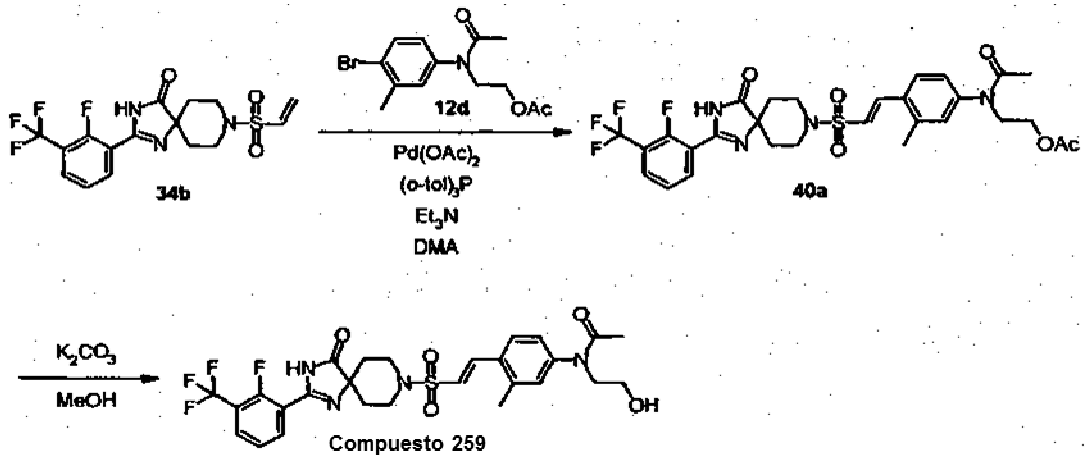
(R)-1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0,06 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,86 (9H, s), 2,10 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,40 (6H, s), 2,48 (1H, ddd, J = 4,6, 10,3, 16,8 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 8,0, 9,9, 17,9 Hz), 3,56 (2H, dc, J = 3,8, 10,7 Hz), 4,15 (1H, m), 7,10 (2H, s).

Ejemplo 40

N-(4-{(E)-2-[2-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (Compuesto 259)

(Reacción 40-1)

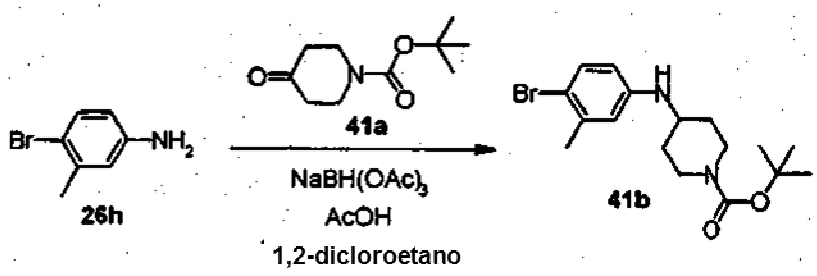


N-(4-{(E)-2-[2-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 597 (M+H)+.

Ejemplo 41

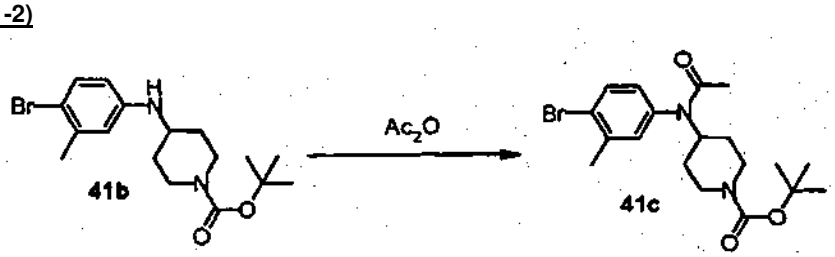
N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-acetamida (Compuesto 260)

(Reacción 41-1)



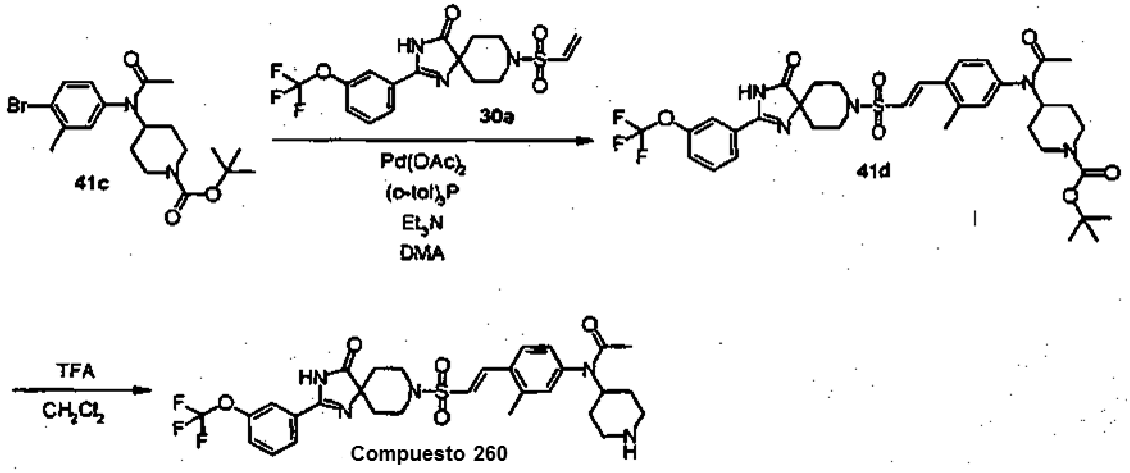
Ácido acético (4,9 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 eq) se añadieron secuencialmente a una disolución de 4-bromo-3-metilanilina (246 mg, 1,32 mmol) y 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidona (350 mg, 1,76 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y a continuación se detuvo con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y a continuación la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-piperidina-1-carboxílico como un sólido de color blanco (586 mg, 100 %). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 2,01 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,92 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,45 (br, 2H), 4,04 (br, 1H), 6,32 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H). MS (ESI) m/z = 369 (M+H)+.

(Reacción 41-2)



El éster terc-butílico del ácido 4-[Acetil-(4-bromo-3-metil-fenil)-aminol-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-2 usando el compuesto obtenido anteriormente como material de partida.
MS (ESI) m/z = 411.413 (M+H)+.

(Reacción 41-3)

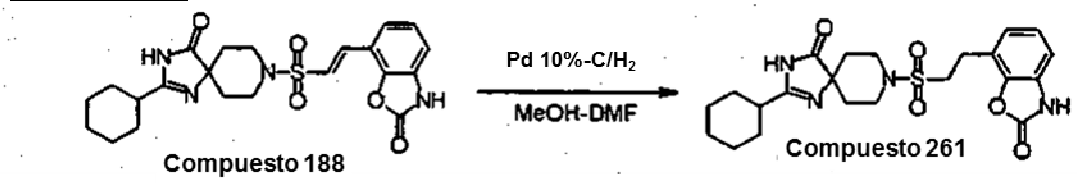


N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 634 (M+H)+.

Ejemplo 42

2-Ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 261)

(Reacción 42-1)

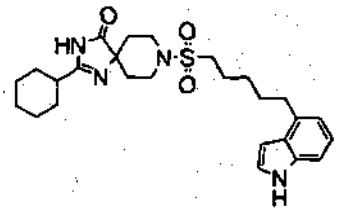
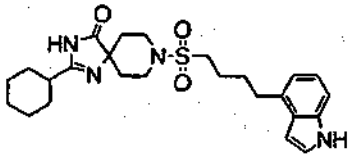
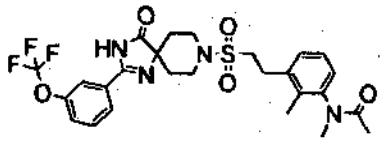
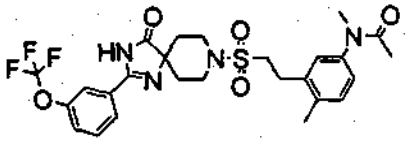
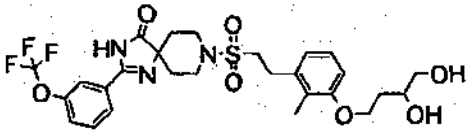
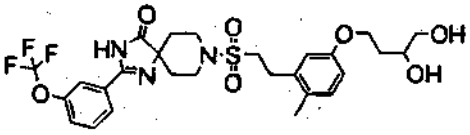


10 % Pd-C (28 mg) se añadió a una disolución de 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (56,6 mg, 0,123 mmol) en MeOH-DMF (4 ml, 1:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua (x2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, AcOEt-hexano) para dar 2-ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como una espuma incolora (46,9 mg, 83 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,45 (6H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,25-3,40 (6H, m), 3,65-3,73 (2H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8 Hz), 8,59 (1H, brs), 9,03 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 461 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 42

usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 262 a 267)

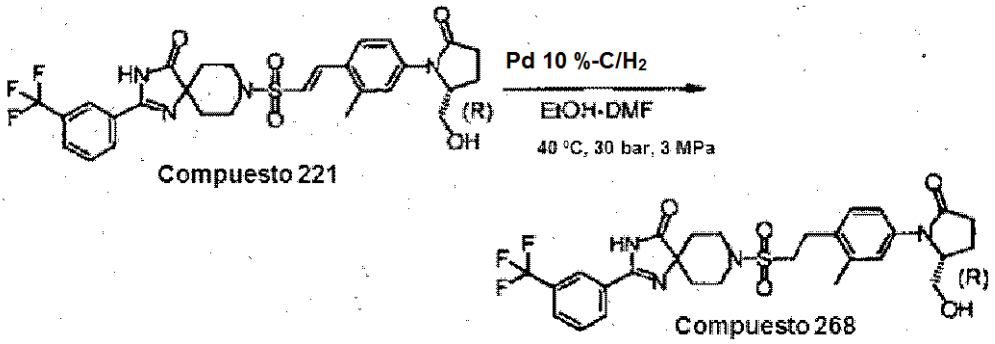
[Tabla 43]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
262		LCMS-E-5	3,3	485 (M+H)+
263		LCMS-E-4	2,89	471 (M+H)+
264		LCMS-D-1	3,1	567 (M+H)+
265		LCMS-D-1	3,3	567 (M+H)+
266		HPLC-A-3	11,35	600 (M+H)+
267		HPLC-A-3	11,03	600 (M+H)+

Ejemplo 43

8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 268)

(Reacción 42-2)

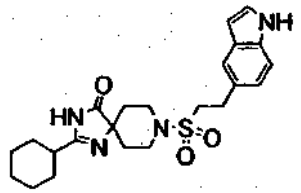
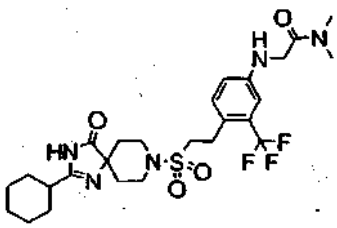
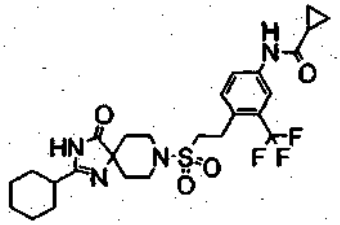
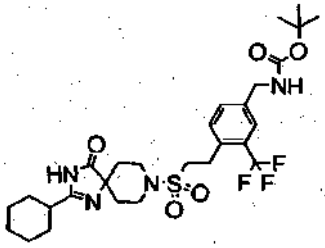
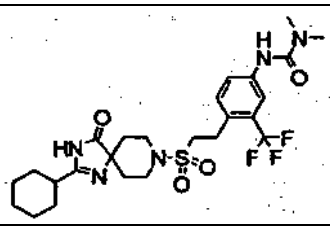


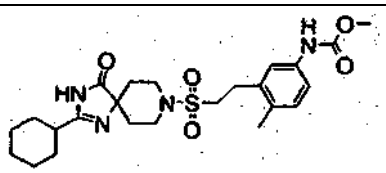
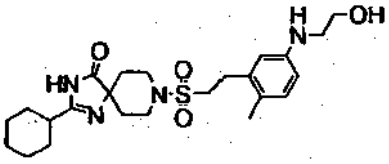
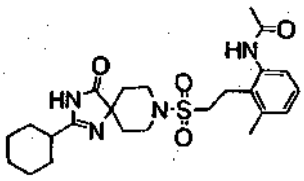
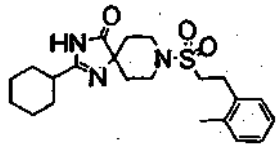
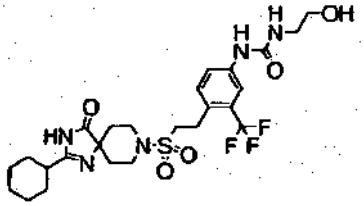
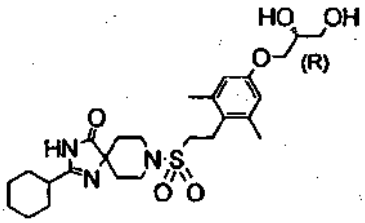
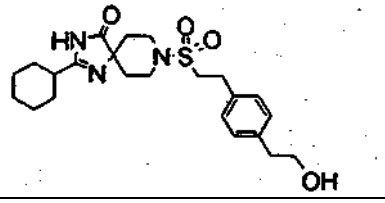
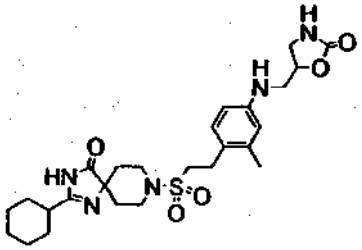
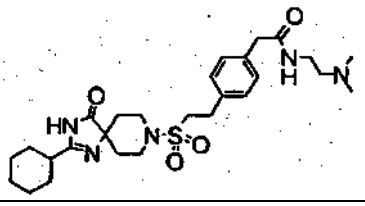
La siguiente reacción se llevó a cabo usando un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube® Tipo HC-2 (ThalesNano Nanotechnology Inc.).

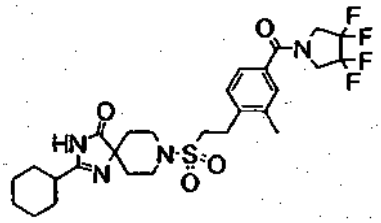
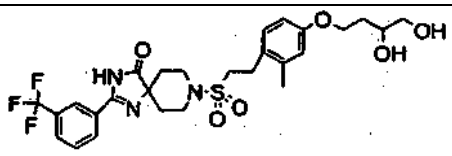
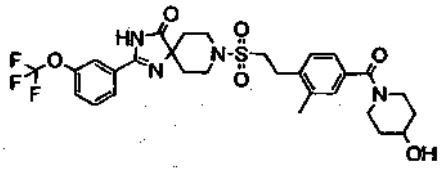
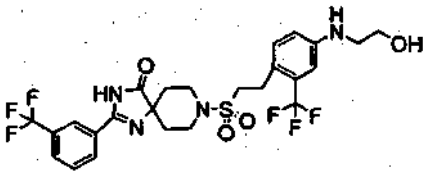
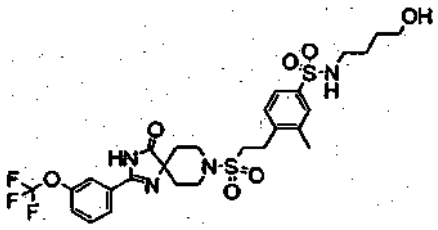
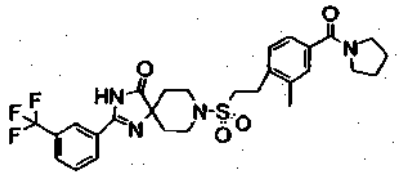
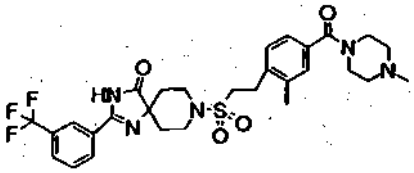
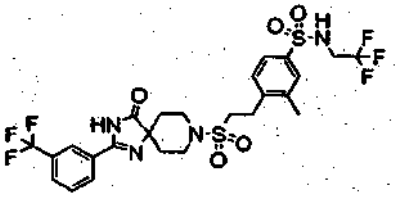
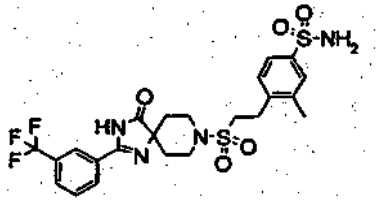
8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (28,5 mg, 48,3 µmol) se disolvió en EtOH/DMF 4:1 (concentración 10 mg/ml). La mezcla se pasó con 10 % Pd/C (CatCart™) a un caudal de 2 ml/min en condiciones de 30 bar (3000 kPa) y 40 °C bajo atmósfera de hidrógeno, y se sometió a reacción de hidrogenación. La disolución de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2/MeOH = 20:1) para dar 8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un polvo de color blanco (12,9 mg, 45 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60-1,63 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,28-2,36 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,97-3,01 (2H, m), 3,29-3,40 (6H, m), 3,67-3,70 (2H, m), 4,24-4,29 (1H, m), 4,80 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,79 (1H, br t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, br d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, br d, J = 7,3 Hz), 8,33 (1H, br s), 11,81 (1H, br. s). MS (ESI) m/z = 593 (M+H)+.

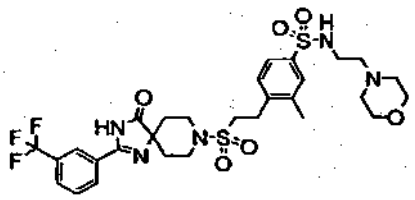
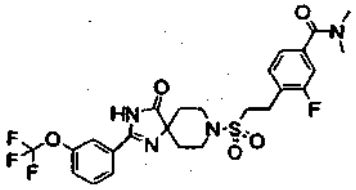
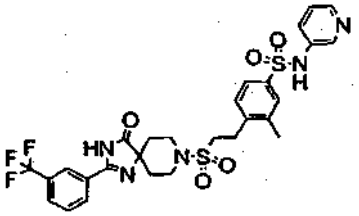
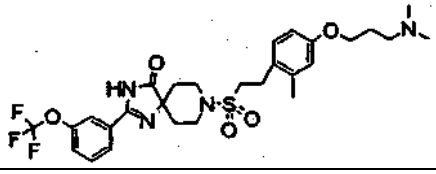
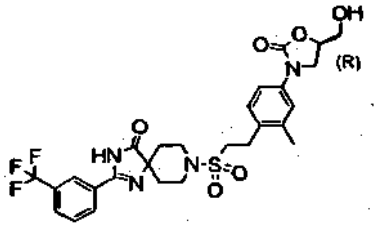
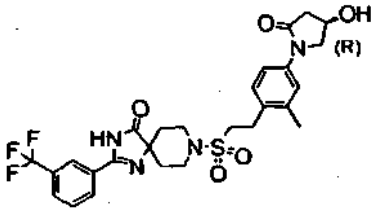
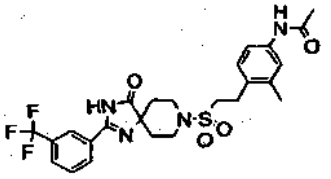
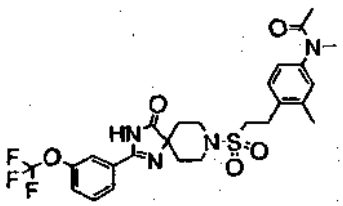
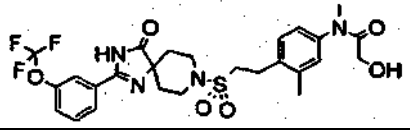
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 43 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 269 a 302)

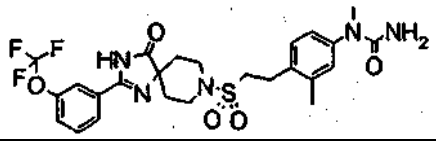
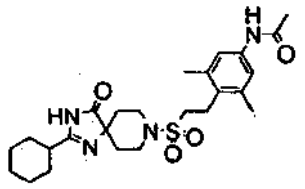
[Tabla 44]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
269		LCMS-A-1	2,07	443 (M+H)+
270		LCMS-C-1	2,55	572 (M+H)+
271		LCMS-C-1	2,67	555 (M+H)+
272		LCMS-C-1	2,87	601 (M+H)+
273		LCMS-C-1	2,53	558 (M+H)+

274		LCMS-C-3	1,23	491 (M+H)+
275		LCMS-C-3	1,06	477 (M+H)+
276		LCMS-C-3	0,86	475 (M+H)+
277		LCMS-C-1	2,73	418 (M+H)+
278		LCMS-C-1	2,42	574 (M+H)+
279		LCMS-C-1	2,37	522 (M+H)+
280		LCMS-C-1	2,33	448 (M+H)+
281		LCMS-B-1	1,45	532 (M+H)+
282		LCMS-C-1	2,12	532 (M+H)+

283		LCMS-C-1	2,70	587 (M+H)+
284		LCMS-C-2	1,85	584 (M+H)+
285		LCMS-A-1	2,23	623 (M+H)+
286		LCMS-C-2	2,03	593 (M+H)+
287		LCMS-B-1	2,10	647 (M+H)+
288		LCMS-C-1	2,67	577 (M+H)+
289		LCMS-C-1	2,55	606 (M+H)+
290		LCMS-C-1	2,65	641 (M+H)+
291		LCMS-C-1	2,35	559 (M+H)+

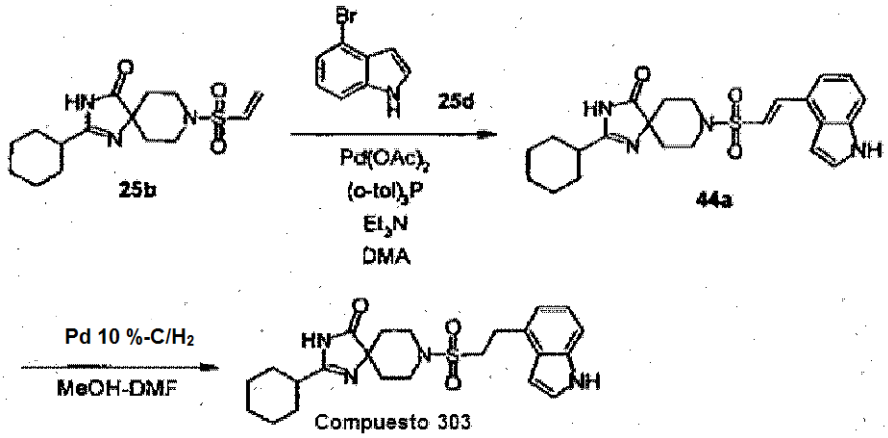
292		LCMS-C-1	2,52	672 (M+H)+
293		LCMS-C-1	2,55	571 (M+H)+
294		LCMS-A-1	2,19	636 (M+H)+
295		LCMS-C-1	2,67	597 (M+H)+
296		LCMS-C-1	2,45	595 (M+H)+
297		LCMS-B-1	1,91	579 (M+H)+
298		LCMS-C-1	2,52	537 (M+H)+
299		LCMS-C-1	2,47	567 (M+H)+
300		LCMS-A-1	2,32	583 (M+H)+

301		LCMS-A-1	2,28	568 (M+H)+
302		LCMS-B-1	1,61	489 (M+H)+

Ejemplo 44

2-Ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 303)

(Reacción 44-1)

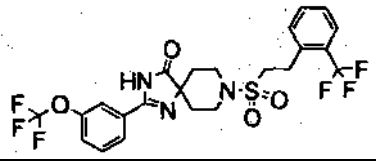
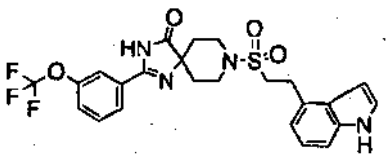


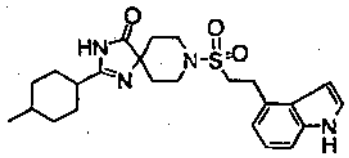
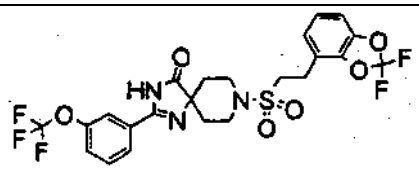
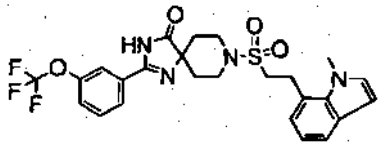
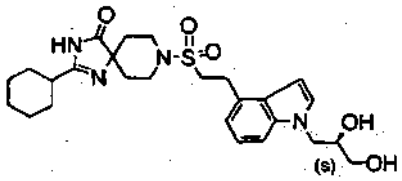
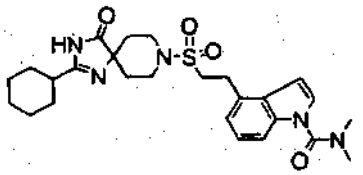
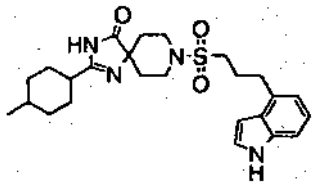
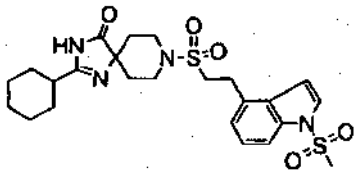
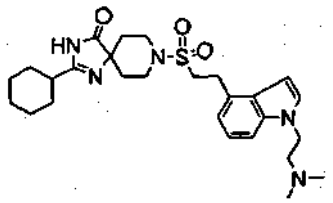
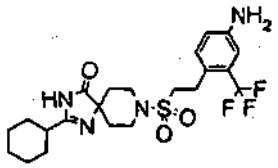
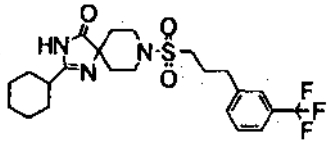
2-Ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 443 (M+H)+.

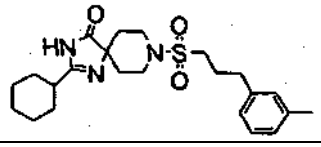
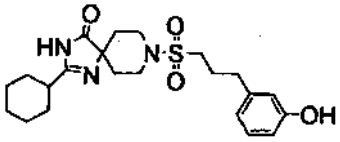
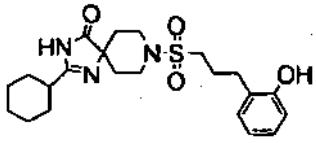
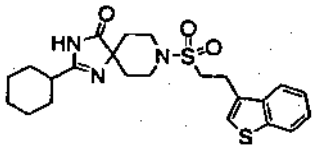
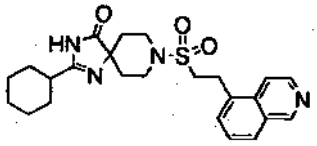
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 44 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 304 a 320)

[Tabla 45]

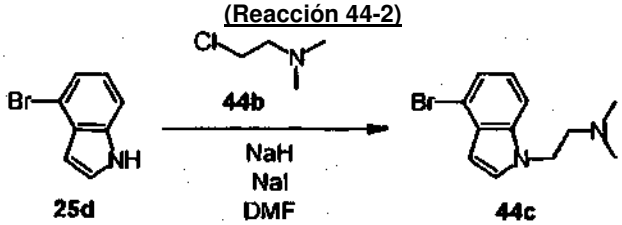
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
304		LCMS-A-1	2,92	550 (M+H)+
305		LCMS-A-1	2,60	521 (M+H)+

306		LCMS-A-1	2,15	457 (M+H)+
307		LCMS-A-1	2,92	562 (M+H)+
308		LCMS-A-1	2,89	535 (M+H)+
309		LCMS-C-1	2,38	517 (M+H)+
310		LCMS-C-1	2,52	514 (M+H)+
311		LCMS-E-7	1,53	471 (M+H)+
312		LCMS-C-1	2,57	521 (M+H)+
313		LCMS-A-1	1,65	514 (M+H)+
314		LCMS-C-1	2,48	487 (M+H)+
315		HPLC-A-1	13,4	486 (M+H)+

316		HPLC-A-2	11,6	432 (M+H)+
317		LCMS-D-1	1,8	434 (M+H)+
318		LCMS-D-1	3,0	434 (M+H)+
319		LCMS-C-1	2,87	460 (M+H)+
320		LCMS-A-1	1,49	455 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 313 ([2-(4-bromo-indol-1-il)-etil]-dimetilamina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 44-2)



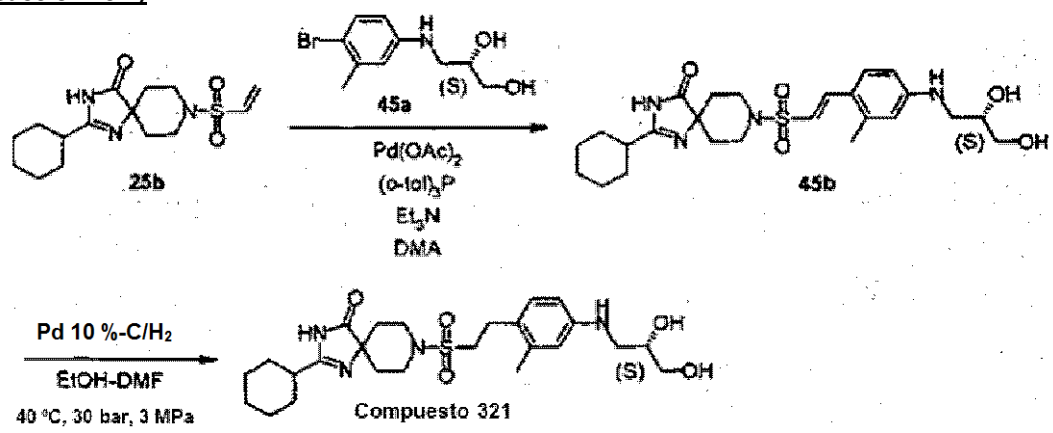
[2-(4-Bromo-indol-1-il)-etil]-dimetil-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 267, 269 (M+H)+.

Ejemplo 45

2-Ciclohexil-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 321)

(Reacción 45-1) •

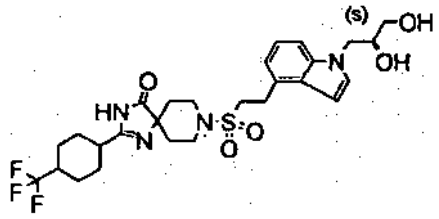


2-Ciclohexil-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 527 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 45 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

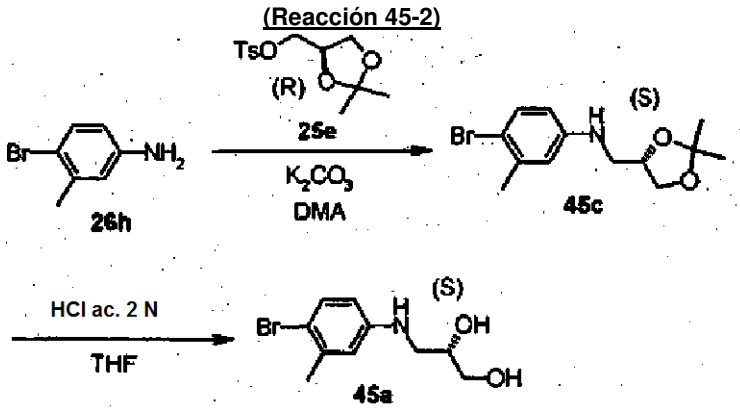
(Compuesto 322)

[Tabla 46]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
322		LCMS-C-1	2,48	585 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 321 ((S)-3-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-pro-pane-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 45-2)

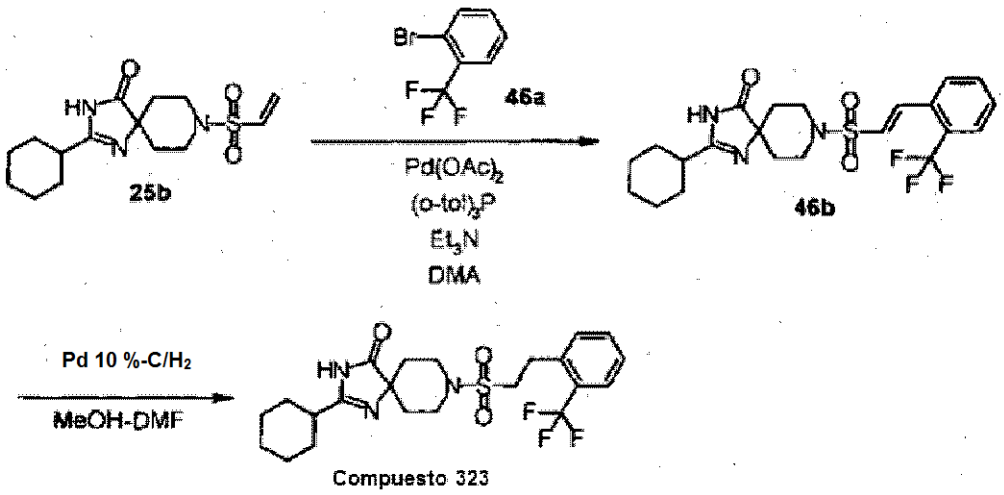


(S)-3-(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 260, 262 (M+H)+.

Ejemplo 46

2-Ciclohexil-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 323)

(Reacción 46-1)

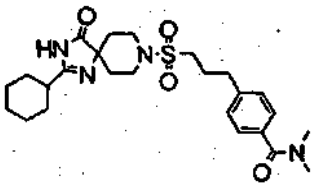


2-Ciclohexil-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 472 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 46 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 324)

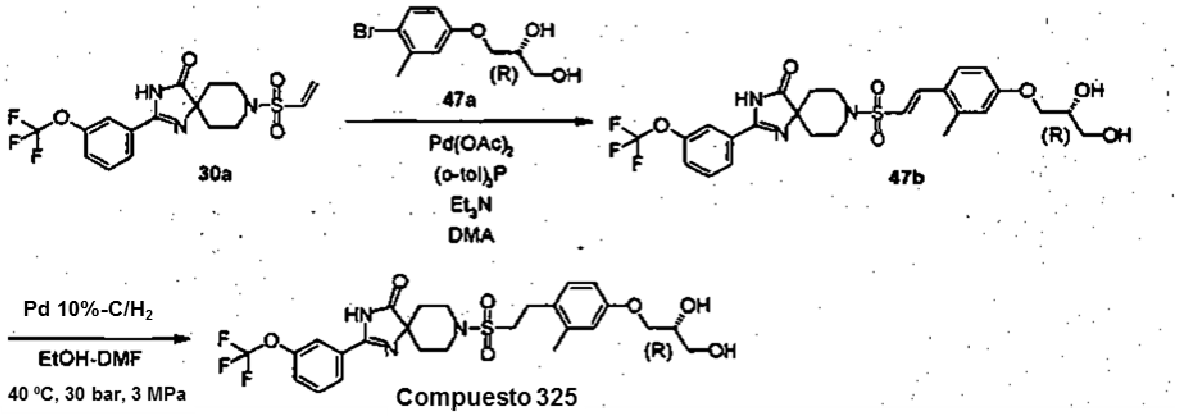
[Tabla 47]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
324		LCMS-D-1	2,7	489 (M+H)+

Ejemplo 47

8-{2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 325)

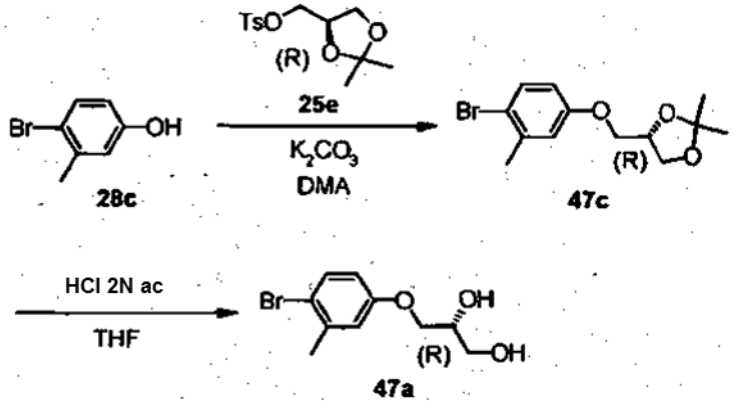
(Reacción 47-1)



8-{2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-metilfenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 586 (M+H)+.
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 325 ((R)-3-(4-bromo-3-metil-phenoxi)-propano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 47-2)

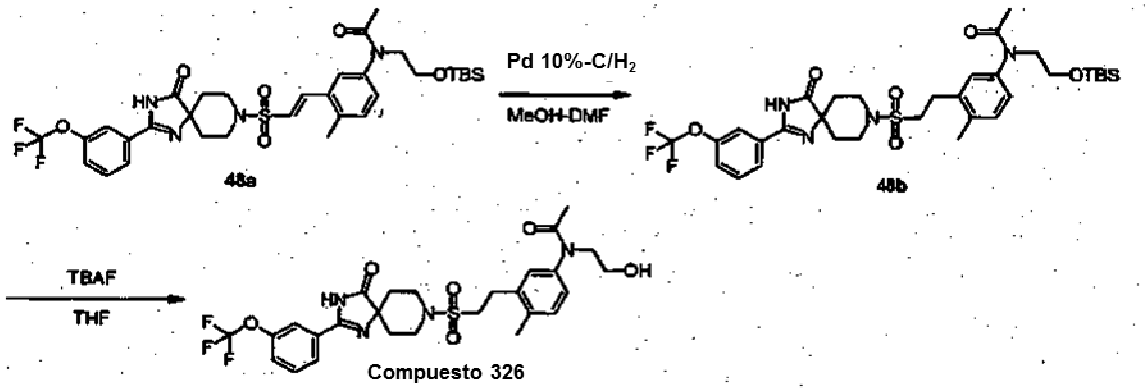


(R)-3-(4-Bromo-3-metil-phenoxi)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 283, 285 (M+Na)+.

Ejemplo 48

N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 326)

(Reacción 48-1)

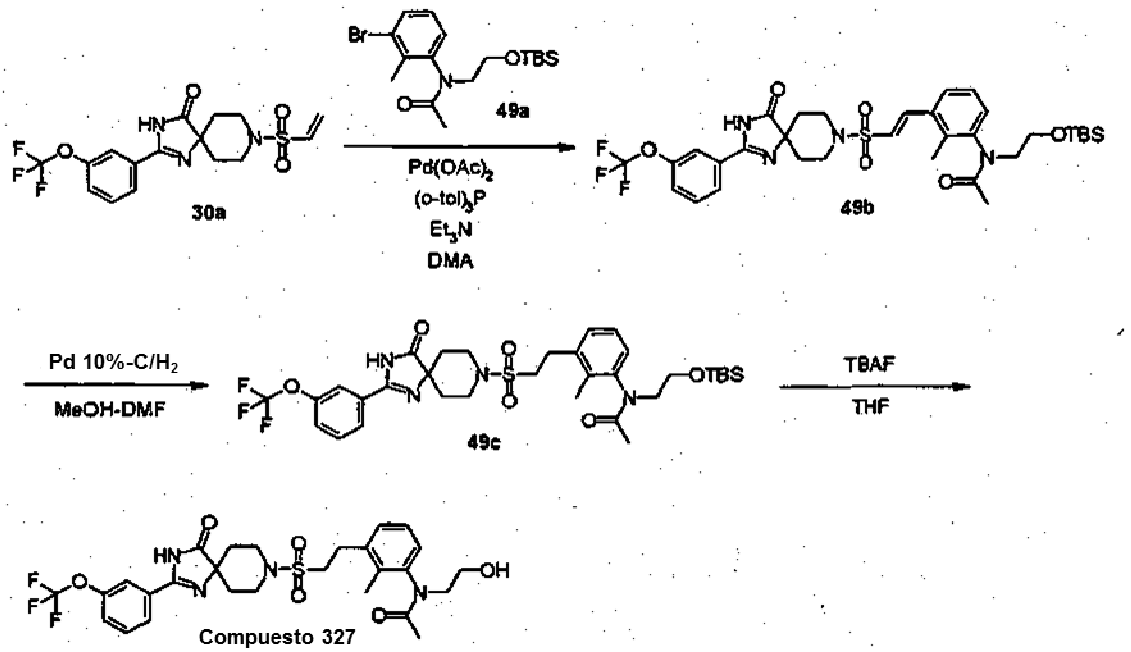


N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 42-1 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 597 (M+H)+.

Ejemplo 49

N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 327)

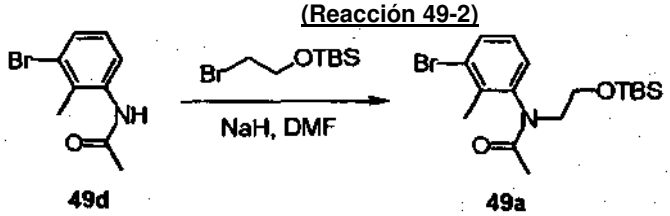
(Reacción 49-1)



N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-1 y Reacción 39-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 597 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 327 (N-(3-bromo-2-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 49-2)

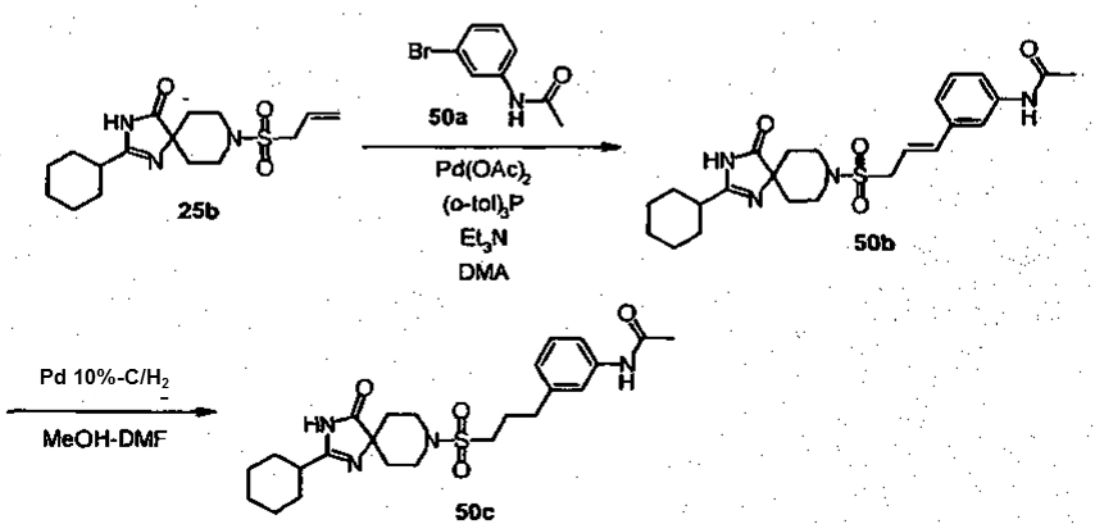


N-(3-Bromo-2-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 386, 388 (M+H)+

Ejemplo 50

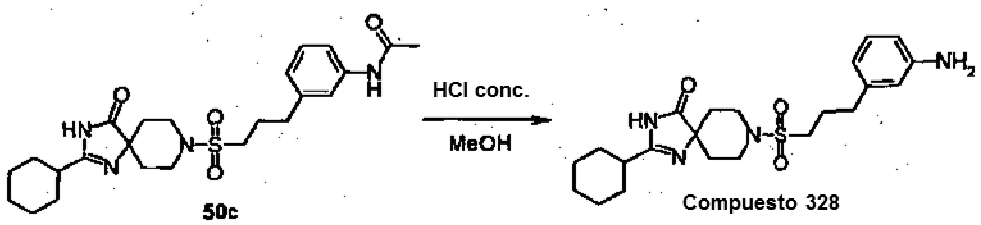
8-[3-(3-Amino-fenil)-propano-1-sulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 328)

(Reacción 50-1)



N-{3-[3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-propil]-fenil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 475 (M+H)+.

(Reacción 50-2)

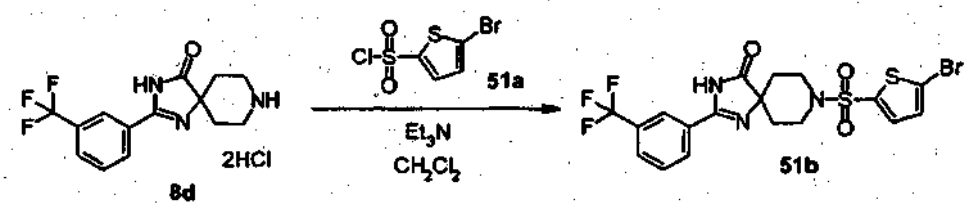


Conc. Se añadió HCl (0,5 ml) a una disolución de N-{3-[3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-propil]-fenil}-acetamida (5,0 mg, 0,0105 mmol) en MeOH (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó de 30 a 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a cotinuación mediante TLC (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) para dar 8-[3-(3-amino-fenil)-propano-1-sulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (2,5 mg, rendimiento del 55 %).

Ejemplo 51

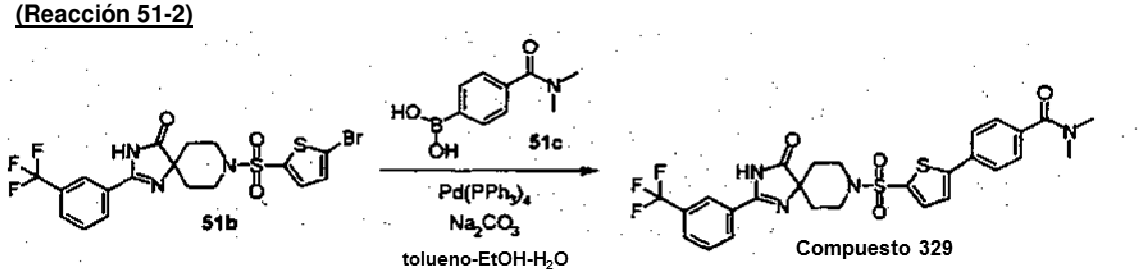
N,N-Dimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida (Compuesto 329)

(Reacción 51-1)



8-(5-Bromo-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 523 (M+H)+.

(Reacción 51-2)



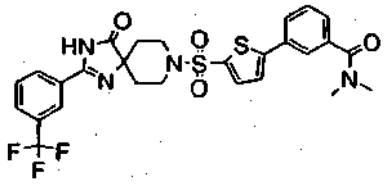
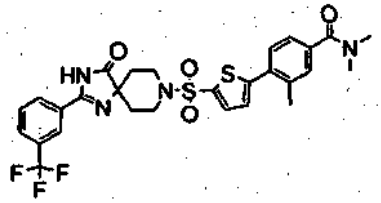
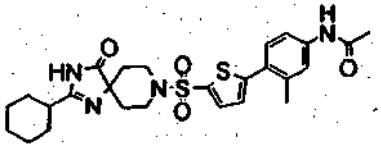
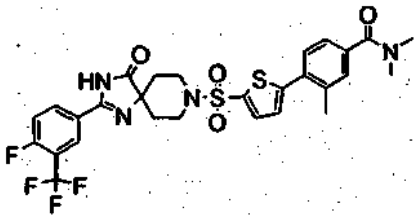
Una mezcla de 8-(5-bromo-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (11,1 mg, 0,0212 mmol), ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilborónico (8,0 mg, 0,041 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,8 mg, 0,0033 mmol) y Na_2CO_3 (22,0 mg, 0,208 mmol) en tolueno (0,12 ml)-EtOH (0,12 ml)-H_2O (0,12 ml)se agitó a 85 ℃ durante 20 horas en un tubo precintado y bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaH_4Cl, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar N,N-dimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida (9,7 mg, 77 %).

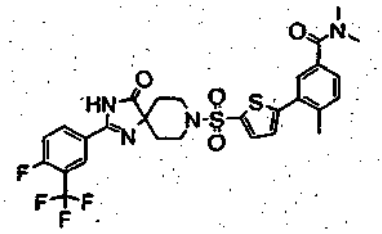
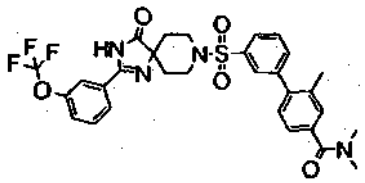
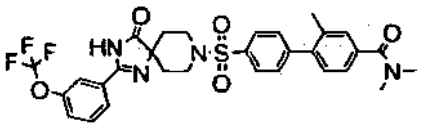
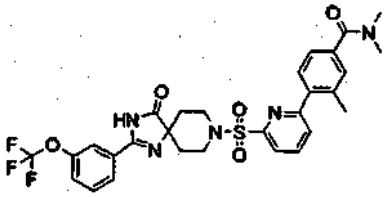
RMN ^1H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 1,74 (2H, br d, J = 13,5 Hz), 2,21 (2H, ddd, J = 13,5, 11,0, y 4,0 Hz), 3,04 (3H, br s), 3,15 (3H, br s), 3,24 (2H, ddd, J = 11,5, 11,0, y 3,0 Hz), 3,82 (2H, ddd, J = 11,5, 4,0 y 4,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, s), 9,61 (1H, br s). MS (ESI) m/z = 591 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 51 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 330 a 337)

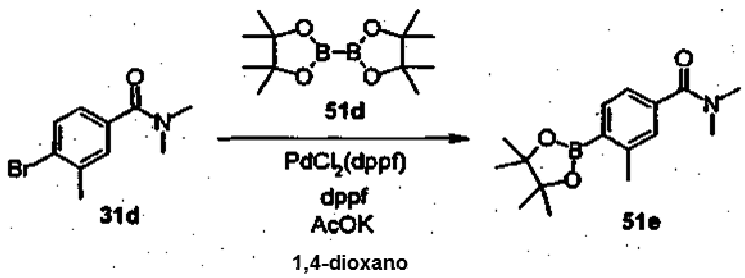
[Tabla 48]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
330		LCMS-C-2	2,08	591 (M+H)+
331		LCMS-C-2	2,15	605 (M+H)+
332		LCMS-C-2	1,92	529 (M+H)+
333		LCMS-C-2	2,20	623 (M+H)+

334		LCMS-C-2	2,20	623 (M+H)+
335		LCMS-D-1	3,37	615 (M+H)+
336		LCMS-D-1	3,35	615 (M+H)+
337		LCMS-D-1	3,27	616 (M+H)+

El reactivo de boronato de arilo utilizado en la síntesis de los Compuestos 331, 333, 335, 336 y 337 (3,N,N-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[l,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

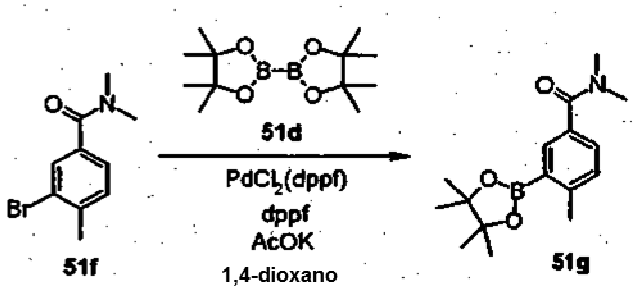
(Reacción 51-3)



Una mezcla de 4-bromo-3,N,N-trimetil-benzamida (203 mg, 0,838 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (27,9 mg, 0,0503 mmol), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (41,6 mg, 0,0509 mmol), AcOK (245 mg, 2,50 mmol) y bis(pinacolato)diboro (286 mg, 1,13 mmol) en dioxano (5,5 ml) se calentó a 85 °C durante 21 horas en un tubo de ensayo precintado bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 3,N,N-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (135 mg, 56 %).
MS (ESI) m/z = 290 (M+H)+.

El reactivo de boronato de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 334 (4,N,N-trimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

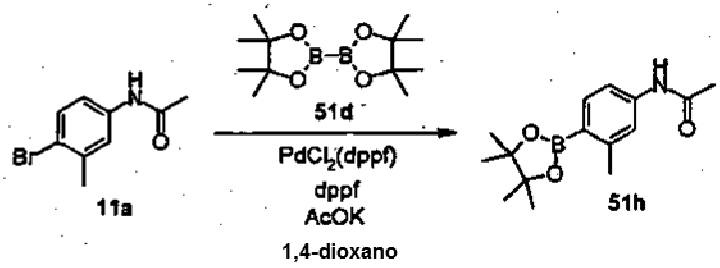
(Reacción 51-4)



4,N,N-Trimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 242 (M+H)+.

El reactivo de boronato de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 332 (N-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

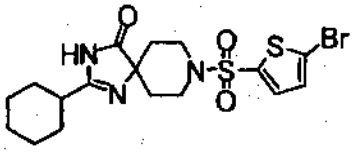
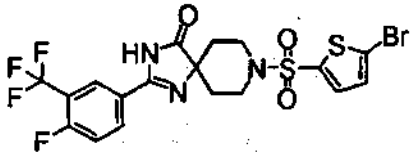
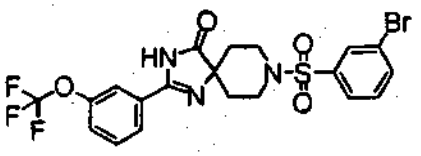
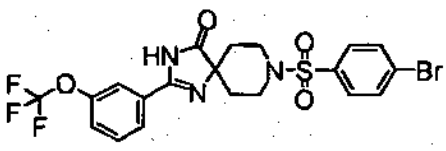
(Reacción 51-5)

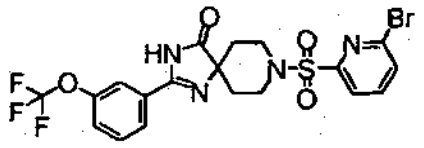


N-[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 276 (M+H)+.

Los compuestos reactivos de bromuro utilizados en la síntesis de los Compuestos 332, 333, 334, 335, 336 y 337 se sintetizaron según operaciones similares a las de la Reacción 51-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

[Tabla 49]

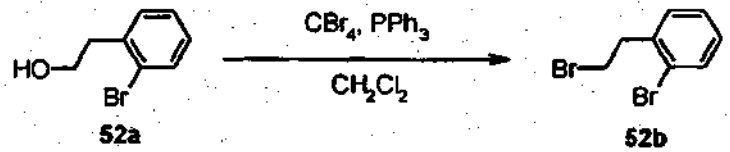
Compuesto diana	Bromuro de arilo	MS
332		460, 462 (M+H)+
333 **334**		540, 542 (M+H)+
335		532, 534 (M+H)+
336		532, 534 (M+H)+

337		533, 535 (M+H)+

Ejemplo 52

2-Ciclohexil-8-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 338)

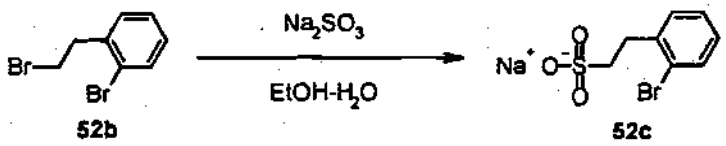
(Reacción 52-1)



52a 52b

Trifenilfosfina (7,83 g, 29,8 mmol) y tetrabromuro de carbono (12,4 g, 37,3 mmol) se añadieron a una disolución de 2-(2-bromofenil)etanol (5,00 g, 24,9 mmol) en diclorometano (123 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y se añadió a continuación una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa orgánica se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo:n-hexano (1:4, 200 ml) y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-bromo-2-(2-bromoetil)benceno como un aceite incoloro (6,23 g, 95 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3,30 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,10-7,17 (1H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz).

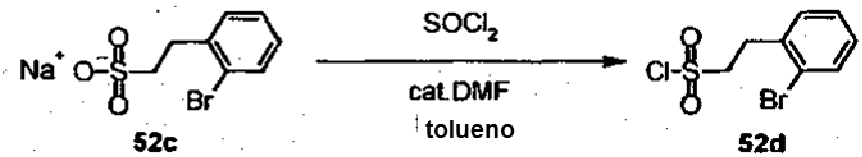
(Reacción 52-2)



52b 52c

Una disolución de 1-bromo-2-(2-bromoetil)benceno (6,23 g, 23,6 mmol) en etanol (20,5 ml) se añadió a una disolución de sulfito de sodio (3,12 g, 24,7 mmol) en agua (25,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se dejó reposar a continuación a 3 °C durante la noche. Los cristales blanco resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 2-(2-bromo-fenil)etanosulfonato de sodio (4,00 g, 59 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, d_6-DMSO) δ 2,60-2,67 (2H, m), 2,94-3,00 (2H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

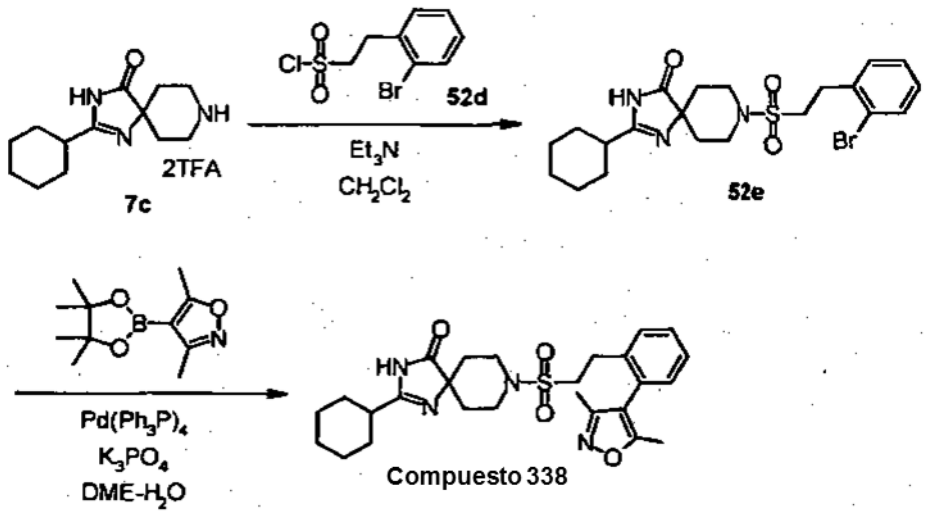
(Reacción 52-3)



52c 52d

N,N-dimetilformamida (4,2 ml) y cloruro de tionilo (5,1 ml, 69,7 mmol) se añadieron secuencialmente a una suspensión de 2-(2-bromo-fenil)etanosulfonato de sodio (4,00 g, 13,9 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 66 horas y a continuación se vertió sobre agua con hielo. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar cloruro de 2-(2-bromofenil)etanosulfonilo (4,10 g). Este se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

(Reacción 52-4)

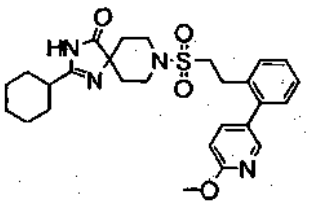
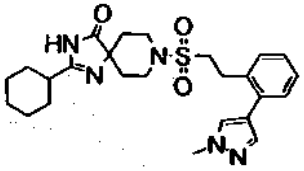


2-Ciclohexil-8-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 21-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 499 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 52 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 339 a 340)

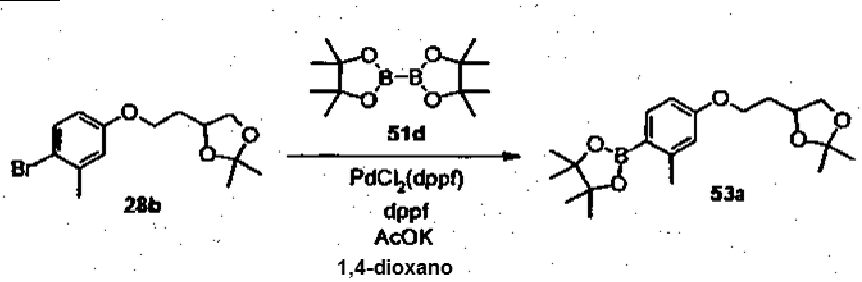
[Tabla 50]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
339		LCMS-E-5	4,26	511 (M+H)+
340		LCMS-E-5	3,73	484 (M+H)+

Ejemplo 53

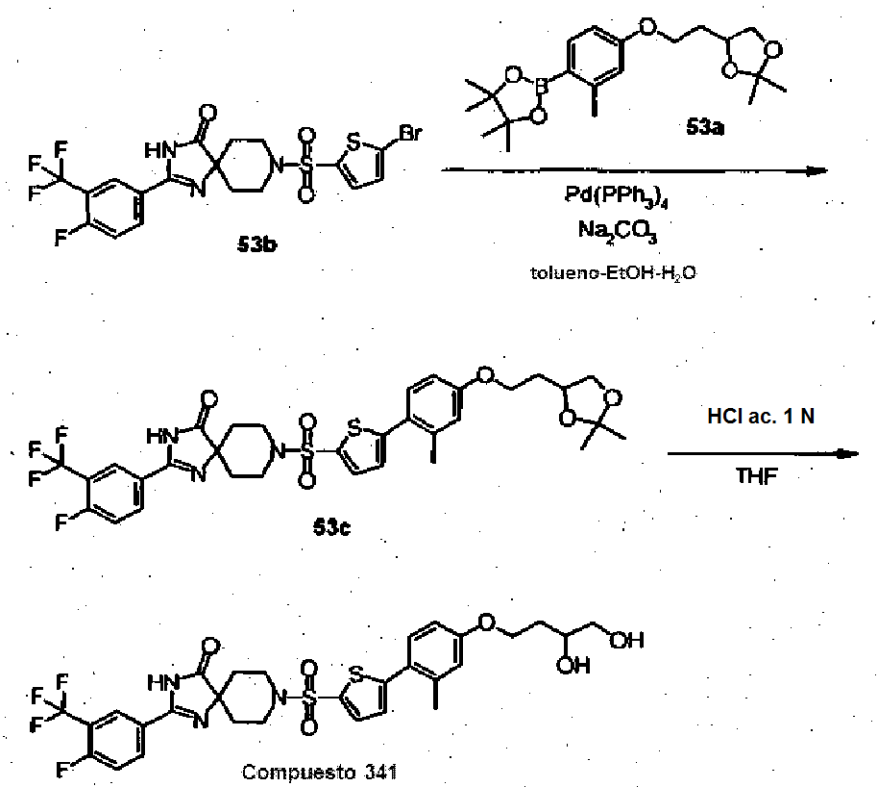
8-{5-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-tiofeno-2-sulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 341)

(Reacción 53-1)



2-{4-[2-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-2-metil-fenil}-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano
se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 257 (M-C_3H_6O+H) +.

(Reacción 53-2)

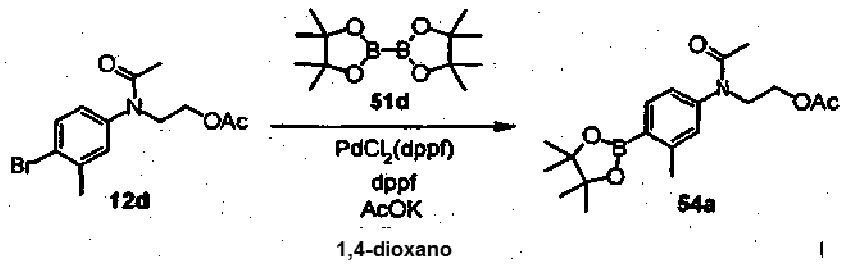


8-{5-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-tiofeno-2-sulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-2 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 656 (M+H)+.

Ejemplo 54

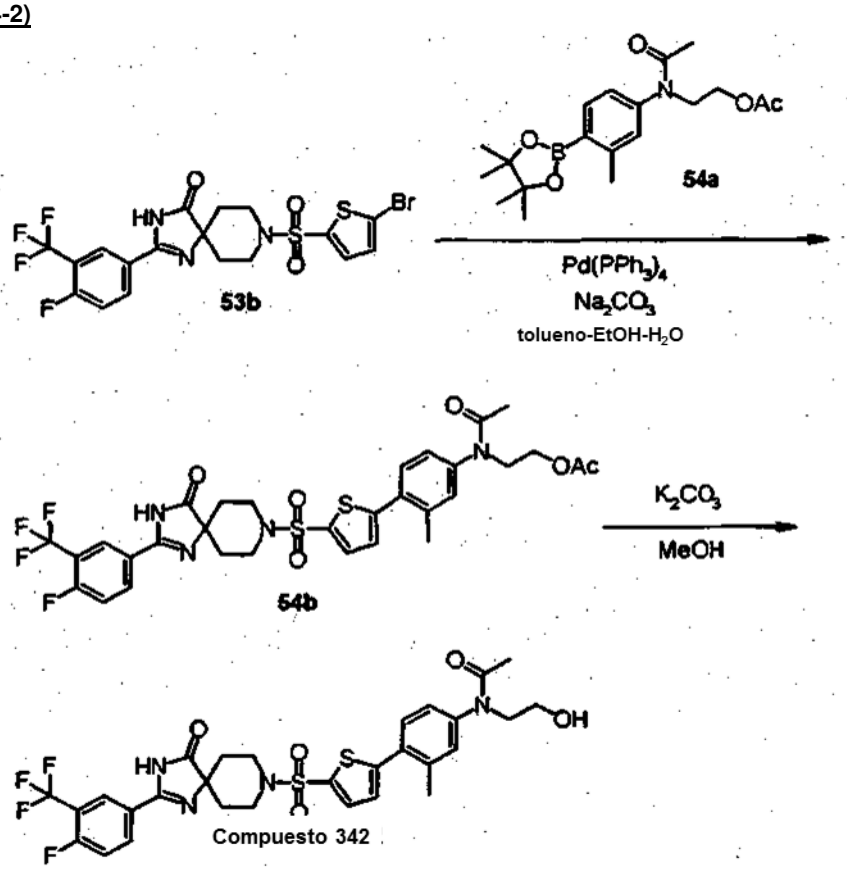
N-(4-{5-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (Compuesto 342)

(Reacción 54-1)



El 2-{acetil-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amino}-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 315 (M+H)+.

(Reacción 54-2)

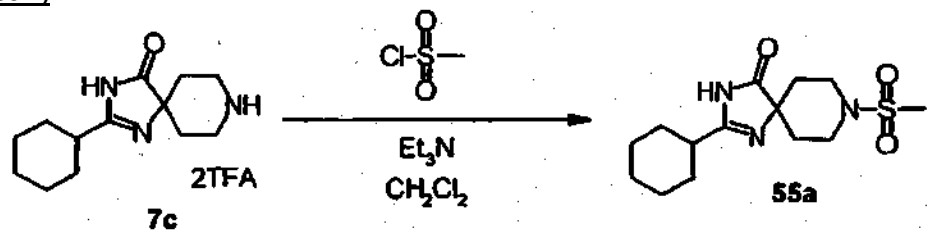


N-(4-{5-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 51-2 y la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 653 (M+H)+.

Ejemplo 55

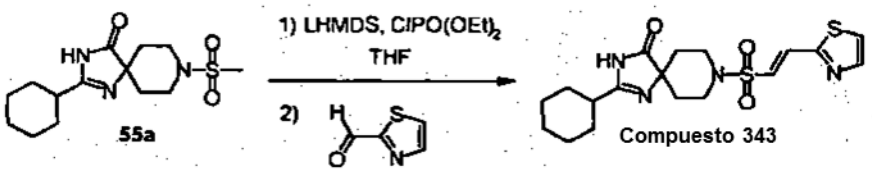
2-Ciclohexil-8-((E)-2-thiazol-2-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 343)

(Reacción 55-1)



2-Ciclohexil-8-metanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 314 (M+H)+.

(Reacción 55-2)



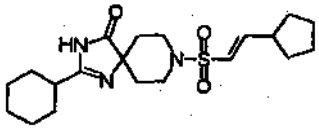
LHMDS (1,1 ml, 1,11 mmol) se añadió a una disolución de 2-ciclohexil-8-metanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100 mg, 0,32 mmol) en THF (3 ml) a -20 °C bajo

atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos, y clorofosfato de dietilo (48 µl, 0,34 mmol) se agregó a continuación. Además, La mezcla se agitó a -20 °C durante 60 minutos, y 2-tiazolcarboxialdehido (31 µl, 0,35 mmol) se agregó a continuación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se añadieron acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa de NH_4Cl (5 ml). La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en acetato de etilo para dar 2-ciclohexil-8-((E)-2-tiazol-2-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (87 mg, rendimiento del 67 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,75 (2H, m), 3,31 (2H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 2,07-1,97 (2H, m), 1,92-1,88 (2H, m), 1,83-1,80 (2H, m), 1,75-1,50 (4H, m), 1,50-1,20 (4H, m).

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 55 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

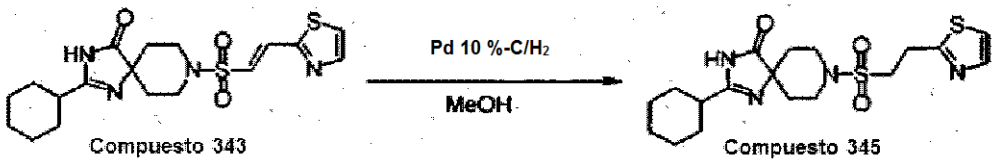
(Compuesto 344)

[Tabla 51]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
344		HPLC-A-1	13,5	394 (M+H)+

Ejemplo 56

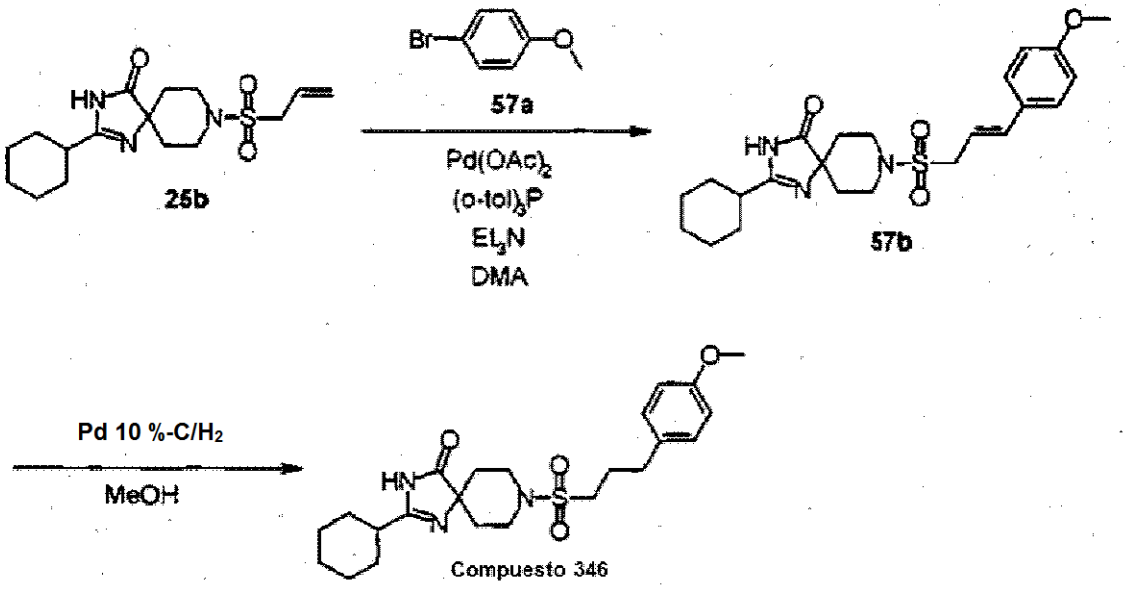
2-Ciclohexil-8-(2-tiazol-2-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 345)



2-Ciclohexil-8-(2-tiazol-2-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,75 (2H, m), 3,57-3,44 (4H, m), 3,37 (2H, m), 2,46-2,38 (1H, m), 2,01-1,90 (4H, m), 1,84-1,70 (3H, m), 1,56-1,50 (2H, m), 1,48-1,26 (5H, m). MS (ESI) m/z = 411 (M+H)+.

Ejemplo 57

2-Ciclohexil-8-[3-(4-metoxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 346)

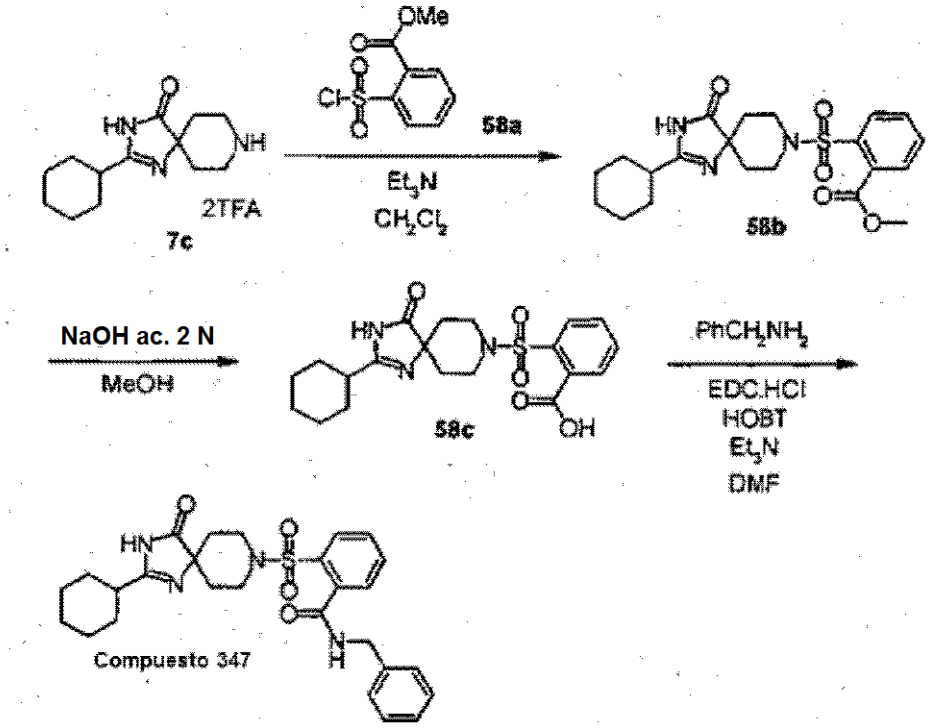


2-Ciclohexil-8-[3-(4-metoxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 448 (M+H)+.

Ejemplo 58

N-Bencil-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzamida (Compuesto 347)

(Reacción 58-1)

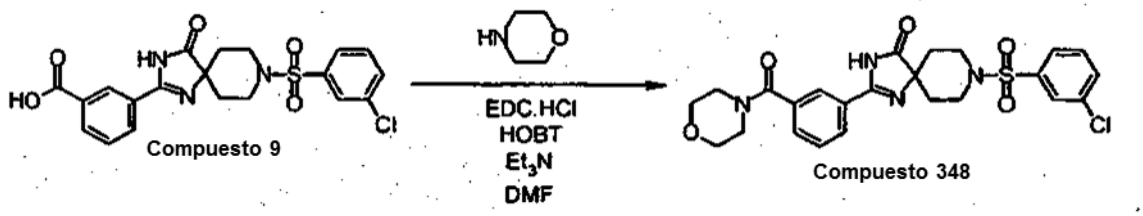


N-Bencil-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, Reacción 23-2 y Reacción 10-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 509 (M+H)+.

Ejemplo 59

8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 348)

(Reacción 59-1)

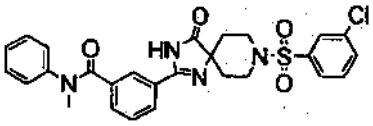
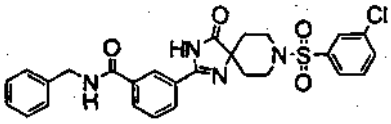
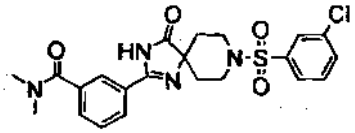


8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 517 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 59 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 349 a 351)

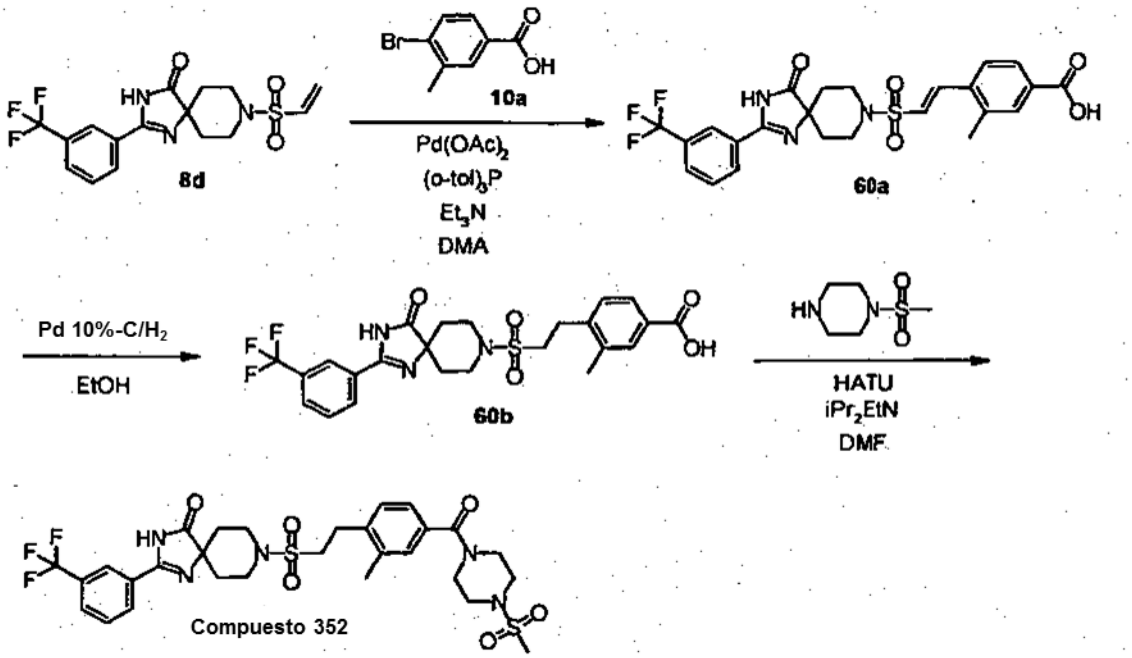
[Tabla 52]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
349		LCMS-E-2	4,11	537 (M+H)+
350		LCMS-E-6	1,76	537 (M+H)+
351		LCMS-E-6	1,42	475 (M+H)+

Ejemplo 60

8-{2-[4-(4-Metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 352)

(Reacción 60-1)

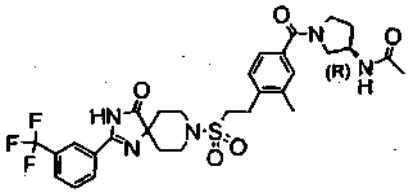
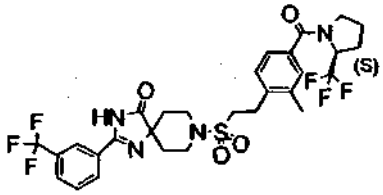
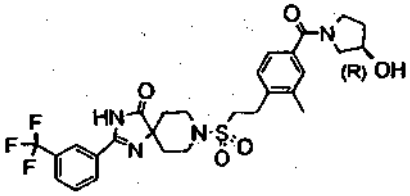


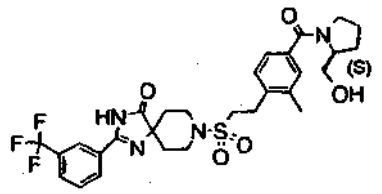
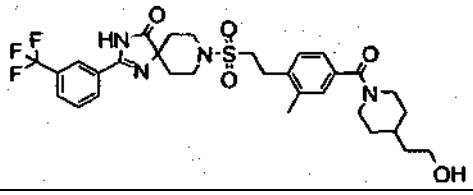
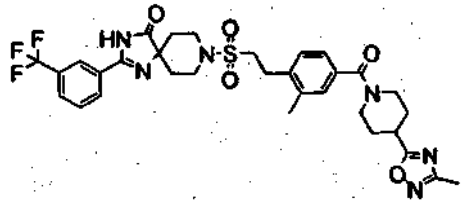
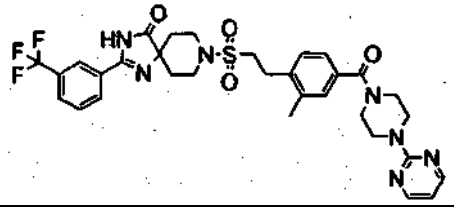
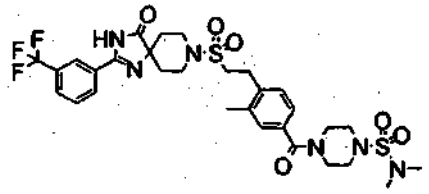
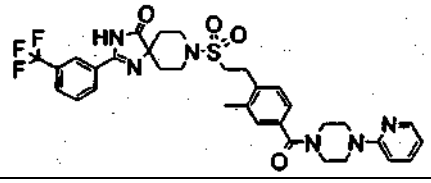
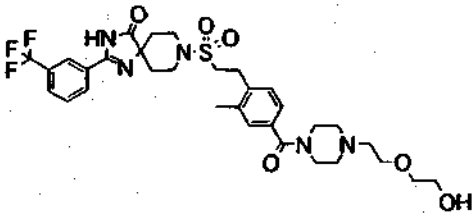
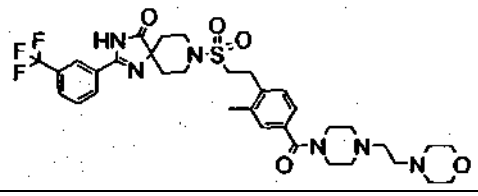
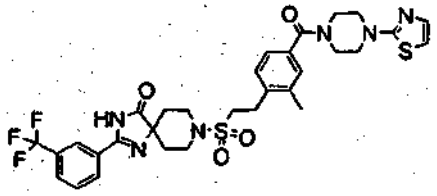
8-{2-[4-(4-Metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 18-2 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 670 (M+H)+.

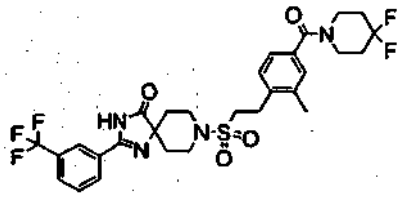
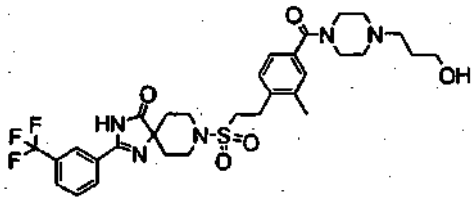
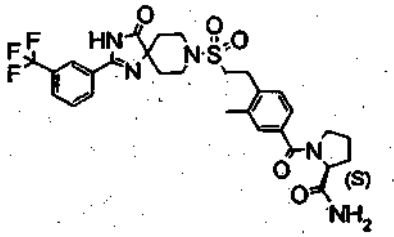
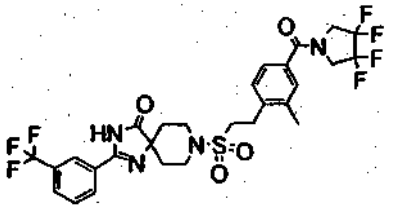
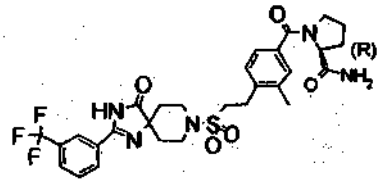
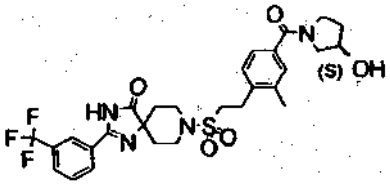
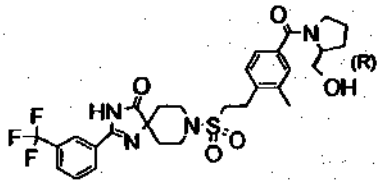
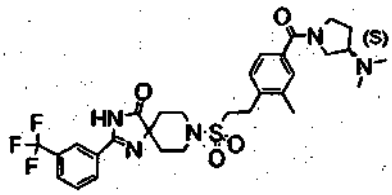
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 60 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

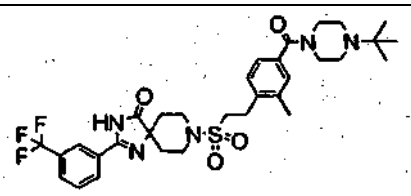
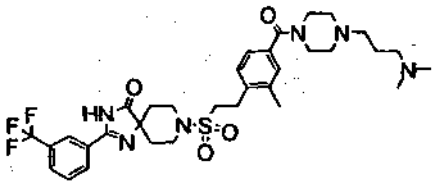
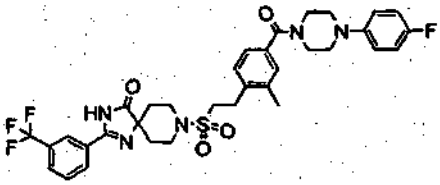
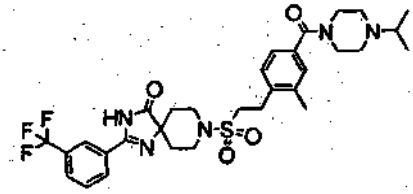
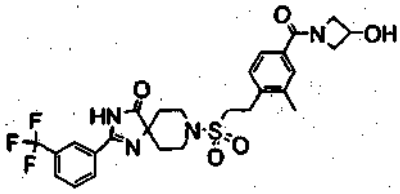
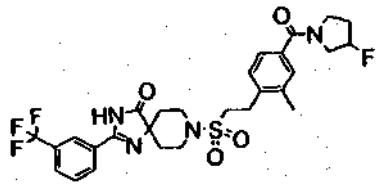
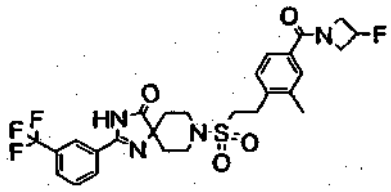
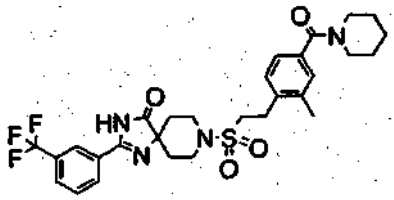
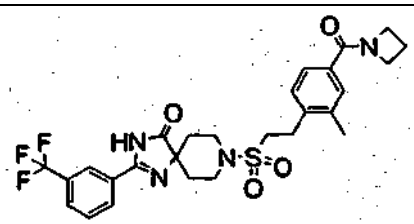
(Compuestos 353 a 382)

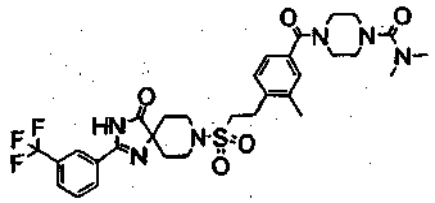
[Tabla 53]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
353		LCMS-C-1	2,43	634 (M+H)+
354		LCMS-C-1	2,85	645 (M+H)+
355		LCMS-C-1	2,45	593 (M+H)+

356		LCMS-C-1	2,58	607 (M+H)+
357		LCMS-A-1	2,30	635 (M+H)+
358		LCMS-A-1	2,50	673 (M+H)+
359		LCMS-A-1	2,45	670 (M+H)+
360		LCMS-C-1	2,58	699 (M+H)+
361		LCMS-C-1	2,78	669 (M+H)+
362		LCMS-C-1	2,47	680 (M+H)+
363		LCMS-C-1	2,53	705 (M+H)+
364		LCMS-C-1	2,72	675 (M+H)+

365		LCMS-A-1	2,67	627 (M+H)+
366		LCMS-A-1	1,95	650 (M+H)+
367		LCMS-C-1	2,42	620 (M+H)+
368		LCMS-A-1	2,81	649 (M+H)+
369		LCMS-C-1	2,42	620 (M+H)+
370		LCMS-C-1	2,42	593 (M+H)+
371		LCMS-C-1	2,55	607 (M+H)+
372		LCMS-C-1	2,57	620 (M+H)+

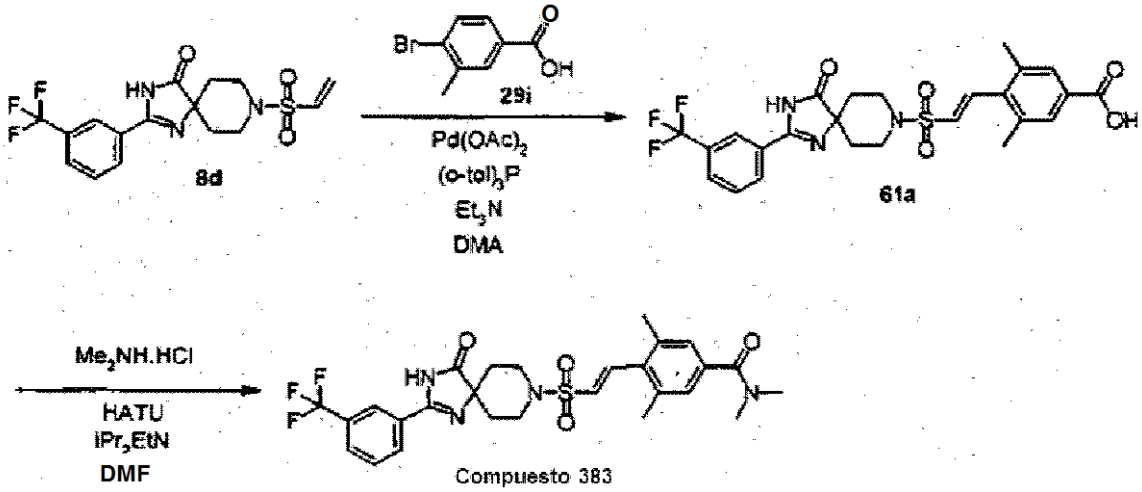
373		LCMS-A-1	2,08	648 (M+H)+
374		LCMS-C-1	2,43	677 (M+H)+
375		LCMS-A-1	2,79	686 (M+H)+
376		LCMS-A-1	2,03	634 (M+H)+
377		LCMS-C-1	2,40	579 (M+H)+
378		LCMS-B-1	2,16	595 (M+H)+
379		LCMS-B-1	2,15	581 (M+H)+
380		LCMS-B-1	2,38	591 (M+H)+
381		LCMS-B-1	2,12	563 (M+H)+

382		LCMS-C-1	2,52	663 (M+H)+

Ejemplo 61

3,5,N,N-Tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida (Compuesto 383)

(Reacción 61-1)

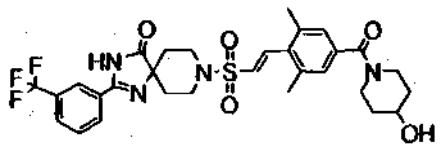
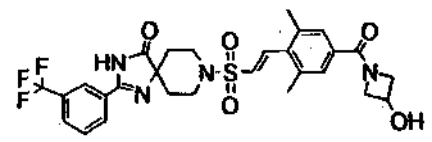
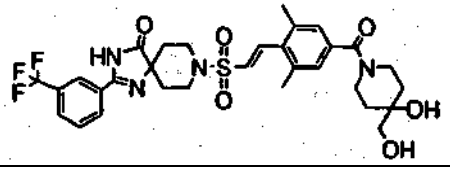


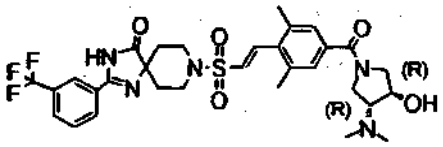
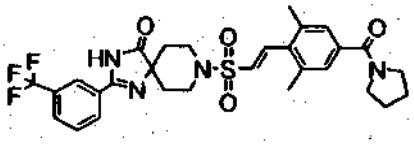
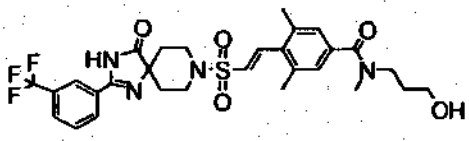
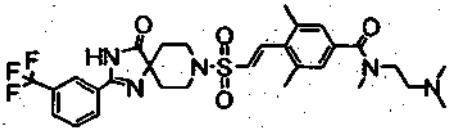
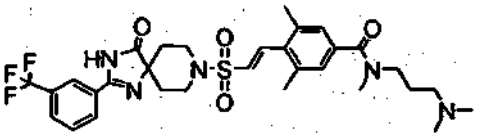
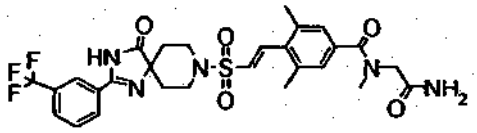
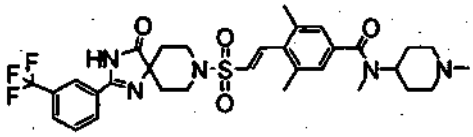
3,5,N,N-Tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 563 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 61 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 384 a 393)

[Tabla 54]

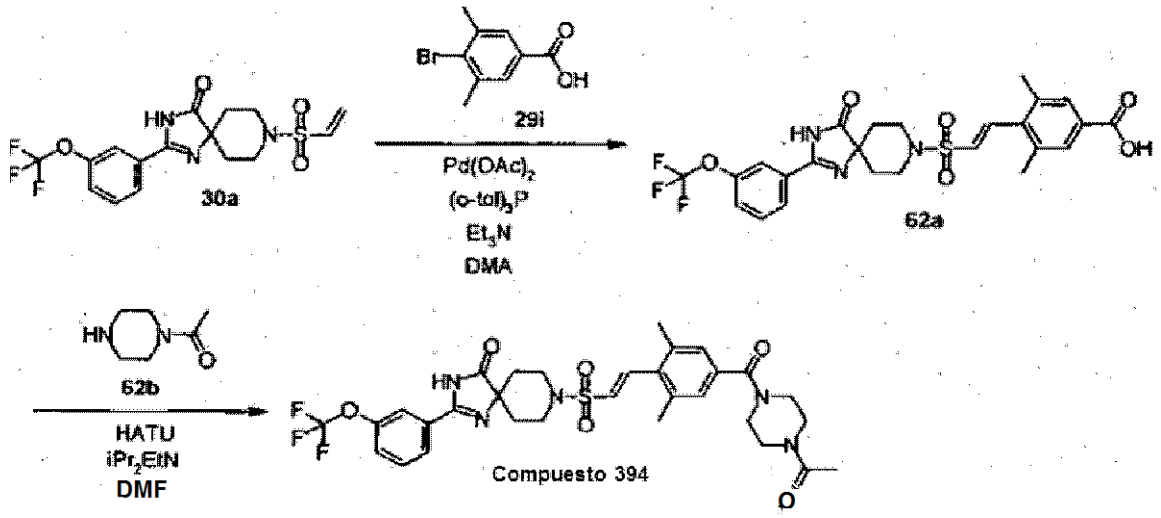
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
384		LCMS-C-1	2,53	619 (M+H)+
385		LCMS-C-1	2,52	591 (M+H)+
386		LCMS-C-1	2,48	649 (M+H)+

387		LCMS-C-1	2,50	648 (M+H)+
388		LCMS-C-1	2,77	589 (M+H)+
389		LCMS-C-1	2,53	607 (M+H)+
390		LCMS-C-1	2,60	620 (M+H)+
391		LCMS-C-1	2,48	634 (M+H)+
392		LCMS-C-1	2,28	606 (M+H)+
393		LCMS-C-1	2,62	646 (M+H)+

Ejemplo 62

8-{(E)-2-[4-(4-Acetil-piperazina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 394)

(Reacción 62-1)

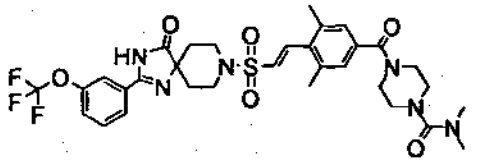
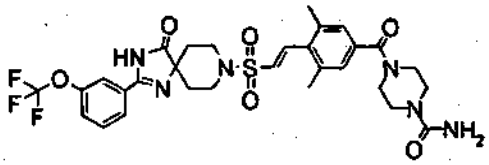
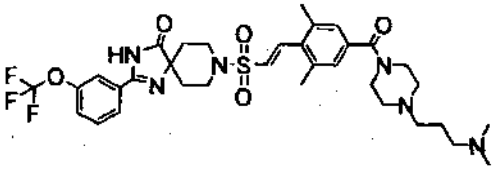
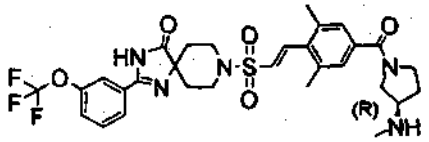
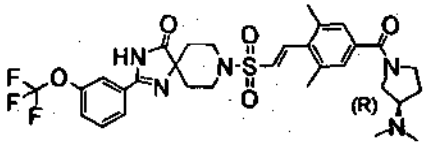


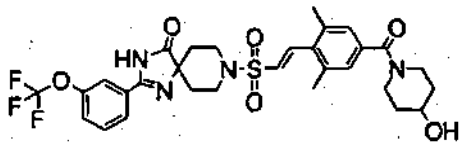
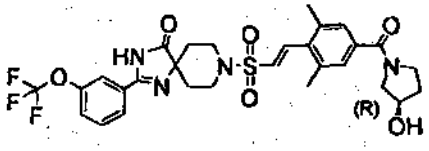
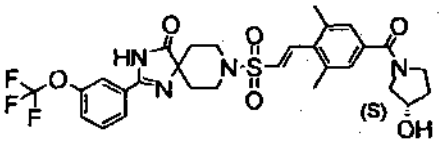
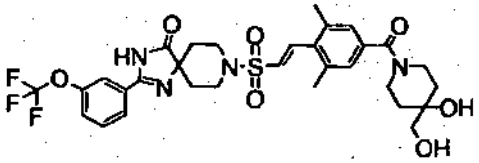
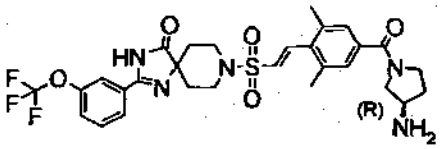
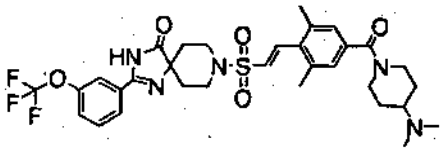
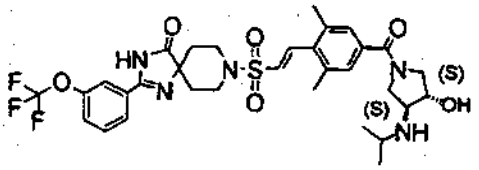
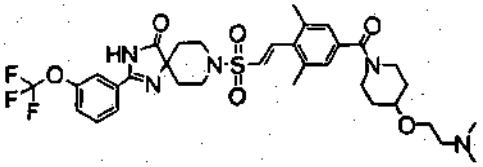
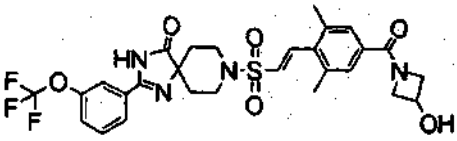
8-{(E)-2-[4-(4-Acetil-piperazine-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 662 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 62 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 395 a 408)

[Tabla 55]

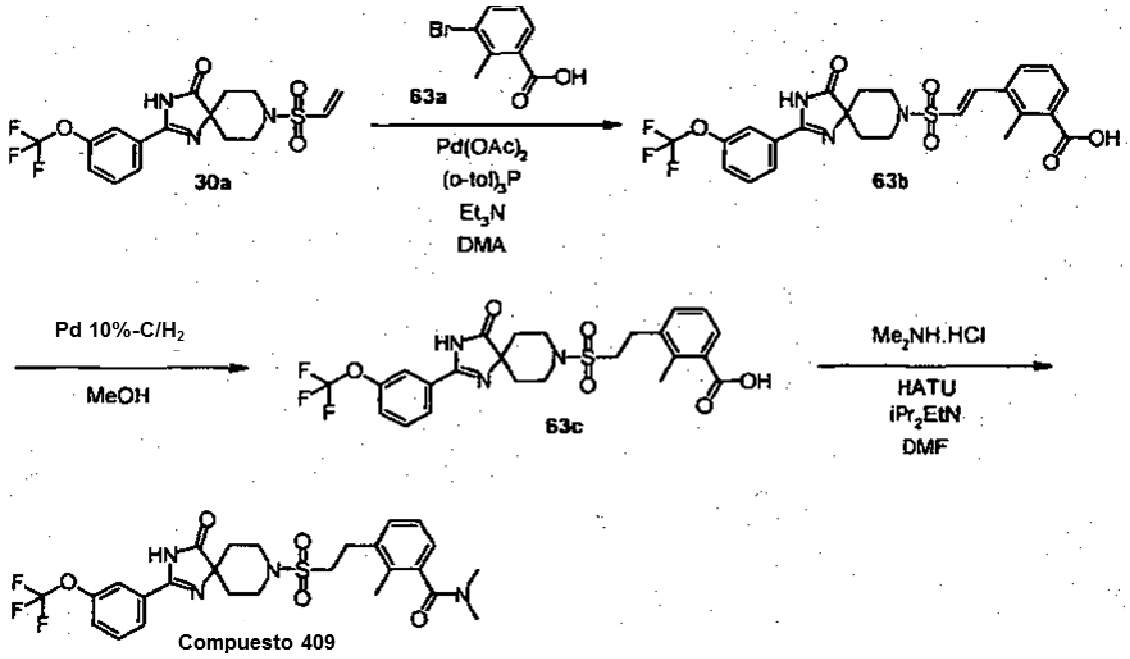
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
395		LCMS-C-1	2,67	691 (M+H)+
396		LCMS-C-1	2,52	663 (M+H)+
397		LCMS-C-1	2,50	705 (M+H)+
398		LCMS-D-1	2,7	634 (M+H)+
399		LCMS-D-1	2,7	648 (M+H)+

400		LCMS-D-1	3,0	635 (M+H)+
401		LCMS-D-1	3,0	621 (M+H)+
402		LCMS-D-1	3,0	621 (M+H)+
403		LCMS-D-1	2,9	665 (M+H)+
404		LCMS-D-1	2,7	620 (M+H)+
405		LCMS-D-1	2,7	662 (M+H)+
406		LCMS-D-1	2,7	679 (M+H)+
407		LCMS-D-1	2. 7	707 (M+H)+
408		LCMS-D-1	3,0	607 (M+H)+

Ejemplo 63

2,N,N-Trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida (Compuesto 409)

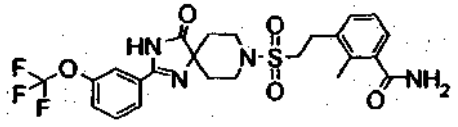
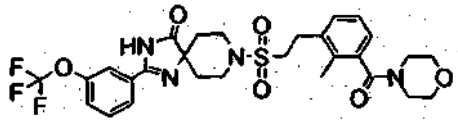
(Reacción 63-1)



2,N,N-Trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-1 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 567 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 63 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 410 a 411)

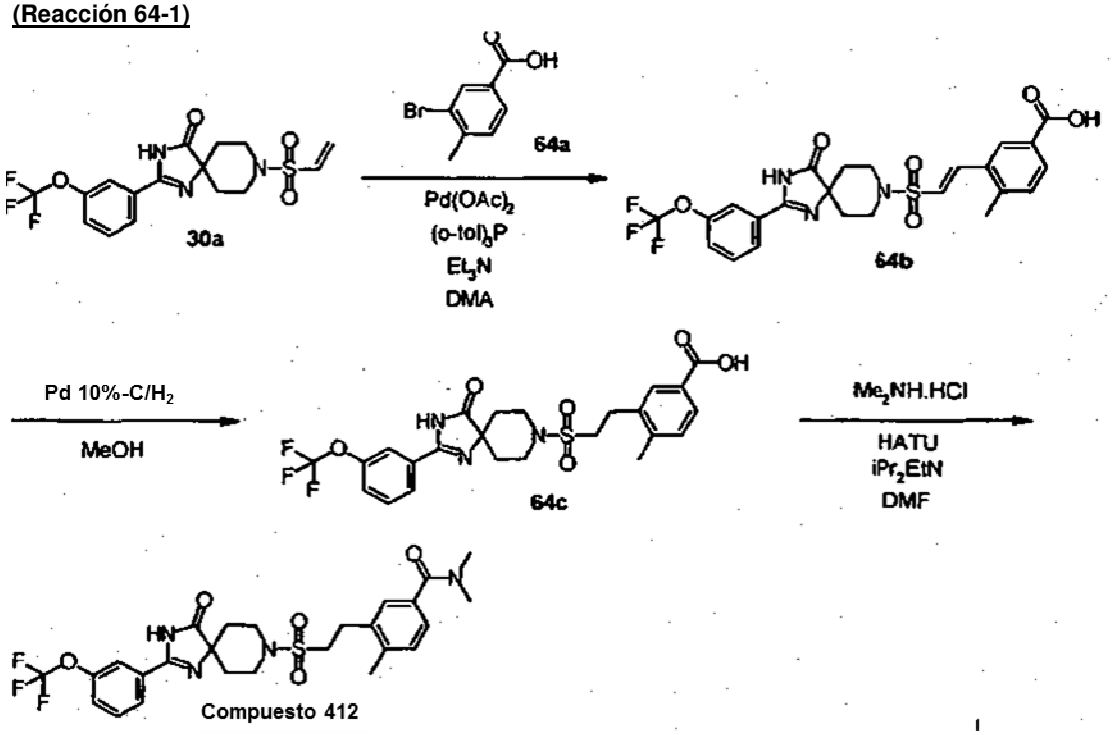
[Tabla 56]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
410		LCMS-D-1	2,9	539 (M+H)+
411		LCMS-D-1	3,1	609 (M+H)+

Ejemplo 64

4,N,N-Trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida (Compuesto 412)

(Reacción 64-1)

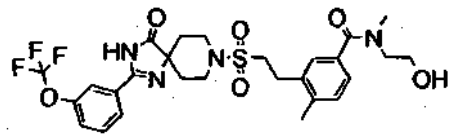
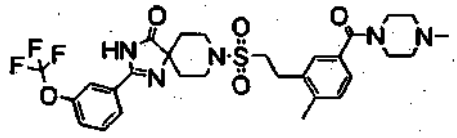
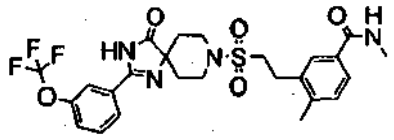


4,N,N-Trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-1 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 567 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 64 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 413 a 415)

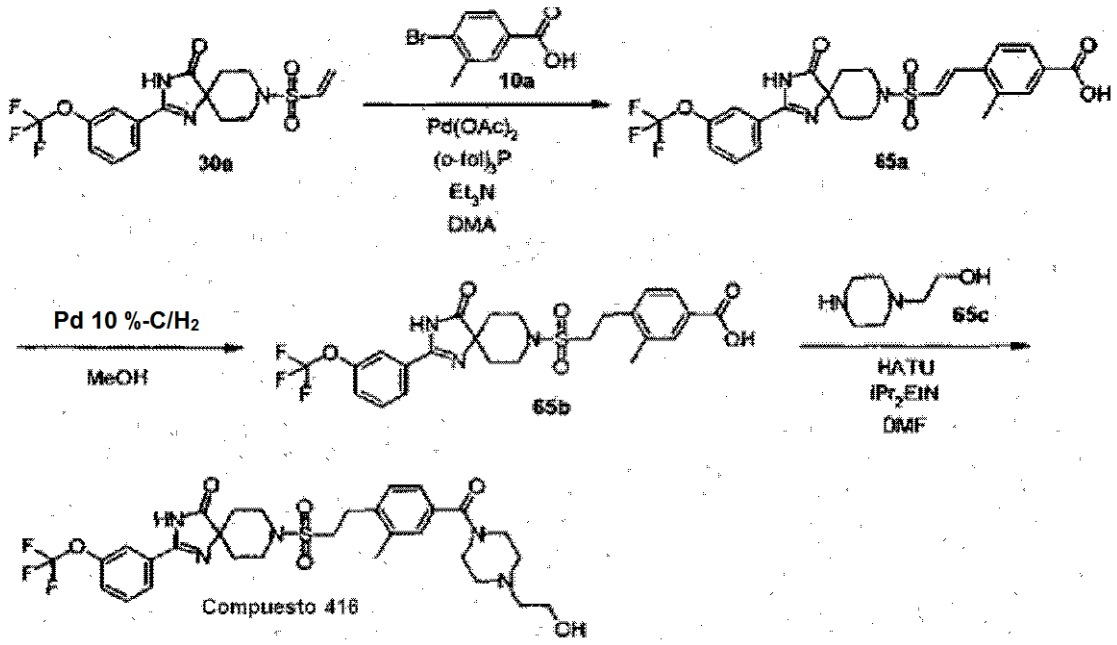
[Tabla 57]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
413		HPLC-A-1	11,5	597 (M+H)+
414		HPLC-A-1	9,4	311 (M+H)+
415		HPLC-A-2	9,5	553 (M+H)+

Ejemplo 65

8-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 416)

(Reacción 65-1)

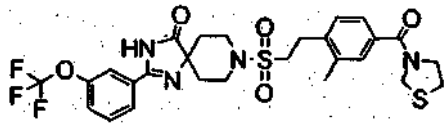


8-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-1 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 652 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 64 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 417)

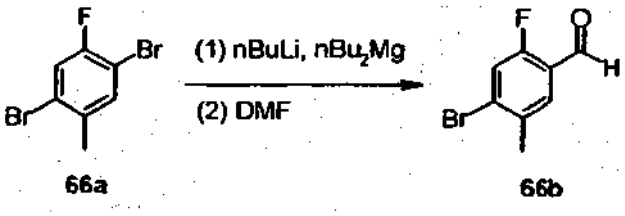
[Tabla 58]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
417		LCMS-C-2	2,31	611 (M+H)+

Ejemplo 66

2-Fluoro-5,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida (Compuesto 418)

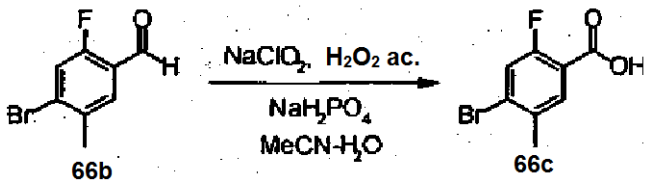
(Reacción 66-1)



n-BuLi (5,0 ml, 8,0 mmol, 1,6 M in hexano) se añadió gota a gota a una disolución de n-Bu_2Mg (8,0 ml, 8,0 mmol, 1,0 M en heptano) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se enfrió a -10 ± 2 °C. Una disolución de 2,5-dibromo-4-fluorotolueno (5,466 g, 19,59 mmol) en tolueno (30 ml)-THF (6 ml) se añadió gota a gota a esta disolución mezclada durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a continuación a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución enfriada a

-10 °C de DMF (2,1 ml, 27 mmol) en tolueno (7,6 ml) durante 15 minutos. Además, esta mezcla se agitó de -10 a -5 °C durante 30 minutos, y a continuación se inactivó con una disolución acuosa de ácido cítrico (2,3 M, 16 ml 37 mmol) y se extrajo con Et_2O. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar 4-bromo-2-fluoro-5-metil-benzaldehido (3,74 g, 88 %).
RMN ^1H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,42 (3H, s), 7,42 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,29 (1H, s).

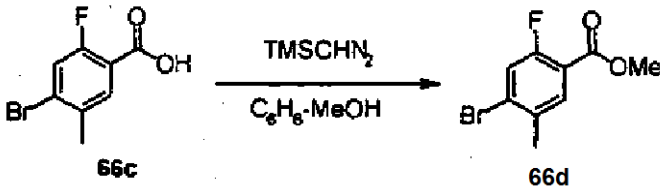
(Reacción 66-2)



66b 66c

NaH_2PO_4 (418 mg, 3,48 mmol) en H_2O (17,6 ml), una disolución acuosa de H_2O_2 al 35 % (2,5 ml, 25,7 mmol) y $NaClO_2$ (2,23 g, 24,7 mmol) en H_2O (34,9 ml) se añadieron secuencialmente a una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-5-metil-benzaldehido (3,74 g, 17,2 mmol) en MeCN (52 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente C durante 14 horas, y a continuación se acidificó (pH 3) con una disolución acuosa de HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (70 ml), y a continuación se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 4-bromo-2-fluoro-5-metil-benzoico como un sólido de color naranja claro (4,02 g, 100 %).
RMN ^1H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,42 (3H, s), 7,41 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz). MS (ESI) m/z = 231 (M-H) -.

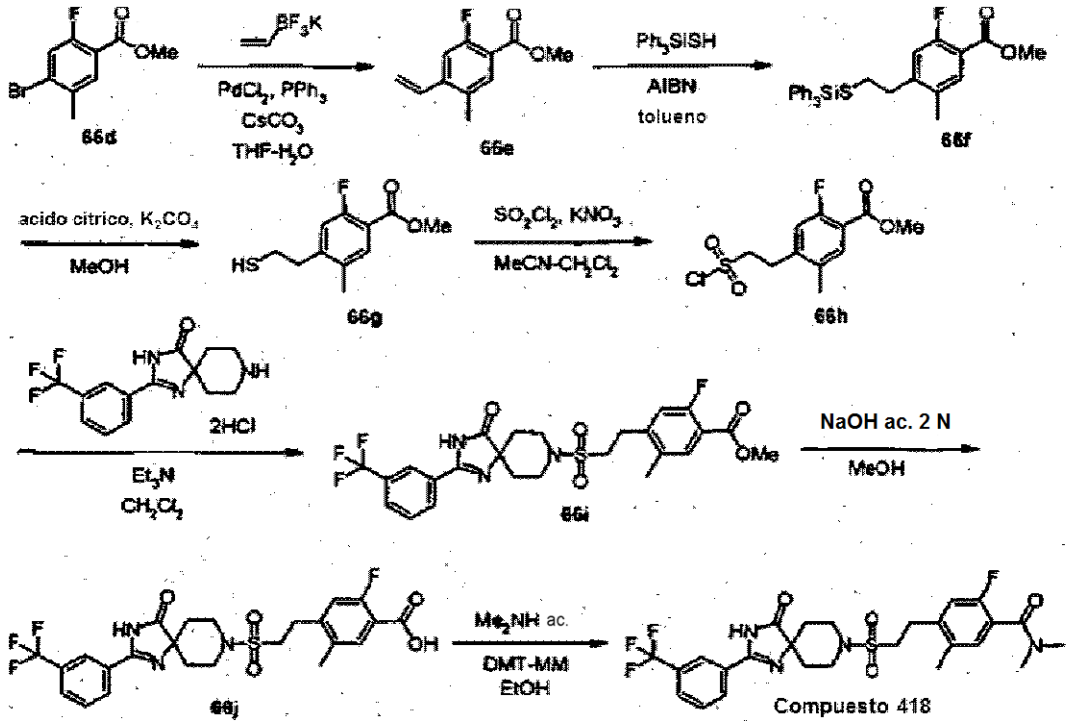
(Reacción 66-3)



66c 66d

(Trimetilsilil)diazometano (4,0 ml, 8,0 mmol, 2 M en Et_2O) se añadió gota a gota a una disolución de ácido 4-bromo-2-fluoro-5-metil-benzoico (1,88 g, 8,05 mmol) en benceno (7,5 ml)-MeOH (5,6 ml) a 10 ± 2 °C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 40/1) para dar 4-bromo-2-fluoro-5-metil-benzoato de metilo (1,62 g, 82 %).
RMN ^1H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ 2,40 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz).

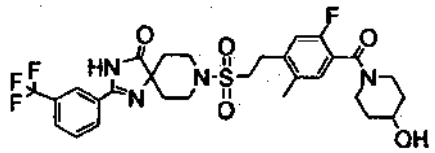
(Reacción 66-4)



2-Fluoro-5,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamid a se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4, Reacción 10-5, Reacción 5-4, Reacción 23-2 y Reacción 10-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 569 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 66 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 419)

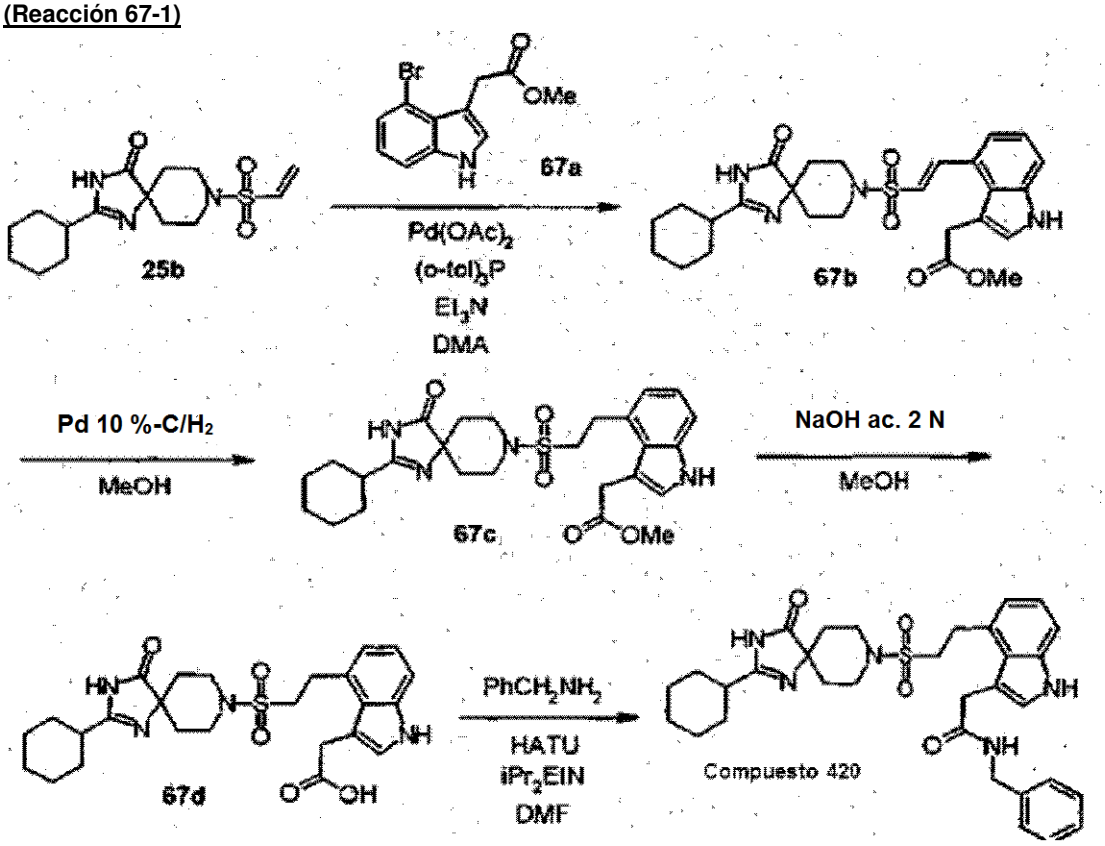
[Tabla 59]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
419		LCMS-C-2	1,78	625 (M+H)+

Ejemplo 67

N-Bencil-2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-IH-indol-3-il}-acetamida
(Compuesto 420)

(Reacción 67-1)

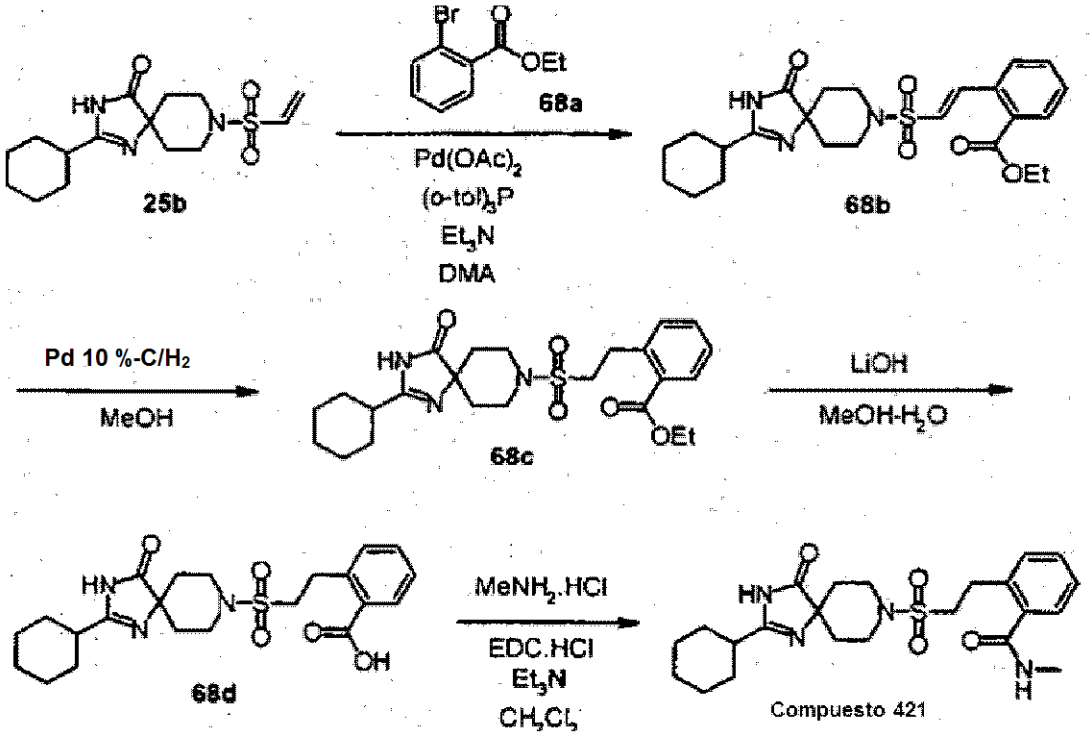


N-Bencil-2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-1H-indol-3-il}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 42-1, Reacción 23-2 y Reacción 10-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 590 (M+H)+.

Ejemplo 68

2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-metil-benzamida (Compuesto 421)

(Reacción 68-1)

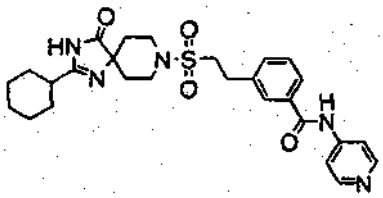


2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-metil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 42-1, Reacción 23-2 y Reacción 10-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 461 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 68 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 422)

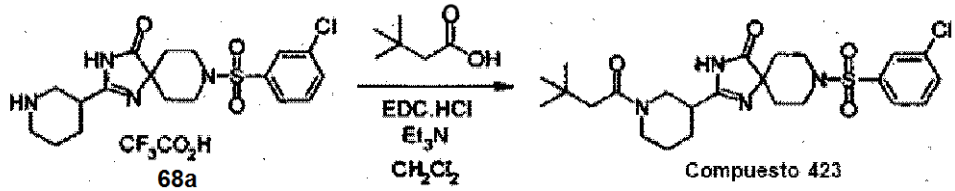
[Tabla 60]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
422		LCMS-E-6	3,33	525 (M+H)+

Ejemplo 69

8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Com puesto 423)

(Reacción 69-1)



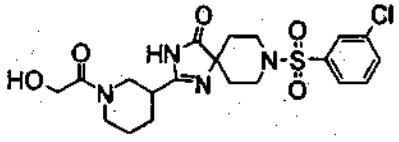
8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butyril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó

según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 509 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 69 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 424)

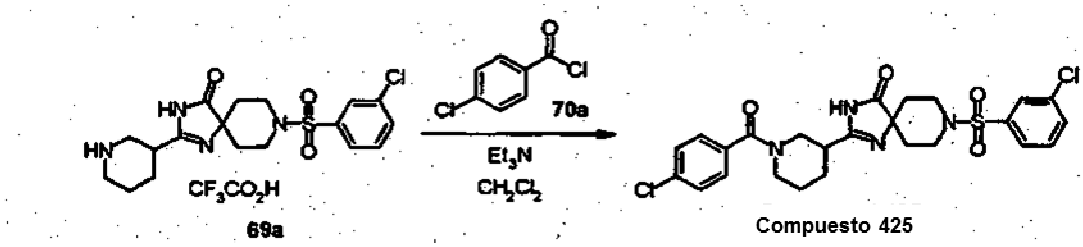
[Tabla 61]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
424		LCMS-E-2	2,9	469 (M+H)+

Ejemplo 70

8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(4-cloro-benzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 425)

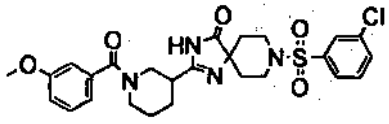
(Reacción 70-1) ,



8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(4-clorobenzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36-1,67 (m, 5H), 1,84-2,06 (m, 4H), 2,66-2,84 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,16-3,34 (m, 1H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 4,04-4,27 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z = 549 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 70 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 426)

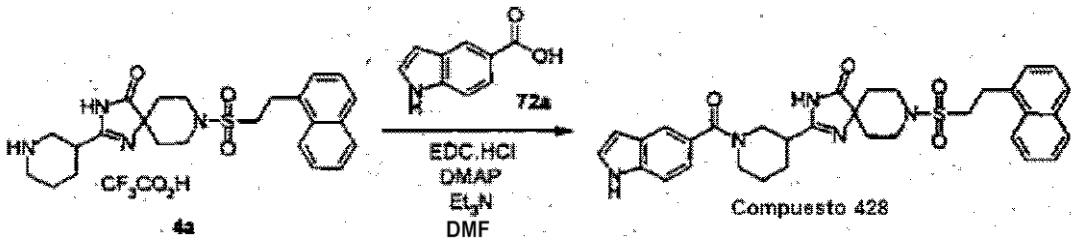
[Tabla 62]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
426		LCMS-E-2	3,82	545 (M+H)+

Ejemplo 72

2-[1-(1H-Indol-5-carbonil)-piperidin-3-il]-8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 428)

(Reacción 72-1)

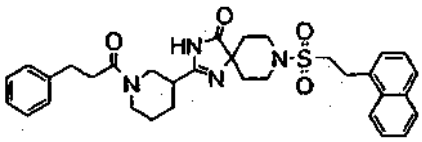
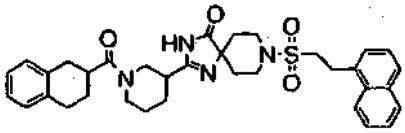
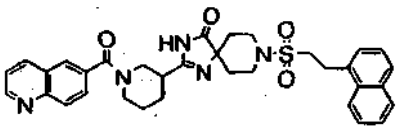
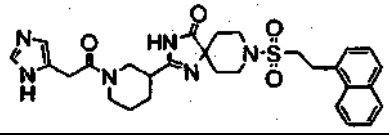
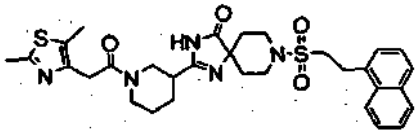
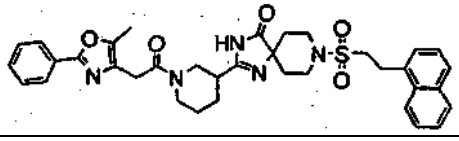
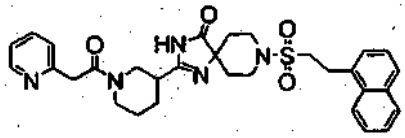
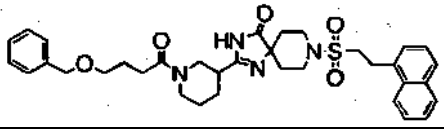


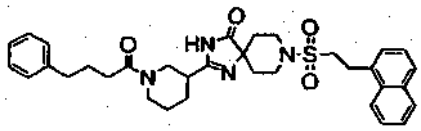
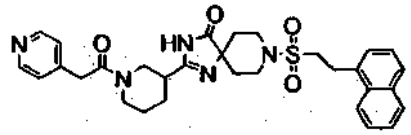
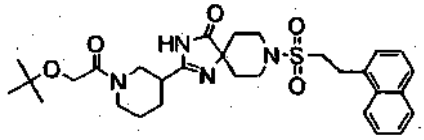
2-[1-(1H-Indol-5-carbonil)-piperidin-3-il]-8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 72 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 429 a 439)

[Tabla 63]

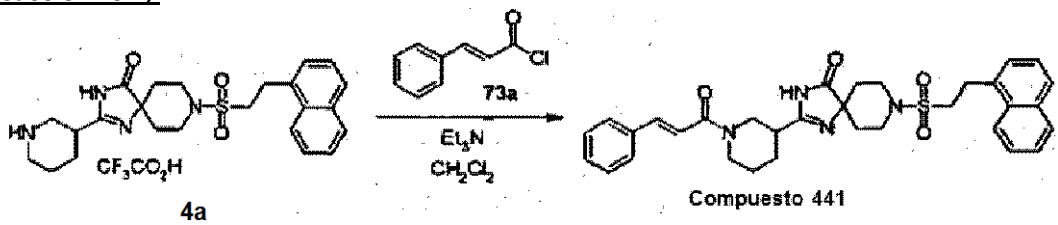
Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
429		LCMS-E-3	3,5	587 (M+H)+
430		LCMS-E-3	3,67	613 (M+H)+
431		LCMS-E-3	1,57	610 (M+H)+
432		LCMS-E-2	2,47	563 (M+H)+
433		LCMS-E-2	3,79	608 (M+H)+
434		LCMS-E-2	4,49	654 (M+H)+
435		LCMS-E-2	2,97	574 (M+H)+
436		LCMS-E-2	4,48	631 (M+H)+

437		LCMS-E-2	4,57	601 (M+H)+
438		LCMS-E-2	2,68	574 (M+H)+
439		LCMS-E-2	4,02	569 (M+H)+

Ejemplo 73

8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-{1-[(E)-(3-fenil-acriloil)]-piperidin-3-il}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 441)

(Reacción 73-1).

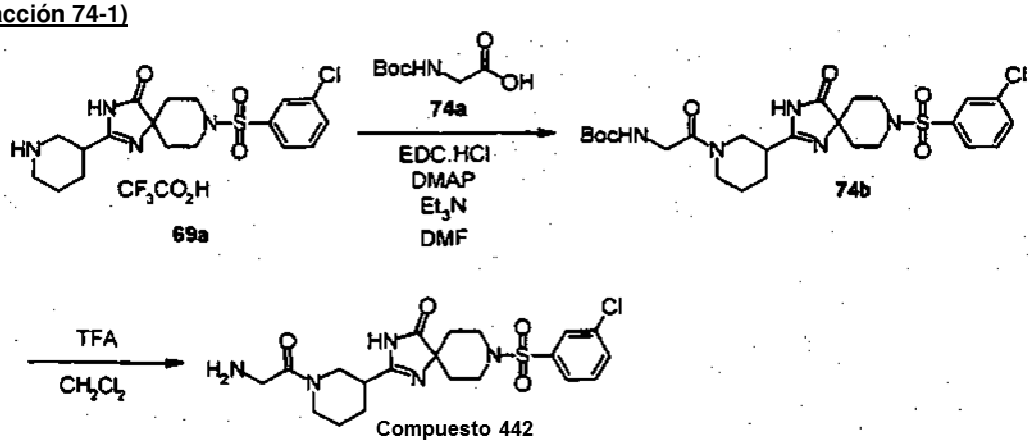


8-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-{1-[(E)-(3-fenil-acryloil)]-piperidin-3-il}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 585 (M+H)+.

Ejemplo 74

2-[1-(2-Amino-acetil)-piperidin-3-il]-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 442)

(Reacción 74-1)



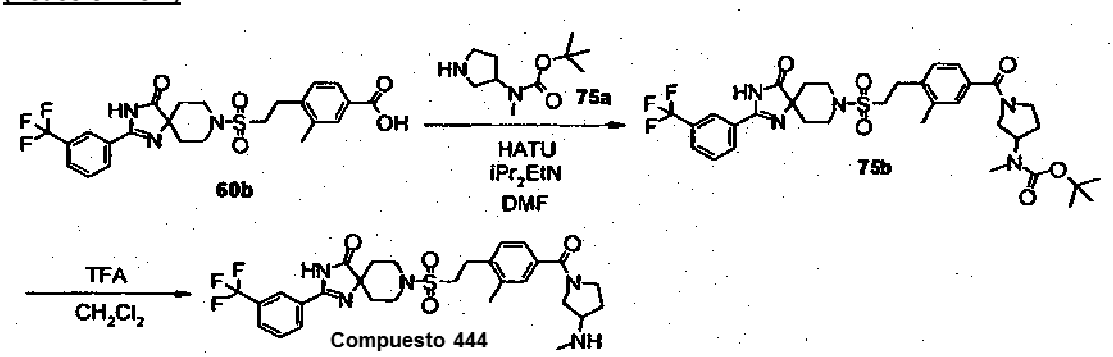
2-[1-(2-Amino-acetil)-piperidin-3-il]-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 468 (M+H)+.

Ejemplo 75

8-{2-[2-Metil-4-(3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]

dec-1-en-4-ona (Compuesto 444)

(Reacción 75-1)

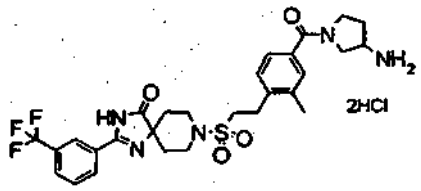
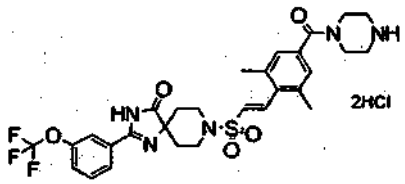


8-{2-[2-Metil-4-(3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5] dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 606 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 75 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 445 a 446)

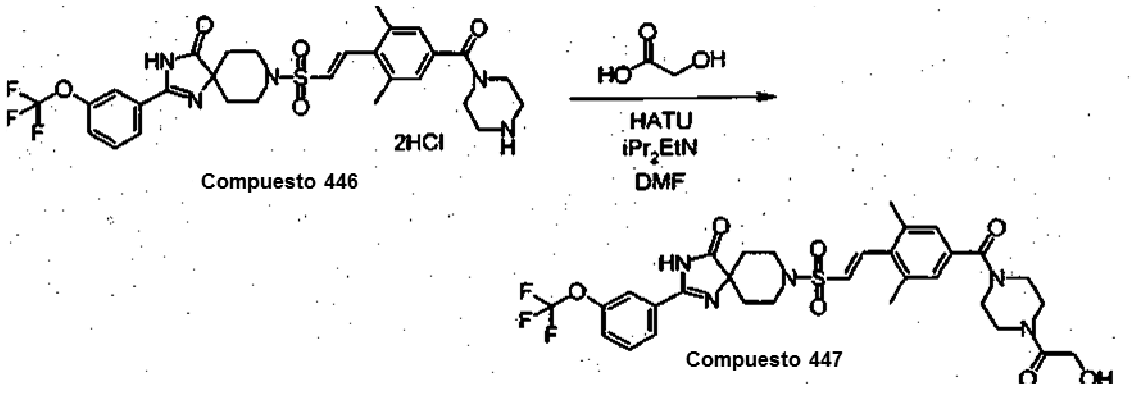
[Tabla 64]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
445		LCMS-B-1	1,70	592 (M+H)+
446		LCMS-C-1	2,50	620 (M+H)+

Ejemplo 76

8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazine-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 447)

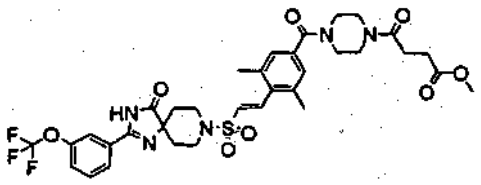
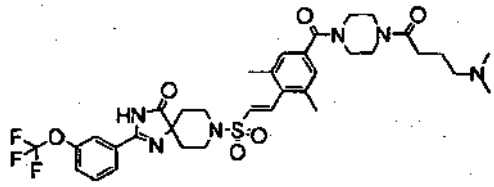
(Reacción 76-1)



8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 678 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 76 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 448 a 449)

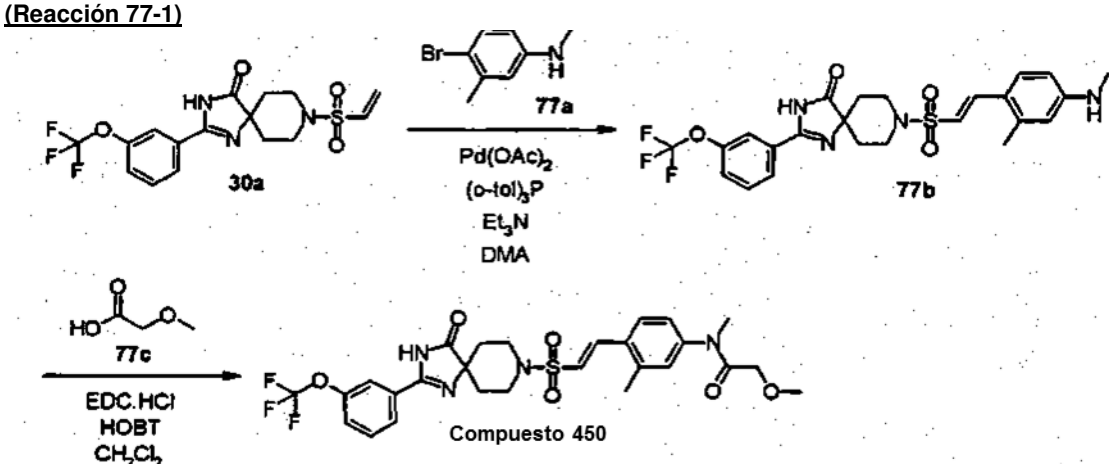
[Tabla 65]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
448		LCMS-C-1	2,62	734 (M+H)+
449		LCMS-C-1	2,43	733 (M+H)+

Ejemplo 77

2-Metoxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil }-fenil)-acetamida (Compuesto 450)

(Reacción 77-1)

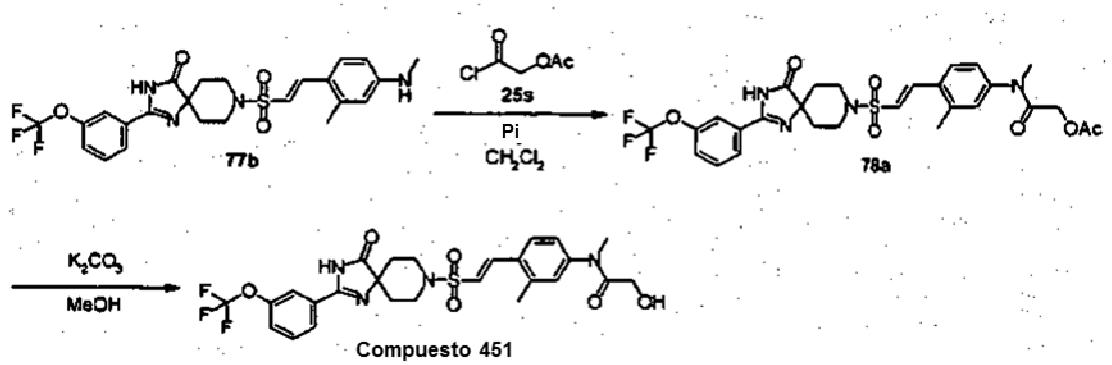


2-Metoxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil }-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 595 (M+H)+.

Ejemplo 78

2-Hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil }-fenil)-acetamida (Compuesto 451)

(Reacción 78-1)

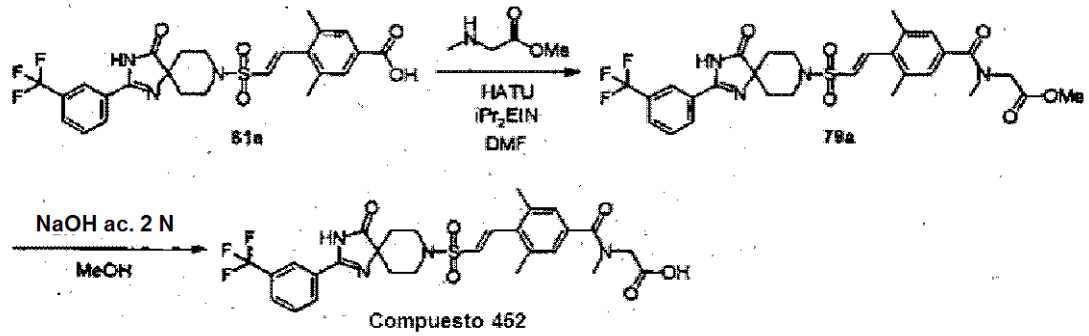


2-Hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil }-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 y la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 581 (M+H)+.

Ejemplo 79

Ácido
[(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-ben-zoil)-metil-a mino]-acético (Compuesto 452)

(Reacción 79-1)

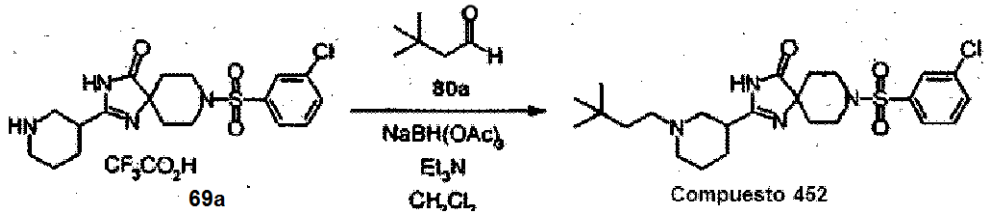


El ácido [(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-metil-a mino]-acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 23-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 607 (M+H)+

Ejemplo 80

8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 453)

(Reacción 80-1)



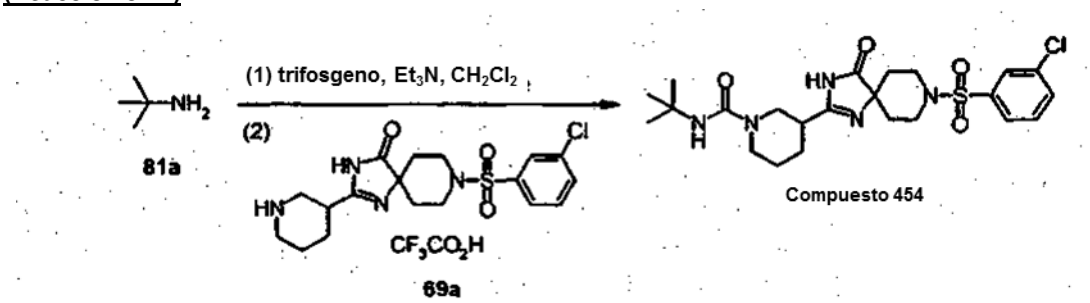
Trietilamina (2 eq), 3,3-dimetil-butylaldehido (1 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq) se añadieron a una disolución de trifluoroacetato de 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-piperidin-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (126 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a

continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (35 mg, rendimiento del 30 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (s, 9H), 0,87-0,93 (m, 2H), 1,43-1,56 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,75-1,99 (m, 6H), 2,93-3,03 (m, 3H), 3,54-3,63 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z = 495 (M+H)+.

Ejemplo 81

Terc-butilamida del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 454)

(Reacción 81-1)

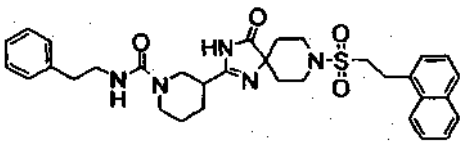


Una disolución de trifosgeno (345 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) se añadió a una disolución de terc-butilamina (331 µl, 3,14 mmol) y trietilamina (876 µl, 6,29 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido por la adición de una disolución de trifluoroacetato de 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-piperidin-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (165 mg, 0,314 mmol) y trietilamina (876 µl, 6,29 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). Además, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la terc-butilamida del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico como un aceite incoloro (40 mg, rendimiento del 25 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s, 9H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 2H), 1,83-2,07 (m, 6H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z = 510 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 81 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

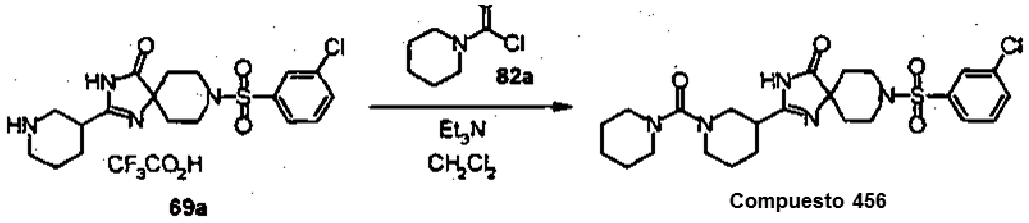
(Compuesto 455)

[Tabla 66]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
455		LCMS-E-2	3,34	602 (M+H)+

Ejemplo 82

8-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(piperidina-1-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 456)



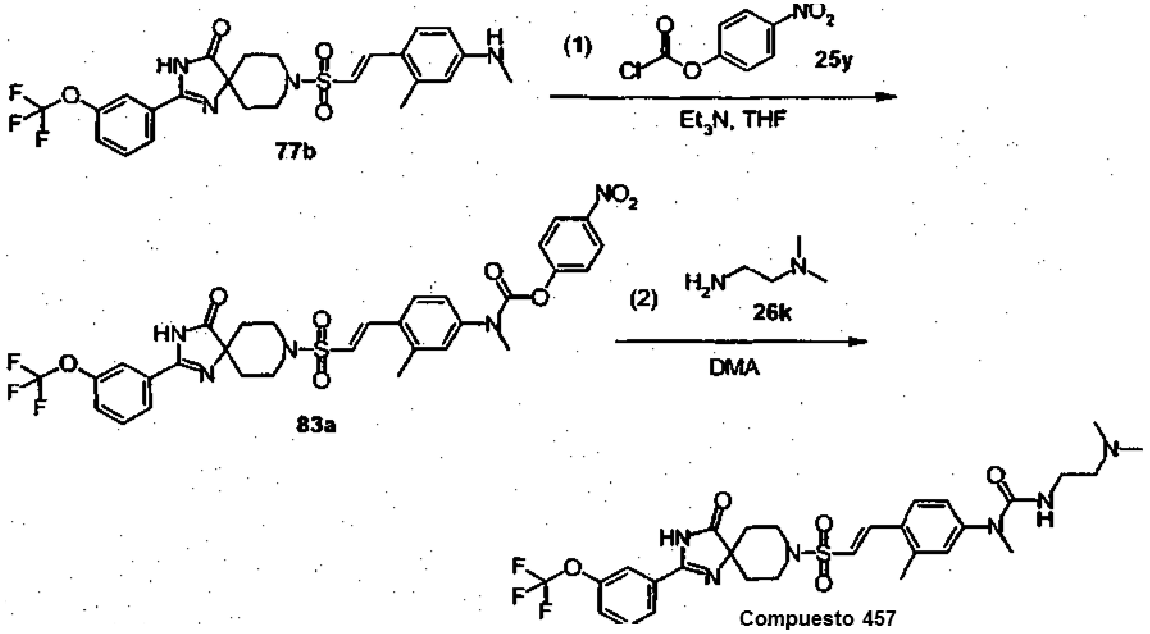
TEA (1,143 mmol, 3 eq) y cloruro de piperidina-1-carbonilo (0,457 mmol, 1,2 eq) se añadieron secuencialmente a una disolución mezclada de trifluoroacetato de 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-piperidin-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (200 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar 8-(3-cloro-bencenosul-fonil)-2-[1-(piperidina-1-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (30 mg, rendimiento del 15 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34-1,48 (m, 2H), 1,49-1,66 (m, 6H), 1,66-1,81 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,97-2,12 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 1H), 2,98-3,25 (m, 8H), 3,25-3,42 (m, 2H), 3,62-3,89 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z = 522 (M+H)+.

Ejemplo 83

3-(2-Dimetilamino-etil)-1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea (Compuesto 457)

(Reacción 83-1)



Cloroformiato de 4-nitrofenilo (35 mg, 0,17 mmol) se añadió a una disolución de 8-[(E)-2-(2-metil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (80 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a continuación a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. el compuesto intermedio resultante (83a) (20 mg, 0,029 mmol) se disolvió en DMA (0,1 ml), y N,N-dimetiletilendiamina (0,1 ml, 0,91 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 140 °C durante una hora y a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea como un sólido amorfo (12 mg, rendimiento del 66 %).

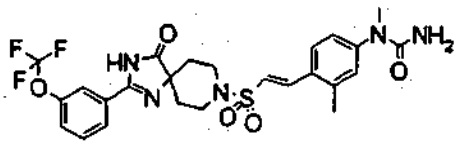
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 1,63-1,66 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 7H), 3,58-3,61 (m, 2H), 6,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (br, 1H), 8,01 (br, 1H), 11,8 (br, 1H). MS (ESI) m/z = 637 (M+H)+.

(Reacción 82-1)

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 83 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 458)

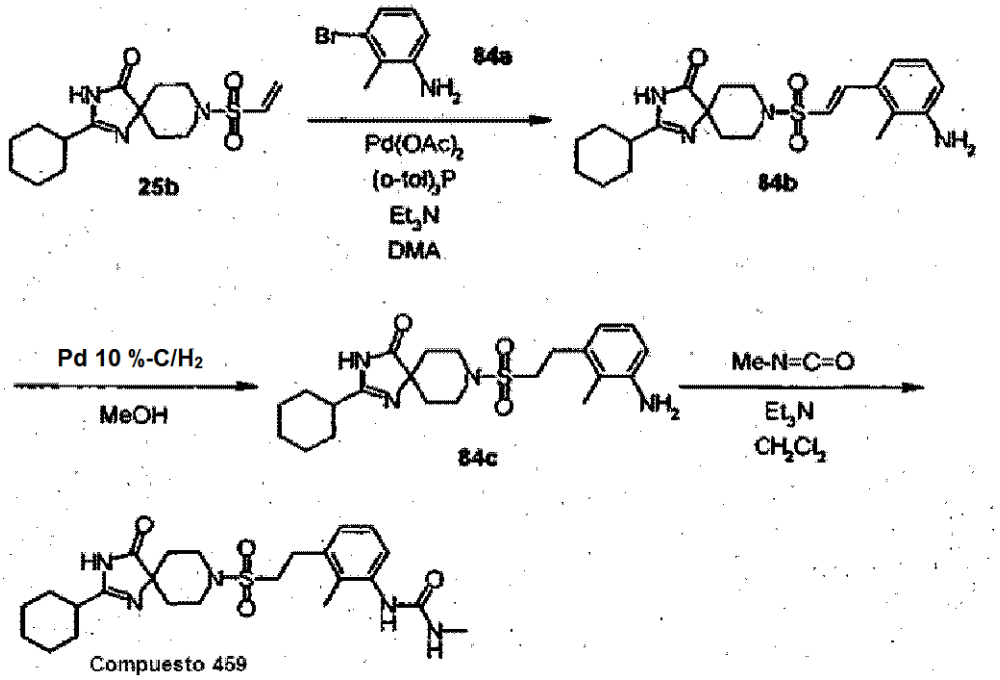
[Tabla 67]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
458		LCMS-B-1	2,04	566 (M+H)+

Ejemplo 84

1-{3-[2-(2-Ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-2-metil-fenil}-3-metil-urea (Compuesto 459)

(Reacción 84-1)

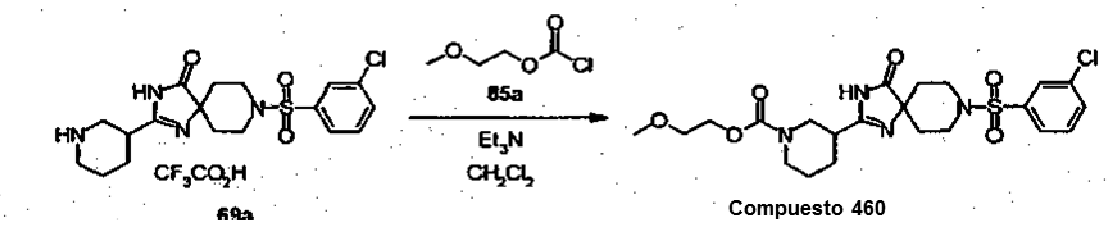


1-{3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-2-metil-fenil}-3-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 42-1 y Reacción 84-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 490 (M+H)+.

Ejemplo 85

2-metoxi-etil del éster de ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico (Compuesto 460)

(Reacción 85-1)

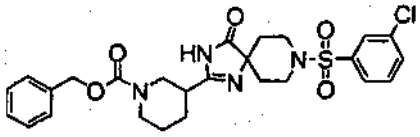
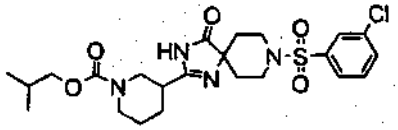
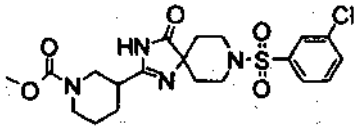
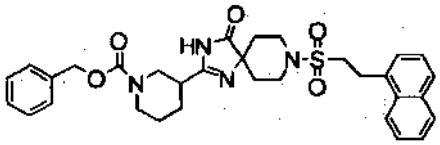
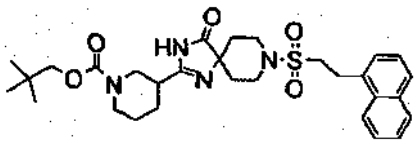


2-Metoxi-etil éster de ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,33 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 3H), 1,52-1,71 (m, 2H), 1,73-2,02 (m, 3H), 2,45-2,62 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z = 513 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 85 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 461 a 465)

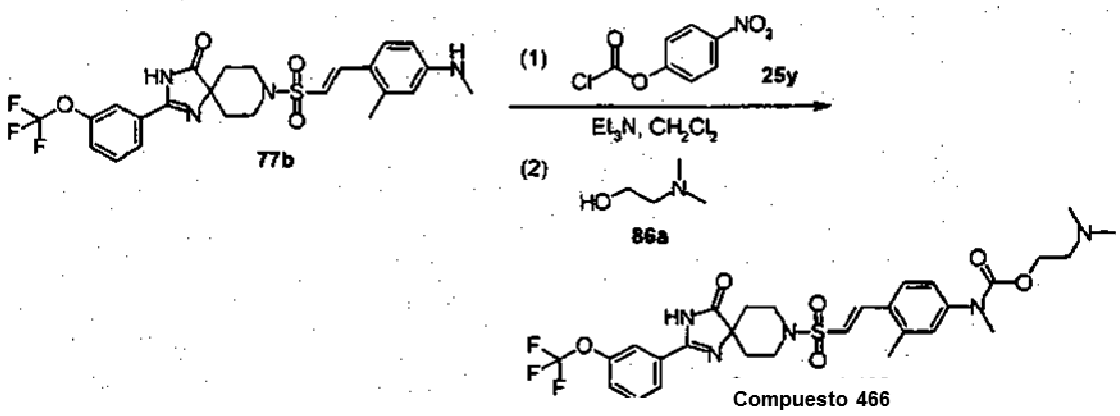
[Tabla 68]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
461		LCMS-E-6	1,86	545 (M+H)+
462		LCMS-E-6	1,84	511 (M+H)+
463		LCMS-E-6	1,46	469 (M+H)+
464		LCMS-E-3	3,65	589 (M+H)+
465		LCMS-E-3	3,75	569 (M+H)+

Ejemplo 86

2-Dimetilamino-etil éster etílico del ácido metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico (Compuesto 466)

(Reacción 86-1)

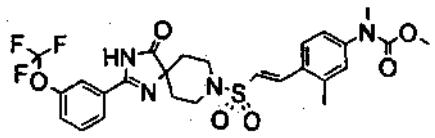


2-Dimetilamino-etil éster etílico del ácido metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 83-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 638 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 86 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 467)

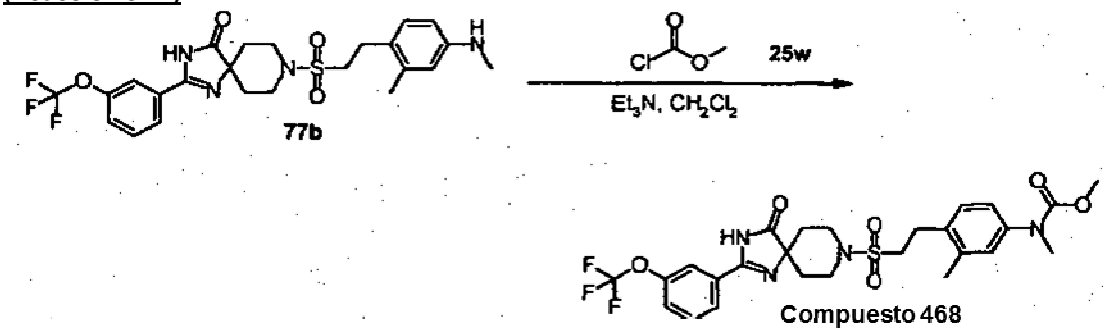
[Tabla 69]

Compuesto	Estructura	Condición de LCMS o HPLC	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
467		LCMS-A-1	2,74	581 (M+H)+

Ejemplo 87

Éster metílico del ácido metil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico (Compuesto 468)

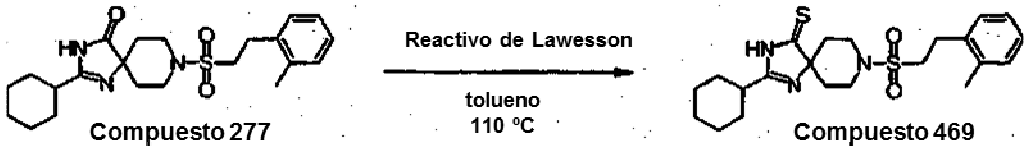
(Reacción 87-1)



Éster metílico del ácido metil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 583 (M+H)+.

Ejemplo 88

2-Ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-4-tiona (Compuesto 469)

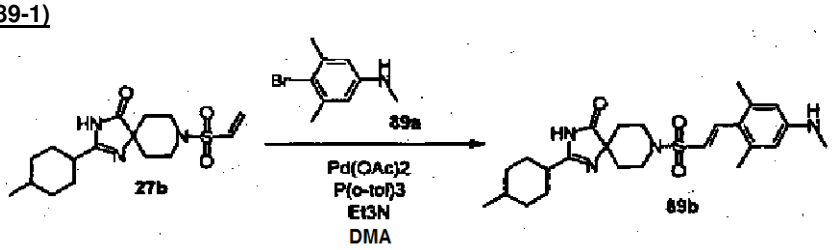


2-Ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (24,2 mg, 0,058 mmol), reactivo de Lawesson (48,3 mg, 0,116 mmol) y tolueno (1,16 ml) se añadieron a un tubo de ensayo precintado y se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó por destilación a continuación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2-MeOH) para dar 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-4-tiona (11,2 mg, 45 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,29-1,58 (7H, m), 1,73-2,15 (7H, m), 2,36 (3H, s), 2,55 (1H, tt, J = 4, 12 Hz), 3,09-3,13 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,30-3,31 (2H, m), 3,80-3,83 (2H, m), 7,13-7,23 (4H, m). MS (ESI) m/z = 434 (M+H)+.

Ejemplo 89

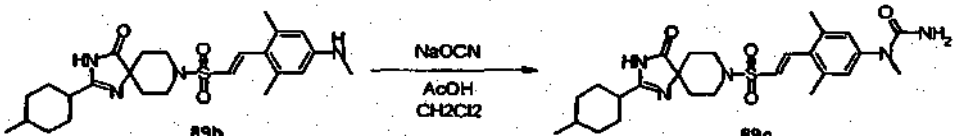
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 470)

(Reacción 89-1)



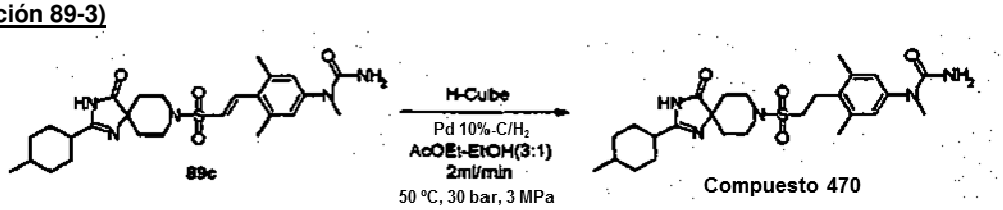
8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-l-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 473 (M+H)+.

(Reacción 89-2)



Acida de sodio (15 mg, 0,243 mmol) se añadió a una disolución de 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (23 mg, 0,0487 mmol) y ácido acético (1,3 ml) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a continuación durante 46,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, MeOH/AcOEt/CH_2Cl_2) para dar 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (22,5 mg, 90 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (3H, d, J = 4,0 Hz), 0,95-1,1 (2H, m), 1,35-1,50 (3H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,90-2,00 (4H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,38 (6H, s), 3,26 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 4,54 (2H, brs), 6,39 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,03 (2H, s), 7,54 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,10 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 516 (M+H)+.

(Reacción 89-3)

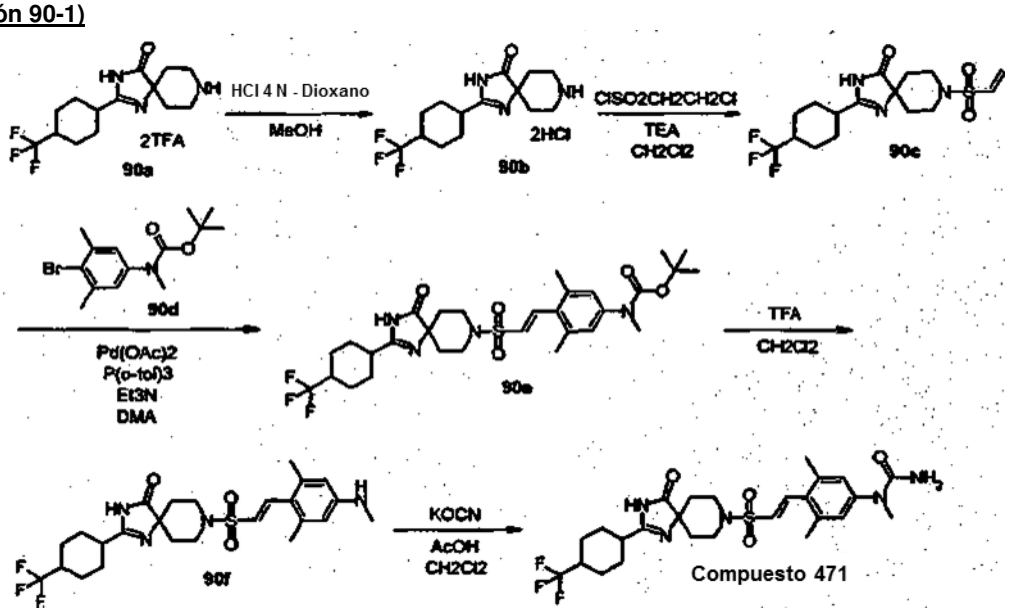


1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (3H, d, J = 8,0 Hz), 0,95-1,06 (2H, m), 1,35-1,50 (3H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 1,88-2,00 (4H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,95-3,02 (2H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,45-3,52 (2H, m), 3,68-3,77 (2H, m), 4,47 (2H, brs), 6,95 (2H, s), 8,06 (1H, brs), MS (ESI) m/z = 518 (M+H)+.

Ejemplo 90

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 471)

(Reacción 90-1)

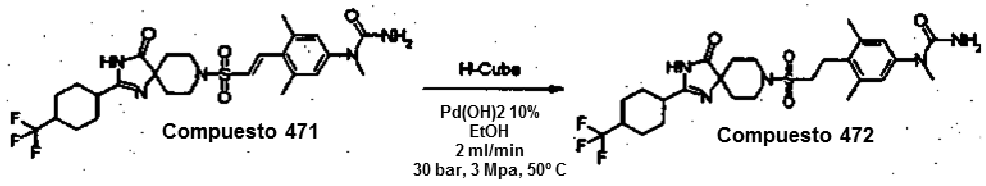


1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3, Reacción 25-1, Reacción 26-1, Reacción 7-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 570 (M+H)+.

Ejemplo 91

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 472)

(Reacción 91-1)



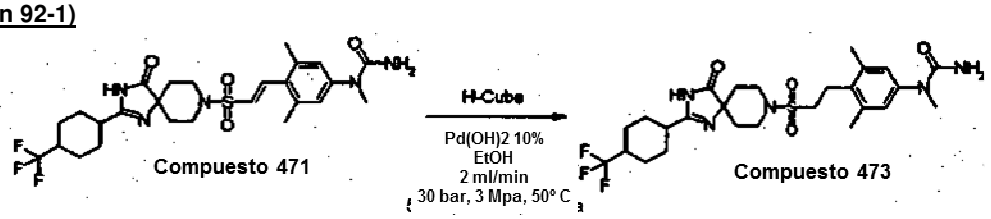
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+.

Ejemplo 92

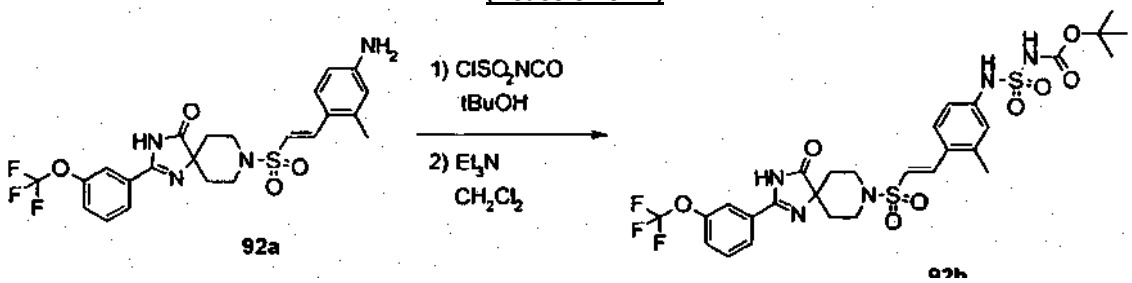
(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida (Compuesto 473)

(Reacción 92-1)



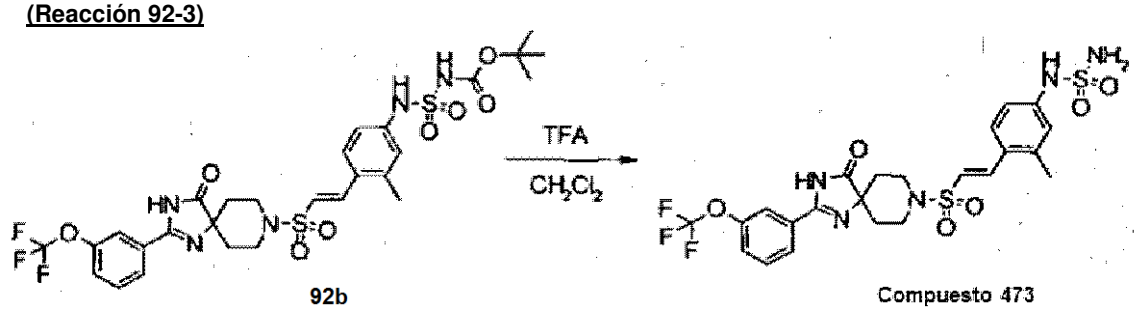
8-[(E)-2-(4-amino-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-l-en-4-ona se obtuvo mediante operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando 8-etenosulfonil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 509 (M+H)+.

(Reacción 92-2)



Una disolución de terc-butanol (71,9 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió a una disolución de isocianato de cloro-sulfonilo (137 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (3 ml) agitando con enfriamiento de hielo. La mezcla se agitó a 0 ℃ durante 10 minutos. Una disolución de 8-[(E)-2-(4-amino-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (400 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (164 mg, 1,62 mmol) in diclorometano (3 ml) se añadió a continuación, y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. La disolución de reacción mezclada se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar N-(tert-butoxicarbonil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)sulfamida (334 mg, 60,0 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (9H, s), 1,78 (2H, dt, J = 14,2, 3,9 Hz), 2,04-2,14 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,43 (2H, ddd, J = 12,7, 9,8, 2,9 Hz), 3,74 (2H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,54 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, s), 9,62 (1H, s);
MS (ESI) m/z = 688 (M+H)+.

(Reacción 92-3)



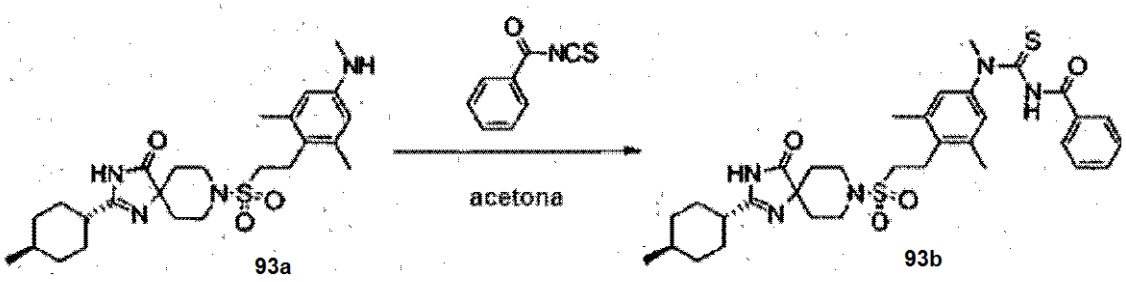
(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 usando N-(terc-butoxicarbonil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfoni

l]-vinil}-fenil)sulfamida como material de partida. MS (ESI) m/z = 588 (M+H)+.

Ejemplo 93

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea (Compuesto 474)

(Reacción 93-1)

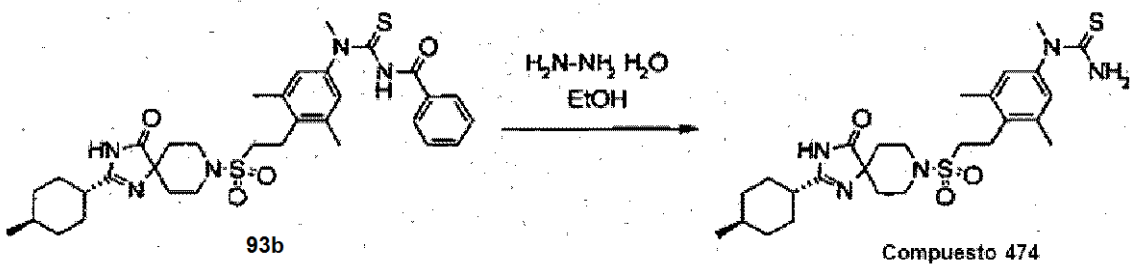


Isotiocianato de benzoilo (37,8 mg, 0,23 mmol) se añadió a una disolución de 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100 mg, 0,21 mmol) en acetona (3 ml) en una corriente de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante una hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 3-benzoil-1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea (140 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,94-1,07 (2H, m), 1,32-1,46 (3H, m), 1,52-1,64 (2H, m), 1,82 (2H, dd, J = 13,7, 2,4 Hz), 1,90-2,00 (4H, m), 2,28-2,33 (1H, m), 2,35 (6H, s), 2,90-3,00 (2H, m), 3,08-3,16 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,64-3,78 (5H, m), 7,01 (2H, s), 7,37-7,62 (5H, m);

MS (ESI) m/z = 638 (M+H)+.

(Reacción 93-2)



Monohidrato de hidrazina (55 mg, 1,1 mmol) se añadió a una disolución de 3-benzoil-1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea (140 mg, 0,22 mmol) en etanol (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea (119 mg).

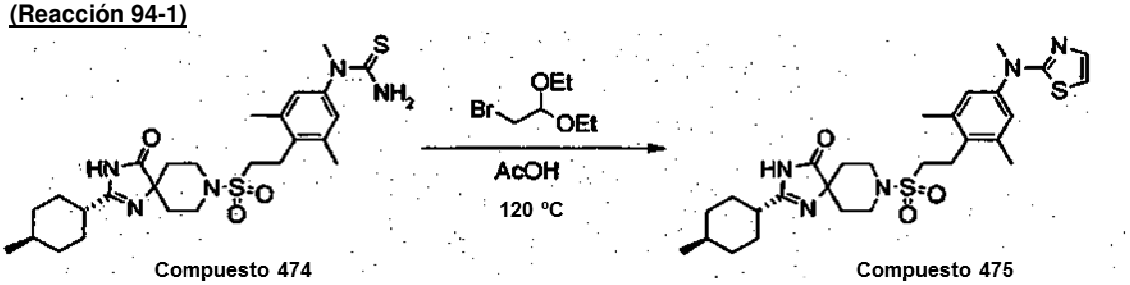
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,00 (2H, ddd, J = 25,4, 13,7, 2,9 Hz), 1,32-1,47 (3H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 1,82 (2H, dd, J = 10,7, 3,4 Hz), 1,90-1,98 (4H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 2,35 (6H, s), 2,95-3,02 (2H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,45 (2H, ddd, J = 12,2, 9,3, 3,4 Hz), 3,55 (3H, s), 3,74 (2H, dt, J = 13,1/4,4 Hz, 5,63 (1H, brs), 6,94 (2H, s), 8,14 (1H, s);

MS (ESI) m/z = 534 (M+H)+.

Ejemplo 94

8-{2-[2,6-Dimetil-4-(metil-thiazol-2-il-amino)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 475)

(Reacción 94-1)



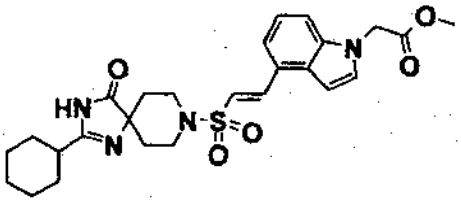
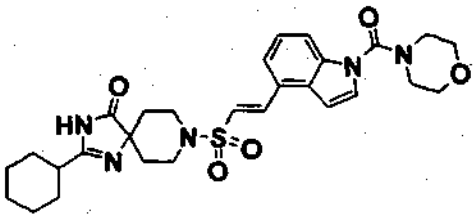
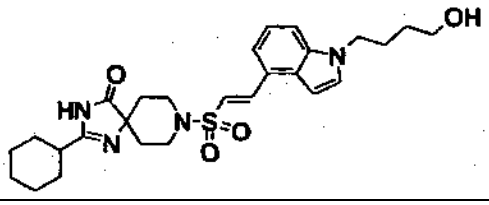
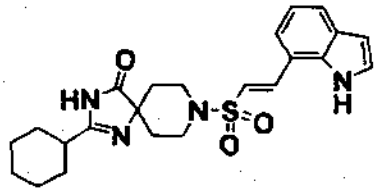
Bromoacetaldehido dietilacetal (44,2 mg, 0,224 mmol) se añadió a una disolución de 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea (100 mg, 0,187 mmol) en ácido acético (2 ml) en una corriente de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 8-{2-[2,6-Dimetil-4-(metil-thiazol-2-il-amino)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (7,1 mg).

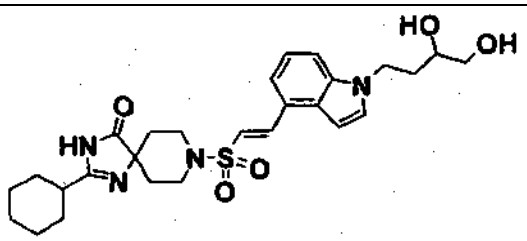
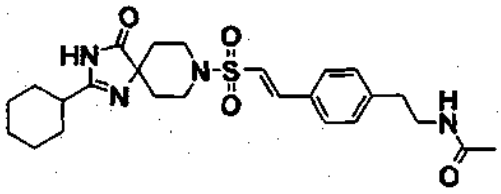
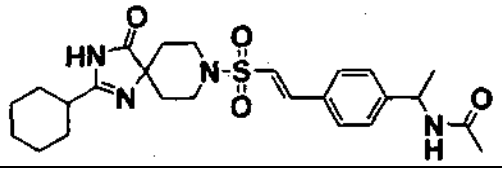
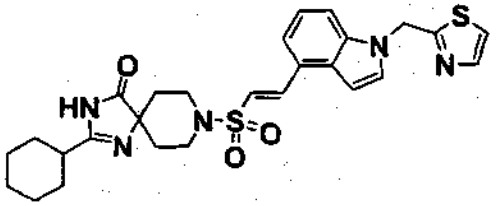
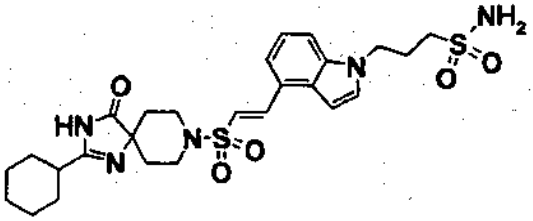
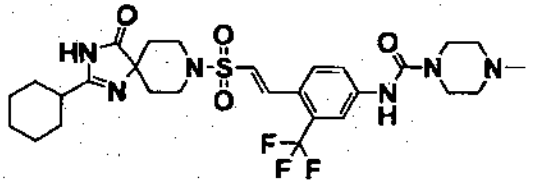
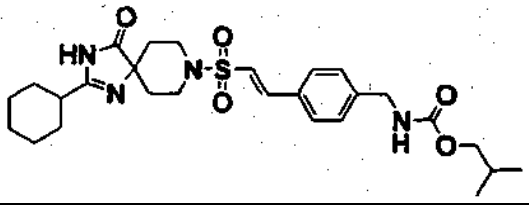
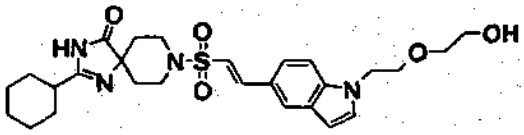
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,95-1,07 (2H, m), 1,33-1,48 (3H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,82 (2H, d, J = 11,2 Hz), 1,91-2,03 (4H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 2,37 (6H, s), 2,99-3,06 (2H, m), 3,14-3,21 (2H, m), 3,43 (2H, ddd, J = 12,7, 9,3, 2,9 Hz), 3,49 (3H, s), 3,77 (2H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,06 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,33 (1H, s); MS (ESI) m/z = 558 (M+H)+.

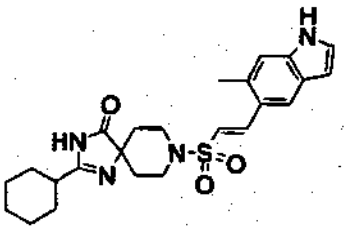
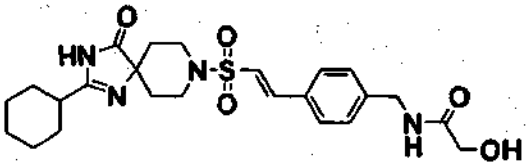
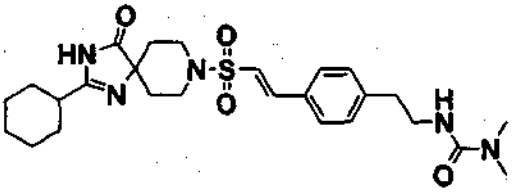
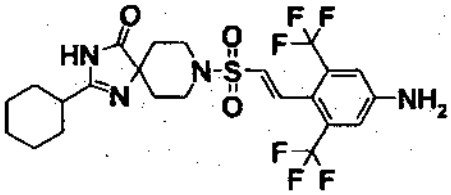
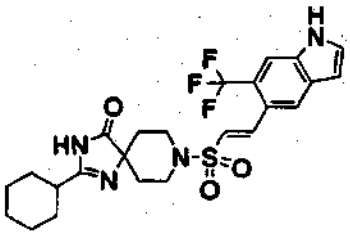
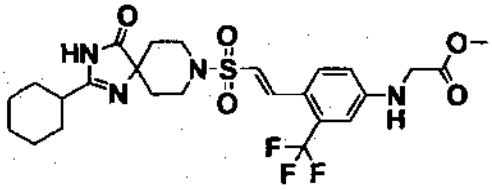
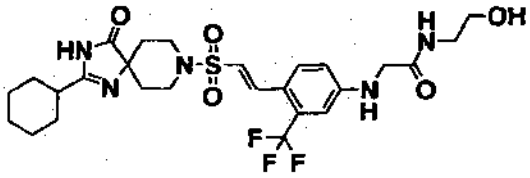
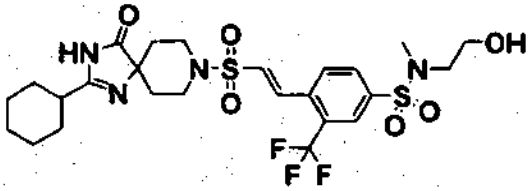
Ejemplo 95

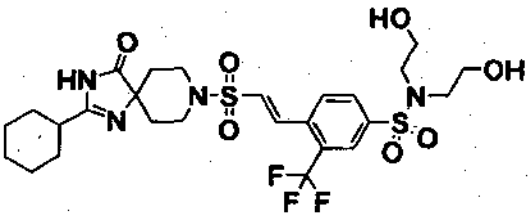
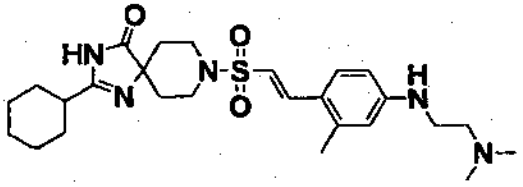
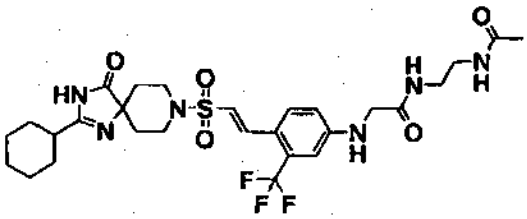
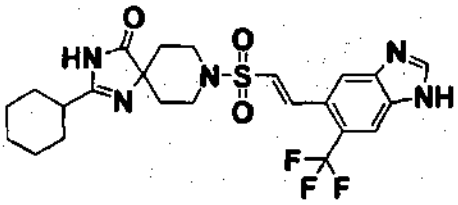
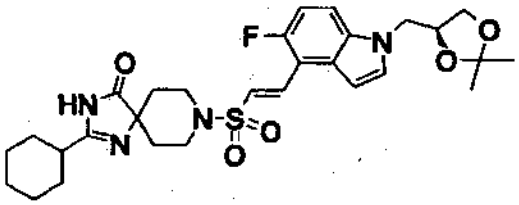
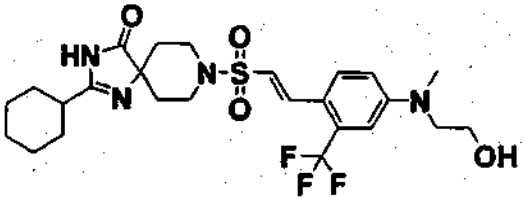
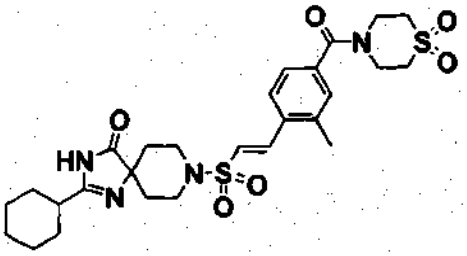
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 476 a 503)

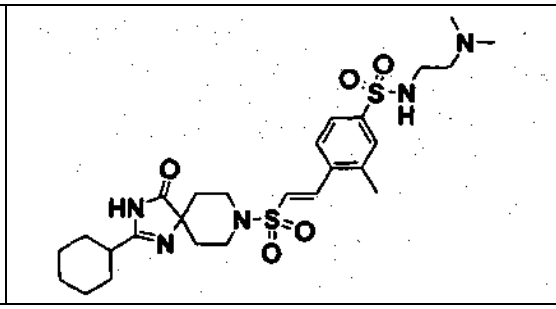
[Tabla 70]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
476		LCMS-C-1	2,53	513 (M+H)+
477		LCMS-C-1	2,55	554 (M+H)+
478		LCMS-C-1	2,62	513 (M+H)+
479		LCMS-A-1	2,25	441 (M+H)+

480		LCMS-C-1	2,42	529 (M+H)+
481		LCMS-C-1	2,30	485 (M-H)-
482		LCMS-C-1	2,30	485 (M-H)-
483		LCMS-C-1	2,62	536 (M-H)-
484		LCMS-C-1	2,38	562 (M+H)+
485		LCMS-C-1	2,68	611 (M+H)+
486		LCMS-C-1	2,75	529 (M-H)-
487		LCMS-A-1	2,00	529 (M+H)+

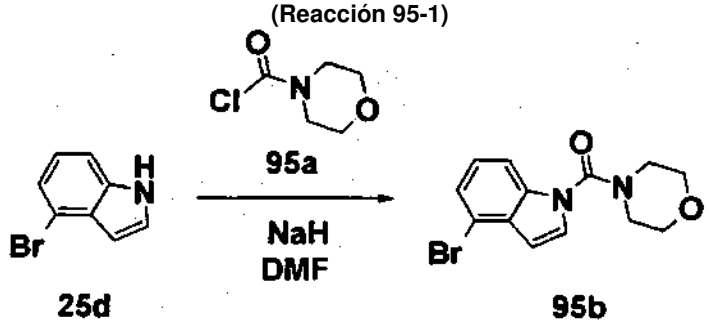
488		LCMS-A-1	2,17	455 (M+H)+
489		LCMS-C-1	2,30	489 (M+H)+
490		LCMS-C-1	2,38	516 (M+H)+
491		LCMS-C-1	2,68	551 (M-H)-
492		LCMS-A-1	2,30	509 (M+H)+
493		LCMS-C-1	2,65	557 (M+H)+
494		LCMS-A-1	1,90	586 (M+H)+
495		LCMS-C-1	2,60	607 (M+H)+

496		LCMS-C-1	2,48	637 (M+H)+
497		LCMS-C-1	2,32	502 (M+H)+
498		LCMS-C-1	2,37	627 (M+H)+
499		LCMS-C-1	2,55	510 (M+H)+
500		LCMS-A-1	2,35	573 (M+H)+
501		LCMS-A-1	2,14	543 (M+H)+
502		LCMS-C-1	2,18	577 (M+H)+

503		LCMS-C-1	2,28	566 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 477 ((4-bromo-indol-1-il)-morfolin-4-il-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

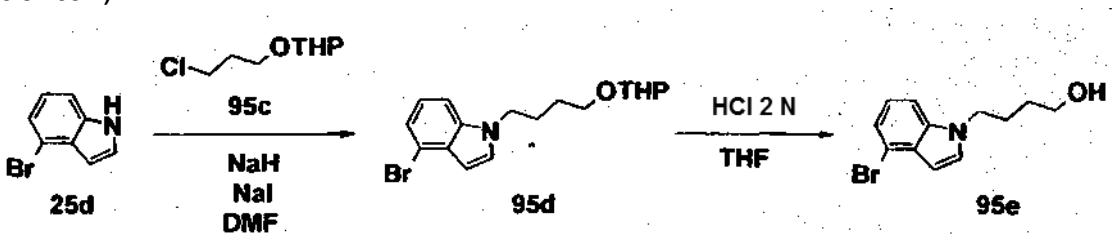
(Reacción 95-1)



(4-Bromo-indol-1-il)-morfolin-4-il-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,61 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,78 (4H, t, J = 4,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,9 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 478 (4-(4-bromo-indol-1-il)-butan-1-ol) se sintetizó de la siguiente forma.

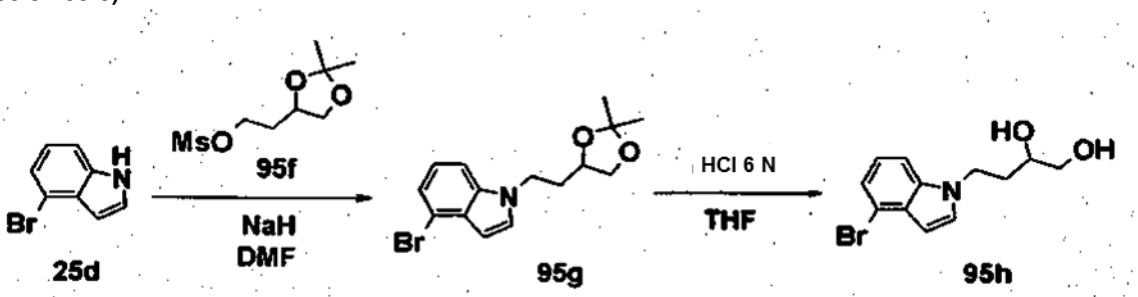
(Reacción 95-2)



4-(4-Bromo-indol-1-il)-butan-1-ol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-7 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 268, 270 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 480 (4-(4-bromo-indol-1-il)-butane-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

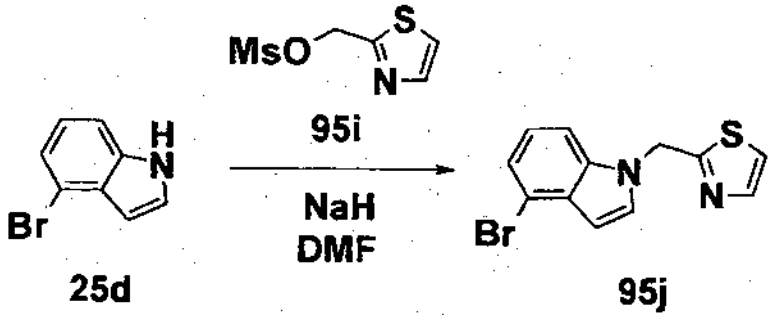
(Reacción 95-3)



4-(4-Bromo-indol-1-il)-butane-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 284, 286 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 483 (4-bromo-1-thiazol-2-ilmetil-1H-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

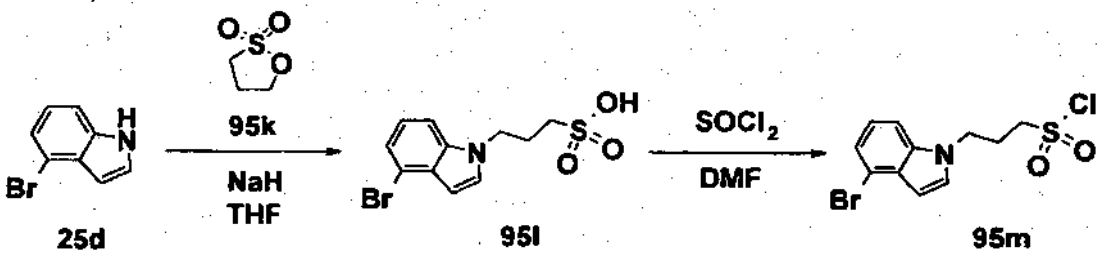
(Reacción 95-4)



4-Bromo-1-thiazol-2-ilmetil-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 293, 295 (M+H)+.

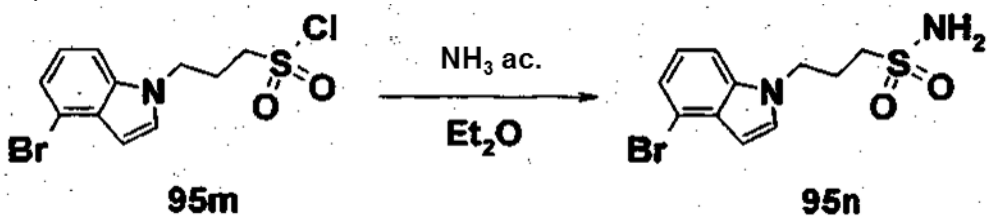
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 484 (amida del ácido 3-(4-bromo-indol-1-il)-propano-1-sulfónico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-5)



Cloruro 3-(4-Bromo-indol-1-il)-propano-1-sulfonilo se sintetizó como producto en bruto siguiendo operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y Reacción 52-3 usando 4-bromoindol (0,20 ml, 1,59 mmol) como material de partida y usando THF como disolvente.

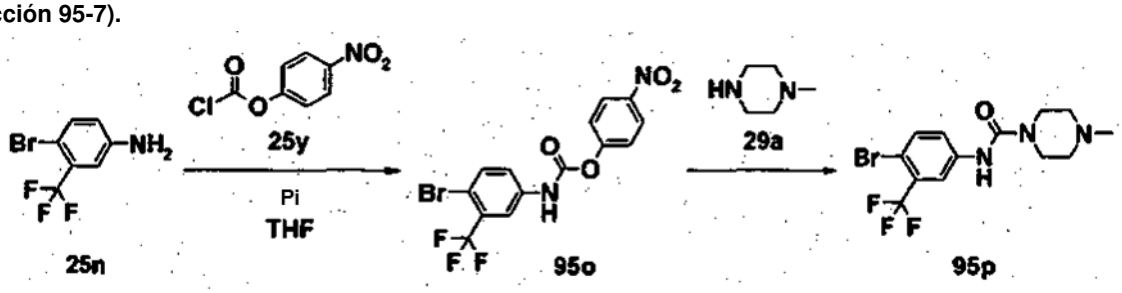
(Reacción 95-6)



El cloruro de 3-(4-Bromo-indoM-il)-propano-1-sulfonilo obtenido como producto en bruto se disolvió en su totalidad en dietil éter (3,0 ml). Una disolución acuosa de amoniaco al 28 % (3,0 ml) se añadió a continuación gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua al sistema de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar la amida del ácido 3-(4-bromo-indol-1-il)-pro-pane-1-sulfónico (55,6 mg, 11 % en tres etapas).
MS (ESI) m/z = 317, 319 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 485 (4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-amida) del ácido (4-metil-piperazina-1-carboxílico se sintetizó de la siguiente forma.

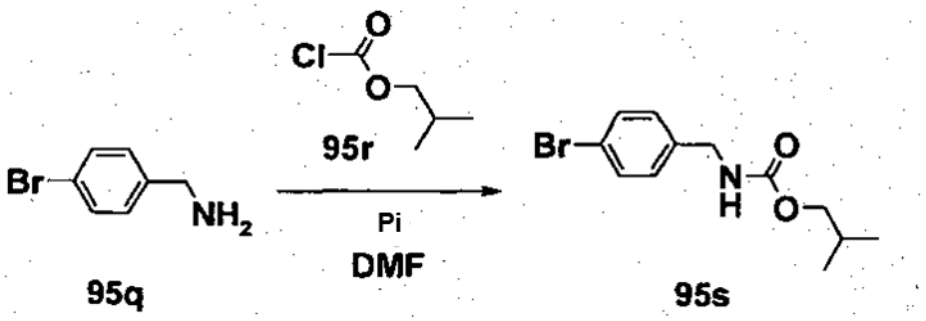
(Reacción 95-7).



(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 366, 368 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 486 (éster isobutílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

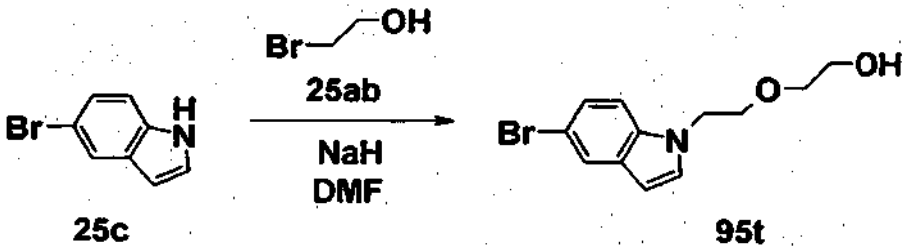
(Reacción 95-8).



El éster isobutílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-10 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 487 (2-[2-(5-bromo-indol-1-il)-etoxi]-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

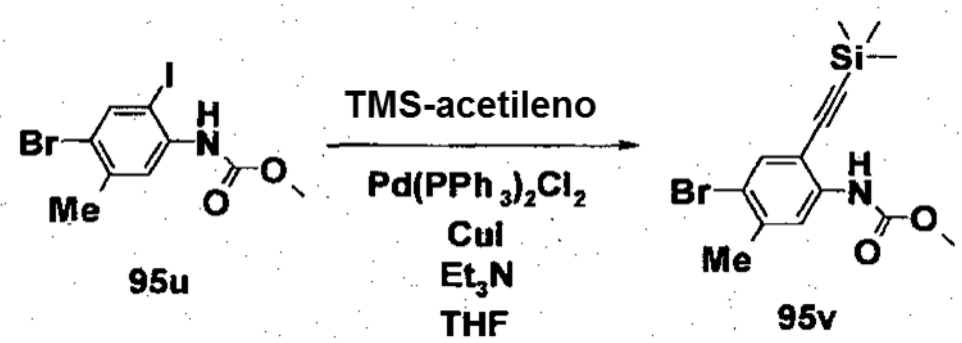
(Reacción 95-9)



2-[2-(5-Bromo-indol-1-il)-etoxi]-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,65-3,59 (2H, m), 3,48-3,44 (2H, m), 1,67 (1H, t, J = 6,1 Hz).

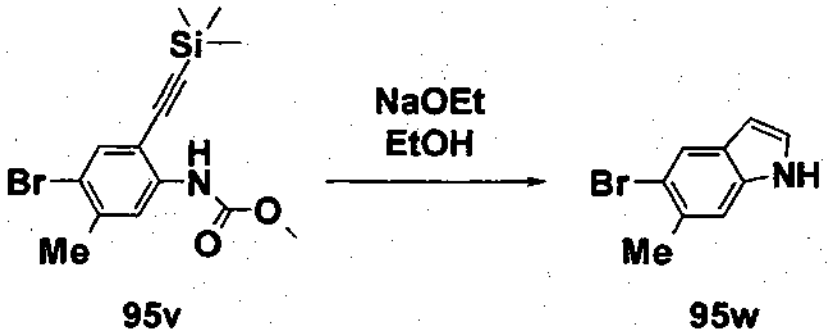
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 488 (5-bromo-6-metil-1H-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-10)



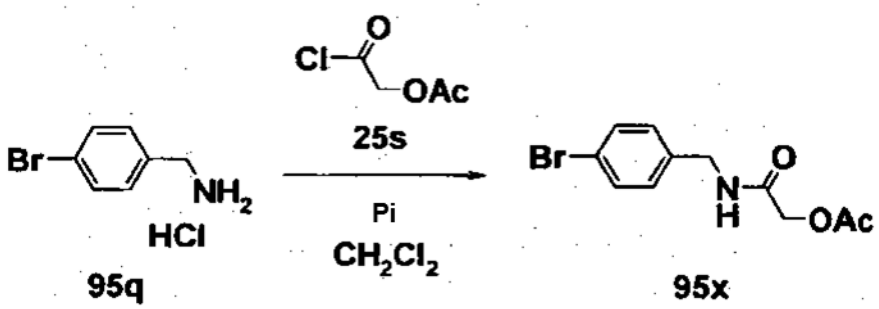
Éster metílico del ácido (4-bromo-2-iodo-5-metil-fenil)-carbámico (605 mg, 1,64 mmol) se disolvió en THF (6 ml). (Trimetilsilil)acetileno (0,70 ml, 4,95 mmol), yoduro de cobre (33,5 mg, 0,175 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56,5 mg, 0,081 mmol) y trietilamina (0,690 ml, 4,95 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió agua al sistema de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar el éster metílico del ácido (4-bromo-5-metil-2-trimetilsilanylethynil-fenil)-carbámico (548 mg, 98 %).
MS (ESI) m/z = 340 (M+H)+.

(Reacción 95-11)



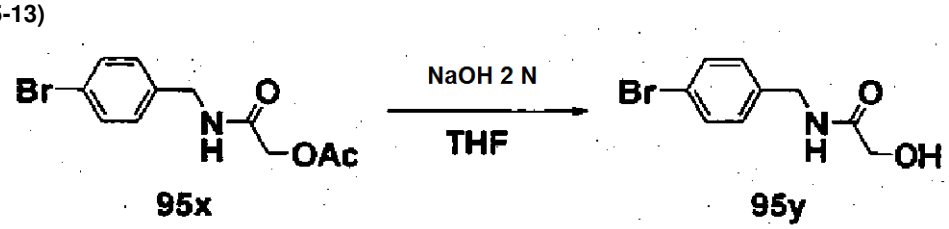
Éster metílico del ácido (4-Bromo-5-metil-2-trimetilsilanyletinil-fenil)-carbámico (506 mg, 1,49 mmol) se disolvió en etanol (6 ml), Una disolución de etóxido sódico (disolución al 20 % en etanol, 1,17 ml 2,97 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. La disolución de reacción se vertió en agua con hielo, y se añadieron a esta mezcla ácido clorhídrico 1 N y disolución saturada de salmuera, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar 5-bromo-6-metil-1H-indol (207 mg, 66 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1H, br s), 7,81 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 6,46-6,43 (1H, m), 2,49 (3H, s).
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 489 (N-(4-bromo-bencil)-2-hidroxi-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-12)



El (4-bromo-bencilcarbamoil)-metil éster del ácido acético se sintetizó como producto en bruto siguiendo operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando clorhidrato de 4-bromobencilamina (200 mg, 0,899 mmol) como material de partida y usando piridina como disolvente.

(Reacción 95-13)

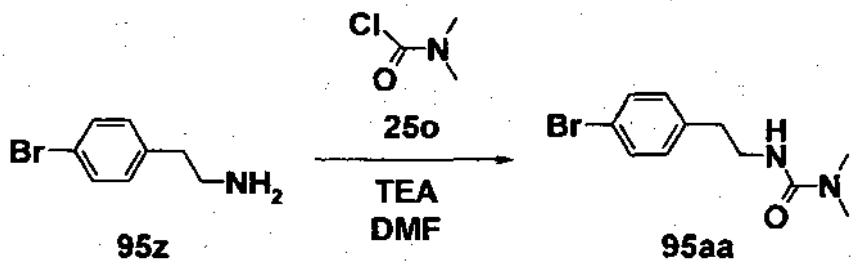


95x 95y

El (4-bromo-bencilcarbamoil)-metil éster del ácido acético obtenido como producto en bruto se disolvió en su totalidad en THF (2,0 ml). Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (2,0 ml) se añadió a continuación gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua al sistema de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar N-(4-bromo-bencil)-2-hidroxi-acetamida (56,0 mg, 25 % en dos etapas).
MS (ESI) m/z = 244, 246 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 490 (3-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-1,1-dimetil-urea) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-14)

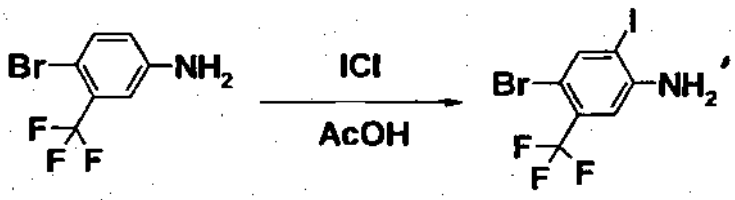


95z 95aa

3-[2-(4-Bromo-fenil)-etil]-1,1-dimetil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 271.273 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 492 (5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol) se sintetizó de la siguiente forma.

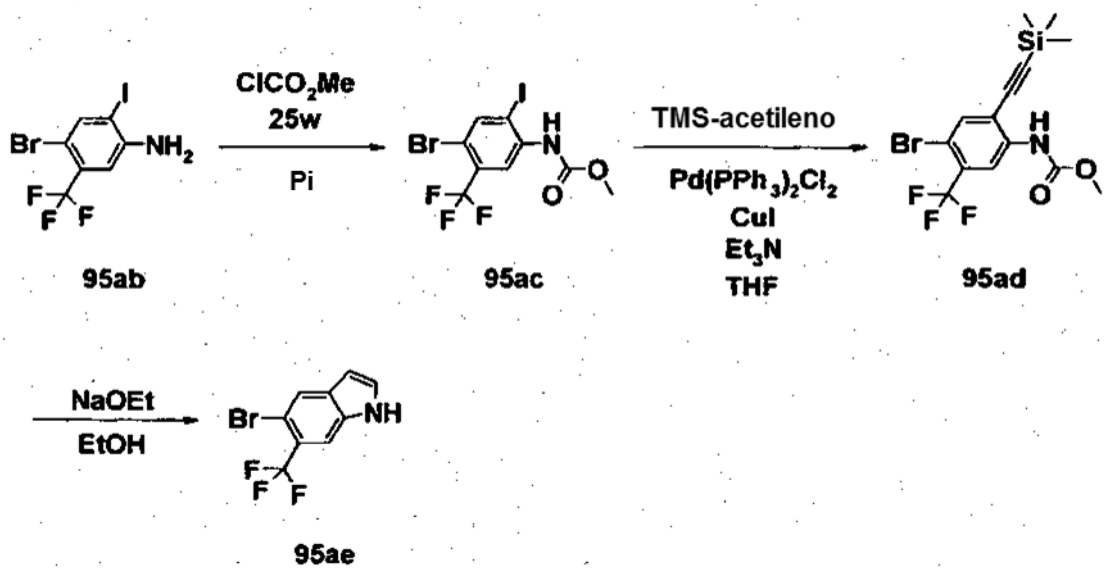
(Reacción 95-15)



25n 95ab

4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamina (1,00 g, 4,17 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml). Monocloruro de todo (disolución 1 M en diclorometano, 5 ml) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La disolución de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y salmuera, una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, agua y disolución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar 4-bromo-2-yodo-5-trifluorometil-fenilamina (889 mg, 58 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (1H, s), 7,00 (1H, s), 4,31 (2H, br s).

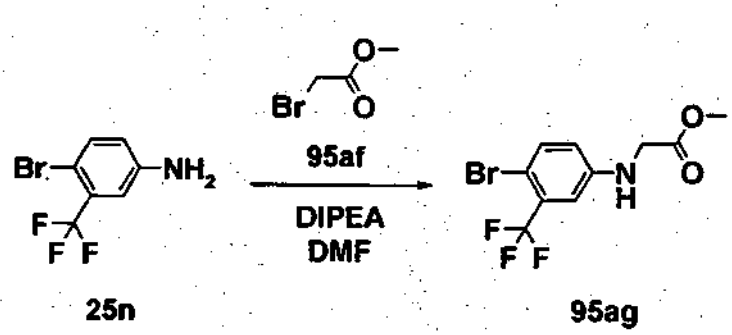
(Reacción 95-16)



5-Bromo-6-trifluorometil-IH-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-10, Reacción 95-10 y Reacción 95-11 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,38-7,36 (1H, m), 6,57-6,54 (1H, m).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 493 (éster metílico del ácido (4-bromo-3-trifluorometil-fenilami-no)-acético) se sintetizó de la siguiente forma.

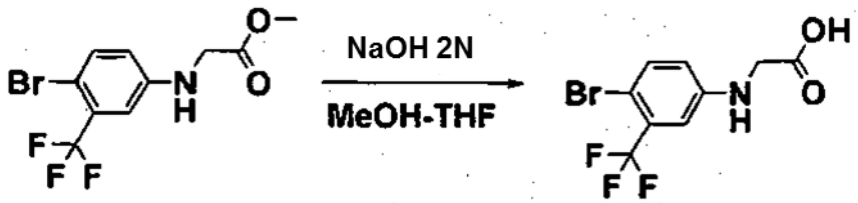
(Reacción 95-17)



N, N-Diisopropiletilamina (1,22 ml, 7,00 mmol) y bromoacetato de metilo (1,00 g, 6,54 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina (1,40 g, 5,83 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 25 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano: diclorometano = 9:1 para dar el éster metílico del ácido (4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-acético (1,22 g, 67 %).
MS (ESI) m/z = 312, 314 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 494 (2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilami-no)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

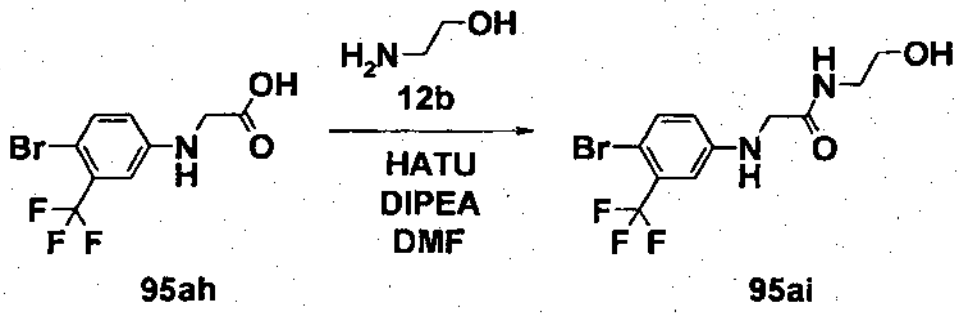
(Reacción 95-18)



95ag 95ah

Una disolución acuosa de NaOH 2 N (15,0 ml, 30,0 mmol) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido (4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-acético (4,30 g, 13,8 mmol) en metanol-THF (6:1,35,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar ácido (4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-acético (4,03 g, 98 %).
MS (ESI) m/z = 298, 300 (M+H)+

(Reacción 95-19)

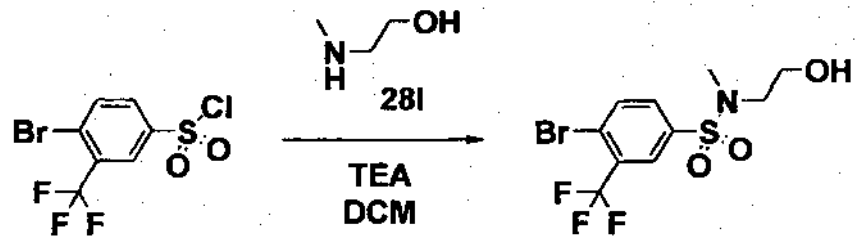


95ah 95ai

2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,11 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,48 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,73 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,84 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,7, 2,9 Hz), 6,72 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 495 (4-bromo-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

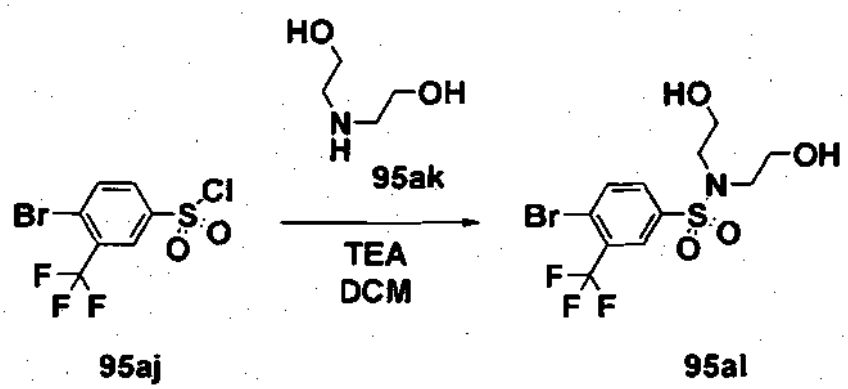
(Reacción 95-20)



95aj 95ak

4-Bromo-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 362, 364 (M+H)+.

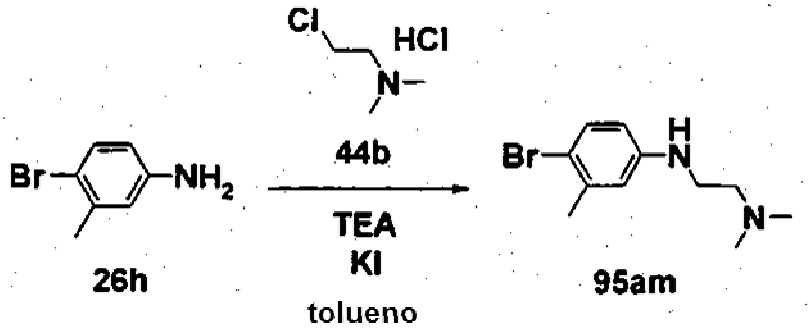
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 496 (4-bromo-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.



4-Bromo-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 392, 394 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 497 (N'-(4-bromo-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamine) se sintetizó de la siguiente forma.

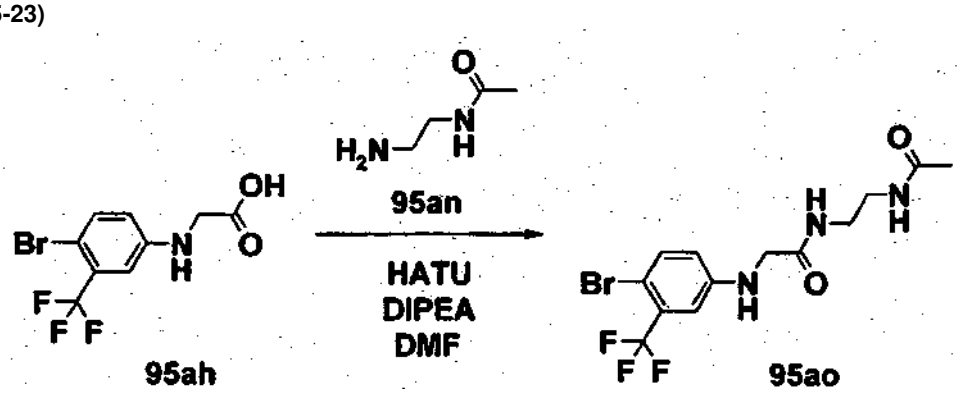
(Reacción 95-22)



Clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (372 mg, 2,58 mmol), yoduro de potasio (428 mg, 2,58 mmol) y trietilamina (0,719 ml, 5,16 mmol) se añadieron a una disolución de 4-bromo-3-metilanilina (400 mg, 2,15 mmol) en tolueno (5,0 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar N'-(4-bromo-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (100 mg, 18 %).
MS (ESI) m/z = 257, 259 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 498 (N-(2-acetilamino-etil)-2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

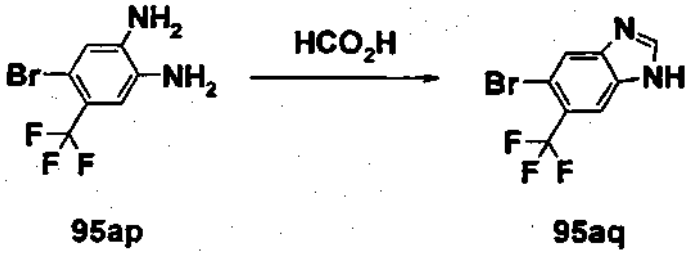
(Reacción 95-23)



N-(2-Acetylamino-etil)-2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 382, 384 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 499 (5-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazole) se sintetizó de la siguiente forma.

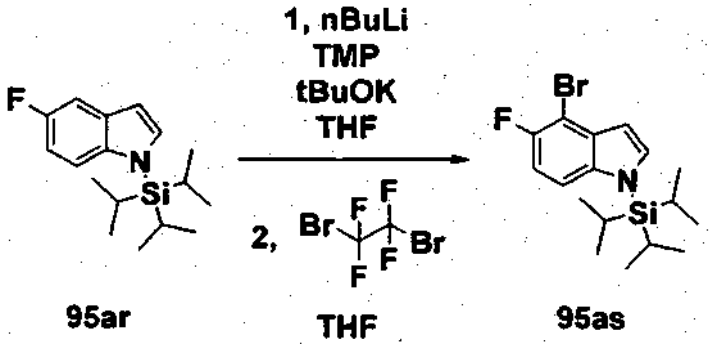
(Reacción 95-24)



4-Bromo-5-trifluorometil-benceno-1,2-diamina (200 mg, 0,785 mmol) se disolvió en ácido fórmico (3 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante seis horas. La disolución de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazole (201 mg) como un compuesto en bruto.
MS (ESI) m/z = 265 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 500 (4-bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

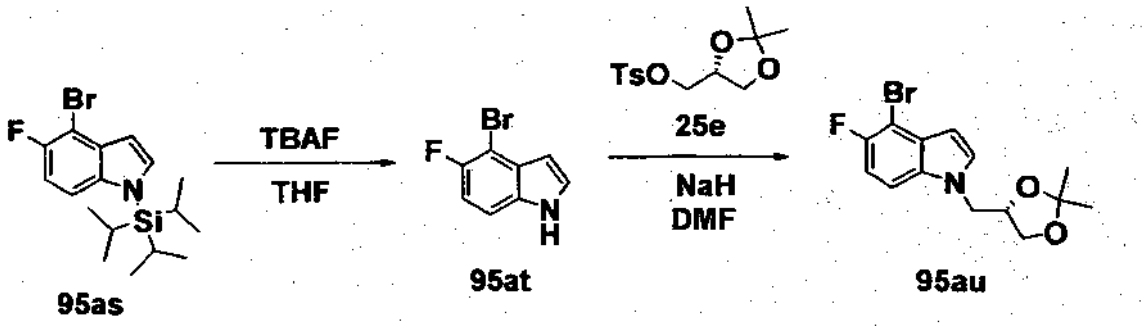
(Reacción 95-25)



Una disolución de n-butil litio (2,1 ml, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano (6,8 ml) se enfrió a -78 ºC, y se añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,57 ml, 3,39 mmol) y una disolución 1,0 M de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (3,4 ml, 3,39 mmol). Tras agitar durante 15 minutos, una disolución de 5-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol (494 mg, 1,70 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 horas. 1,2-Dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (38 ml, 0,319 mmol), y la mezcla se calentó a -40 °C durante 35 minutos y se calentó adicionalmente a 22 °C durante 12 horas. Se añadió gel de sílice (17 g) y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar una sustancia de color amarillo

pálido (380 mg) como mezcla 4-bromo-5-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol:5-fluoro-1-triisopropilsilanil-1H-indol = 1:1,1.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,37-7,33 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 9,0, 4,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,71-1,63 (3H, m), 1,14 (18H, d, J = 7,3 Hz).

(Reacción 95-26)



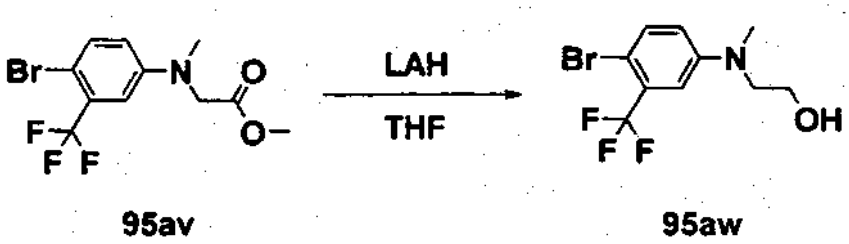
4-Bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z =328, 330 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 501 (2-[(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-27)

El éster metílico del ácido [(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 326, 328 (M+H)+.

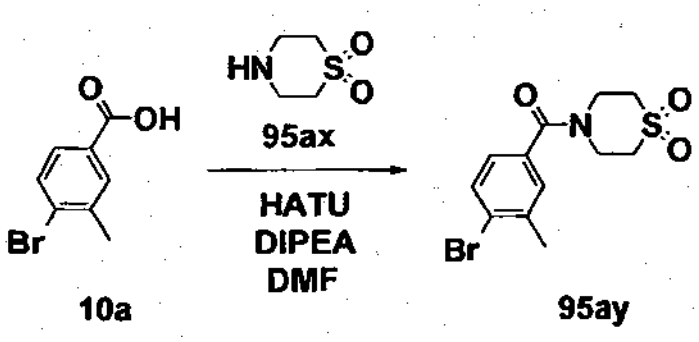
(Reacción 95-28)



Una disolución del éster metílico del ácido [(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-acético (77,6 mg, 0,238 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (372 mg, 2,58 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 14 horas mientras se calentaba gradualmente desde 0 °C a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de HCl 2 N a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar 2-[(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-metil-amino]-etanol (58,0 mg, 82 %).
MS (ESI) m/z = 298, 300 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 502 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(1,1-dioxo-1X^6-tiomorfolin-4-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

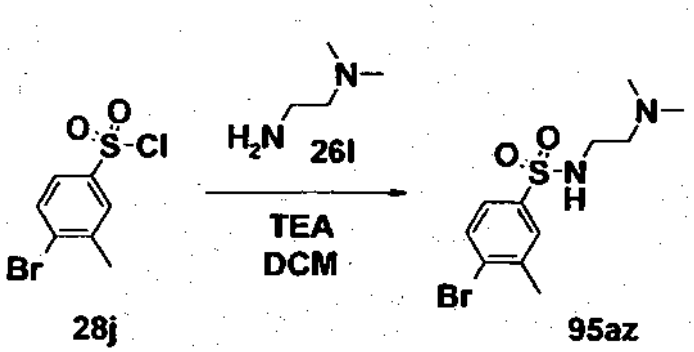
(Reacción 95-29)



(4-Bromo-3-metil-fenil)-(1,1-dioxo-1 X^6-tiomorfolin-4-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 332, 334 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 503 (4-bromo-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 95-30)

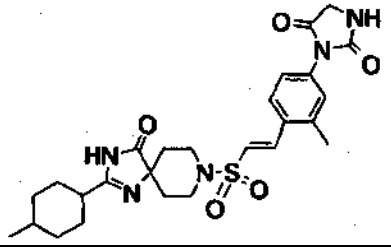


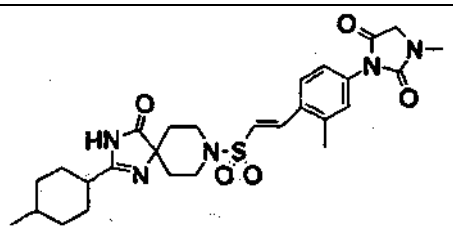
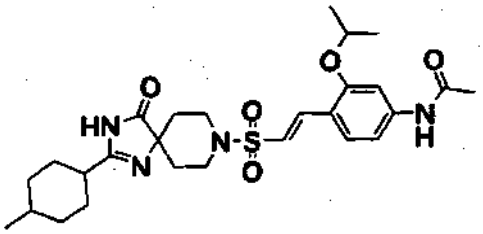
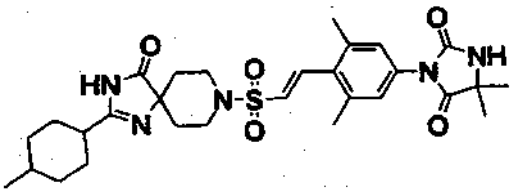
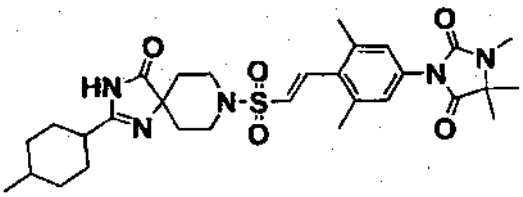
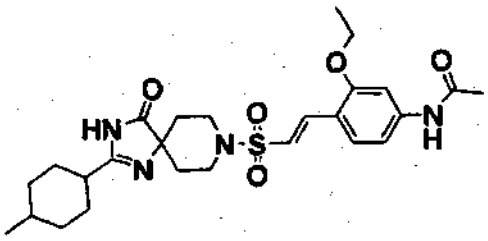
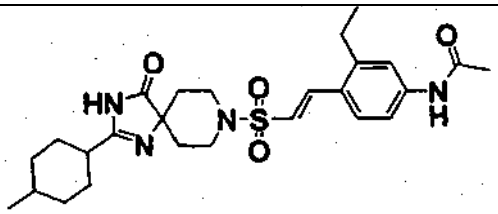
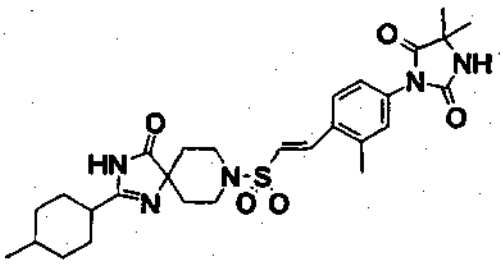
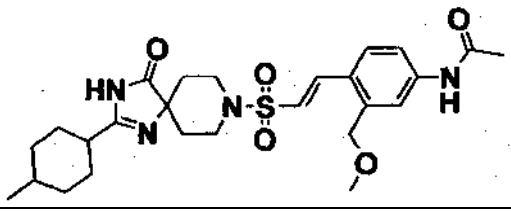
4-Bromo-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 321.323 (M+H)+.

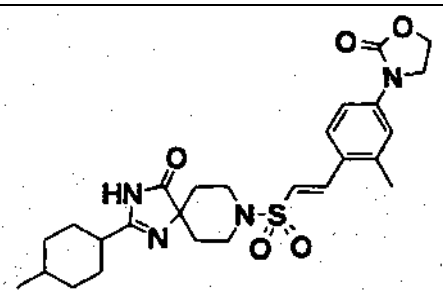
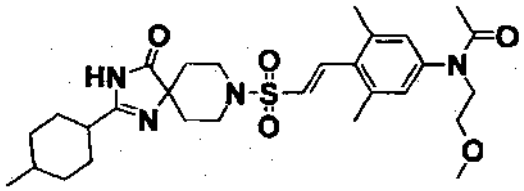
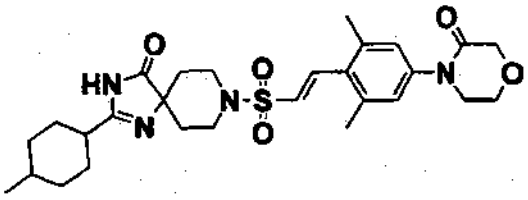
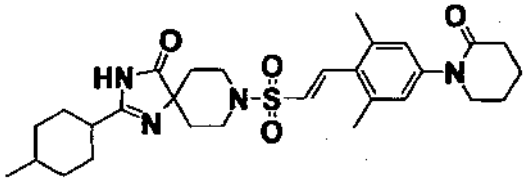
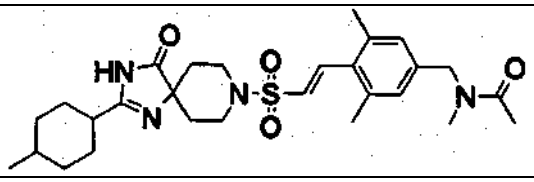
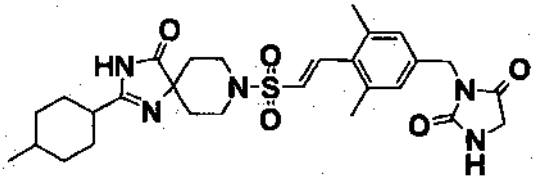
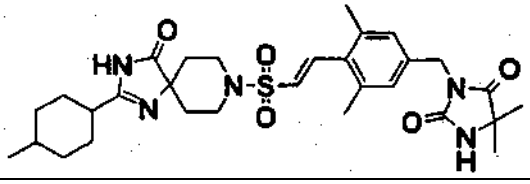
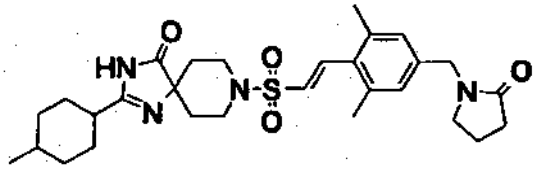
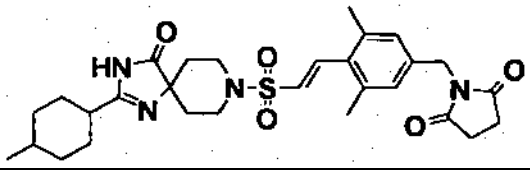
Ejemplo 96

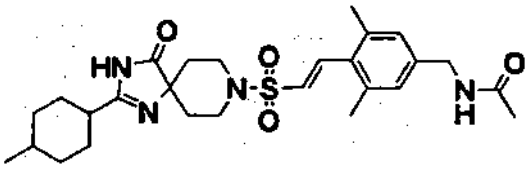
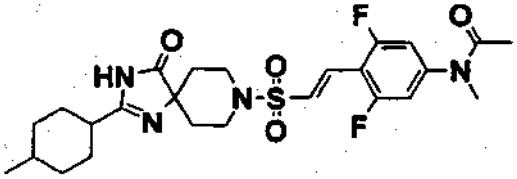
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 504 a 523)

[Tabla 71]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
504		LCMS-C-1	2,4	528 (M+H)+

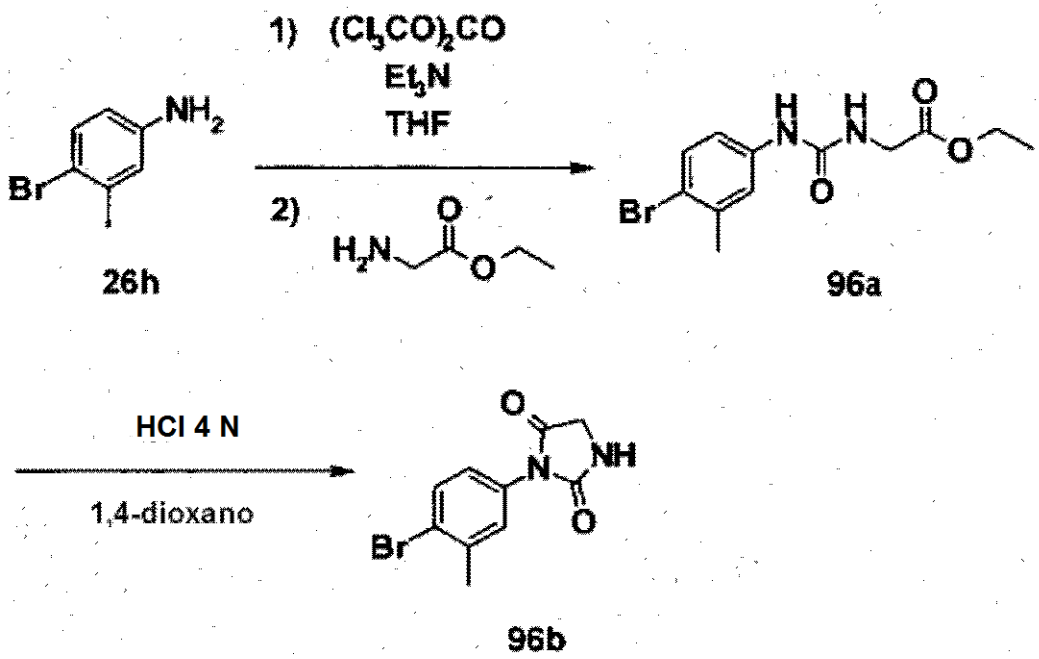
505		LCMS-C-1	2,47	542 (M+H)+
506		LCMS-D-1	1,91	531 (M+H)+
507		LCMS-D-1	1,9	570 (M+H)+
508		LCMS-D-1	1,98	584 (M+H)+
509		LCMS-D-1	1,9	517 (M+H)+
510		LCMS-D-1	1,82	501 (M+H)+
511		LCMS-F-1	0,92	556 (M+H)+
512		LCMS-D-1	1,84	517 (M+H)+

513		LCMS-C-1	2,47	515 (M+H)+
514		LCMS-D-1	2,09	559 (M+H)+
515		LCMS-D-1	1,83	543 (M+H)+
516		LCMS-D-1	2,22	541 (M+H)+
517		LCMS-D-1	2,23	529 (M+H)+
518		LCMS-D-1	2,13	556 (M+H)+
519		LCMS-D-1	2,4	584 (M+H)+
520		LCMS-D-1	2,28	541 (M+H)+
521		LCMS-D-1	2,27	555 (M+H)+

522		LCMS-D-1	2,45	515 (M+H)+
523		LCMS-D-1	2,33	523 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 504 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-1)

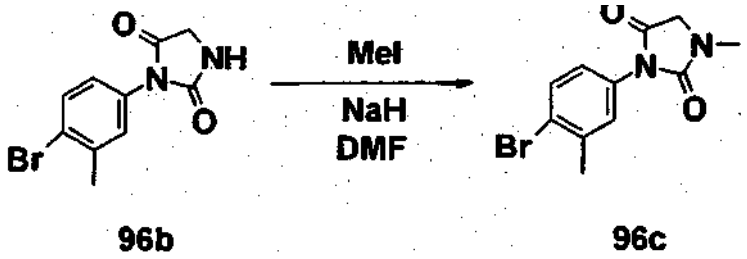


Trietilamina (20 ml, 145 mmol) y 4-bromo-3-metil-fenilamina (4,49 g, 24,14 mmol) se añadieron a una disolución de trifosgeno (1,0 ml, 8,05 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Además, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la disolución de reacción, y la mezcla se concentró a continuación a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una y disolución saturada de salmuera y después se concentró a presión reducida para dar el éster etílico del ácido [3-(4-bromo-3-metil-fenil)-ureido]-acético (5,07 g) como producto en bruto. Este producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación.

4 N HCl-dioxano (7,5 ml, 30 mmol) se añadió a una disolución del producto en bruto éster etílico del ácido [3-(4-bromo-3-metil-fenil)-ureido]-acético (5,07 g) en dioxano (60 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida, y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (2,40 g, 37 %).
MS (ESI) m/z = 269, 271 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 505 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

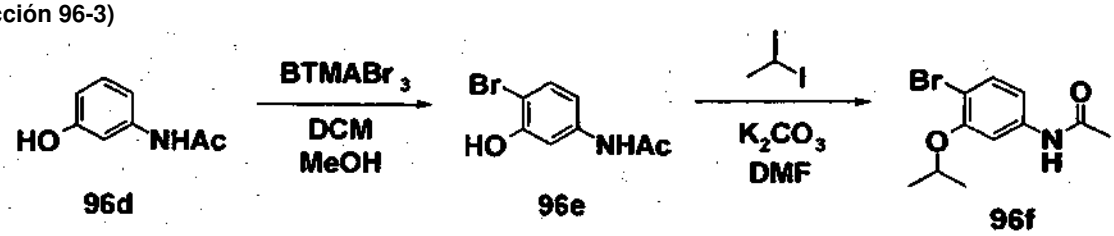
(Reacción 96-2)



(3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-dione se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 283, 285 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 506 (N-(4-bromo-3-isopropoxifenil)acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

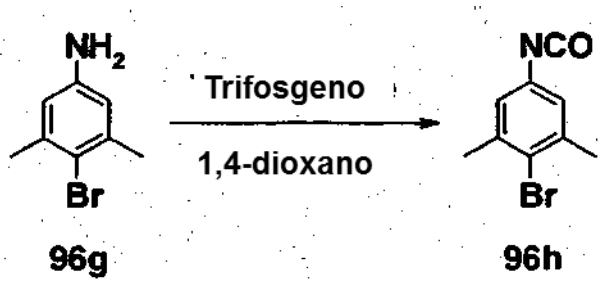
(Reacción 96-3)



N-(4-Bromo-3-isopropoxifenil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-2 y la Reacción 26-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,64 (d, 1H, J = 2,29 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,39 Hz), 7,15 (s a, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 8,39 Hz, J = 2,29 Hz), 4,57 (m, 1H, J = 6,1 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, 6H, J = 6,1 Hz).

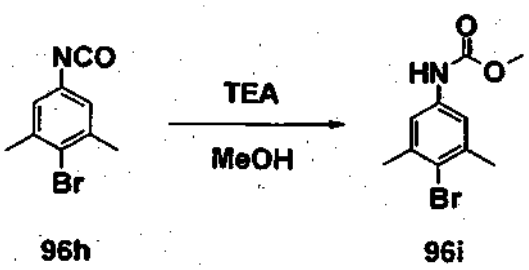
Los reactivos de bromuro de arilo utilizados en la síntesis del Compuesto 507 y el Compuesto 508 (3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona y 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona) se sintetizaron de la siguiente forma.

(Reacción 96-4)



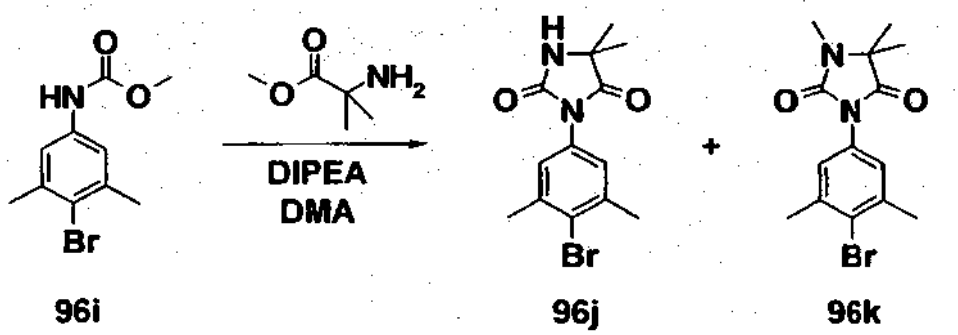
Trifosgeno (2,23 g, 7,52 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-3.5-dimetil-fenilamina (4,3 g, 21,49 mmol) en dioxano (71 ml). Tras agitar a 100 °C durante 15 horas, se añadió agua a la disolución de reacción. Tras extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una y disolución saturada de salmuera y después se concentró a presión reducida para dar para dar 2-bromo-5-isocianato-1,3-dimetilbenceno (2,0 g, 41 %).
MS (ESI) m/z = 226, 228 (M+H)+.

(Reacción 96-5)



Trietilamina (1,8 ml, 13,27 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de 2-bromo-5-isocianato-1,3-dimetil-benceno (2,0 g, 8,84 mmol) en metanol anhidro (30 ml) a 0 °C. La disolución de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente a continuación con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar (4-bromo-3,5-dimetilfenil)carbamato de metilo (1,8 g, 79 %).
MS (ESI) m/z = 258, 260 (M+H)+.

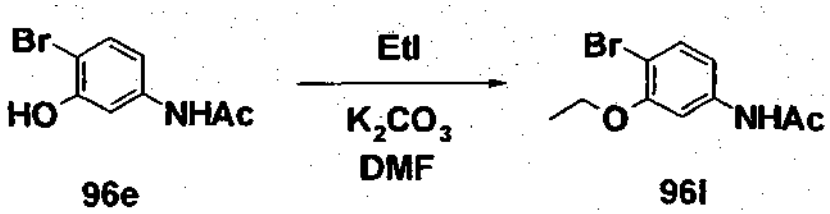
(Reacción 96-6)



Éster metílico del ácido α-aminoisobutírico (3,2 g, 20,92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,1 ml, 34,86 mmol) se añadieron a una disolución de (4-bromo-3,5-dimetilfenil)carbamato de metilo (900 mg, 3,48 mmol) en DMA anhidro (17,5 ml, 0,2 M). Tras irradiación con microondas a 170 °C durante 30 minutos, se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (304 mg, 28 %)
MS (ESI) m/z = 311,313 (M+H)+ y
3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (245 mg, 23 %).
MS (ESI) m/z = 325, 327 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 509 (N-(4-bromo-3-etoxifenil)acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

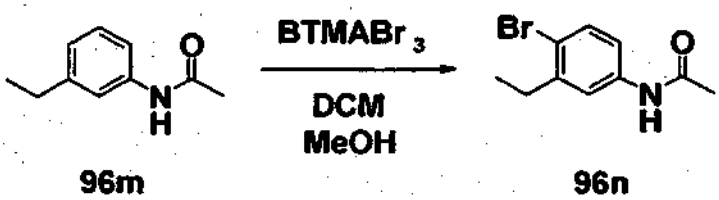
(Reacción 96-7)



N-(4-Bromo-3-etoxifenil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,48 (d, 1H, J = 2,29 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,39 Hz), 7,22 (s a, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 8,39 Hz, J = 2,29 Hz), 4,10 (c, 2H, J = 6,87 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,46 (t, 3H, J = 6,87 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 510 (N-(4-bromo-3-etilfenil)acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-8)

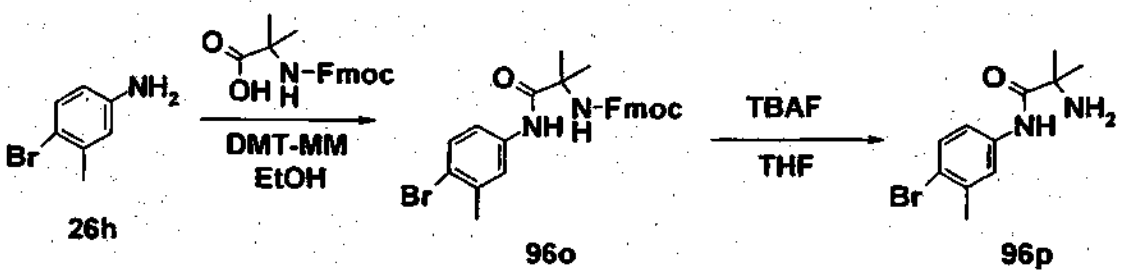


N-(4-Bromo-3-etilfenil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,44 (d, 1H, J = 8,39 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,29 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,39 Hz, J = 2,29 Hz), 7,17 (s

a, 1H), 2,72 (c, 2H, J = 7,25 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J = 7,25 Hz).

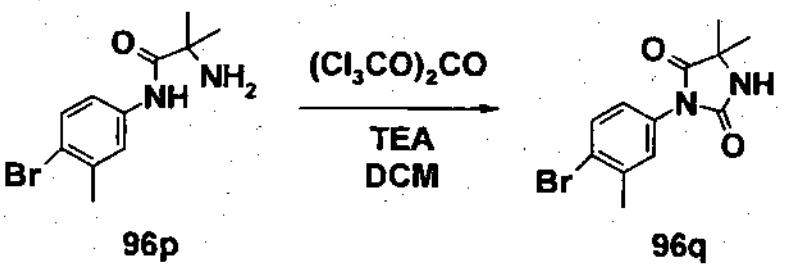
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 511 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-9)



2-Amino-N-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-metil-propionamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,46 (6H, s), 2,37 (3H, s), 7,29 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,84 (1H, br s).

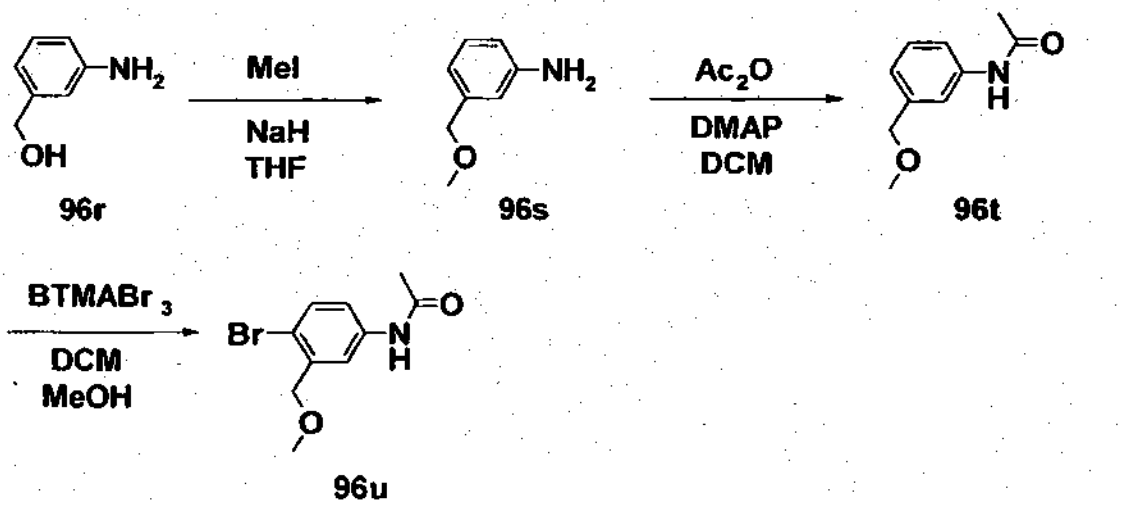
(Reacción 96-10)



Carbonato de bis(triclorometilo) (50,6 mg, 0,171 mmol) se añadió a una disolución de 2-amino-N-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-metil-propionamida (132 mg, 0,487 mmol) y trietilamina (0,204 ml, 1,46 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a 0 ℃, y la mezcla se agitó durante 21 horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con diclorometano. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-
5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (146 mg, 88 %).
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 512 (N-(4-bromo-3-metoximetil-fenil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

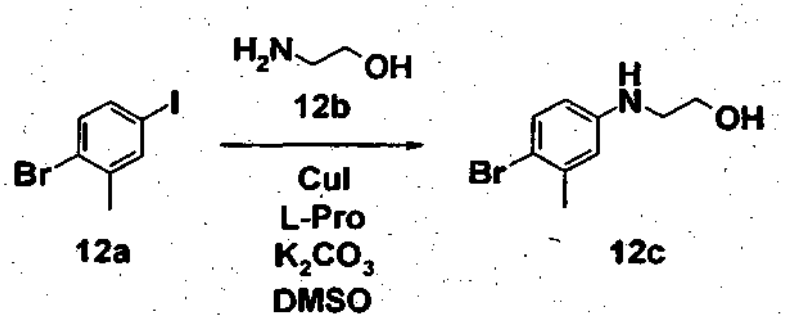
(Reacción 96-11)



N-(4-Bromo-3-metoximetil-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2, Reacción 19-2 y Reacción 26-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,12 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,70 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, 2,1 Hz), 4,42 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

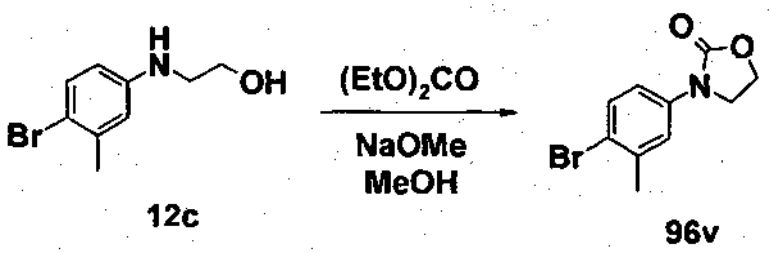
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 513 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-oxazolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-12)



2-(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 230, 232 (M+H)+.

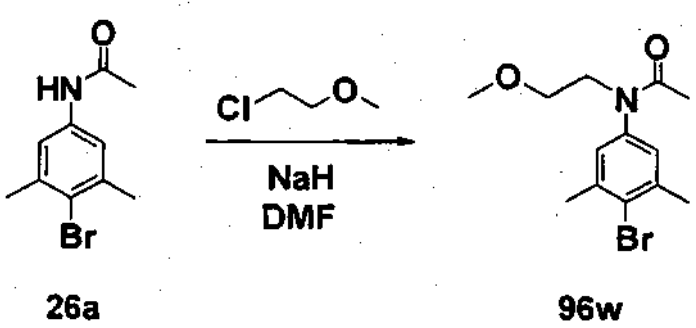
(Reacción 96-13)



Carbonato de dietilo (18 ml), y una disolución de metóxido de sodio al 28 % en metanol (1,1 ml, 5,70 mmol) se añadieron a 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-etanol (1,21 g, 5,27 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 15 horas. Además, se añadió metanol (16 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano para dar 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-oxazo-lidin-2-ona (989 mg, 73 %).
MS (ESI) m/z = 256, 258 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 514 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-14)

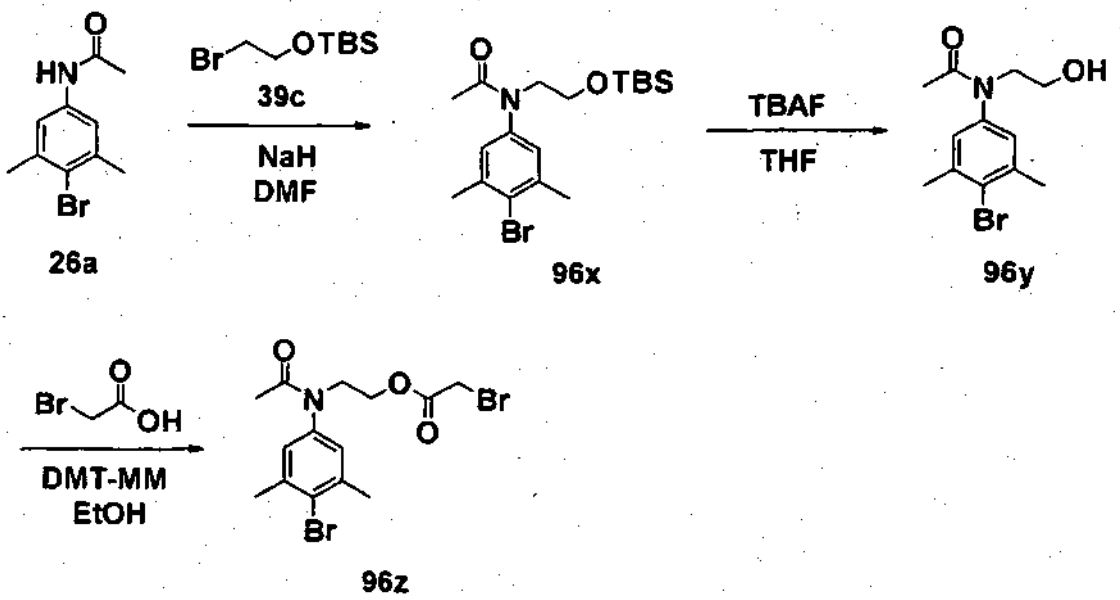


N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 300, 302 (M+H)+.

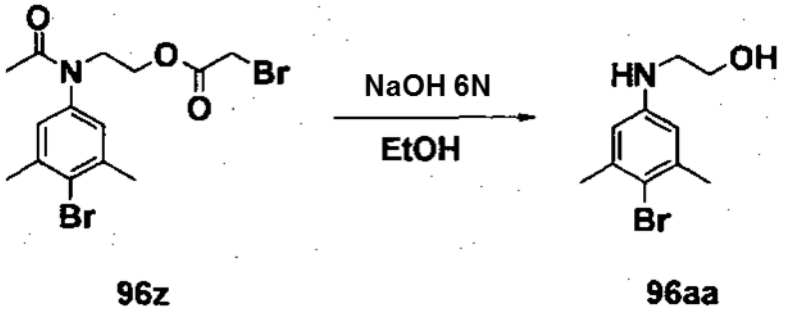
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 515 (4-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-morfolin-3-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-15)



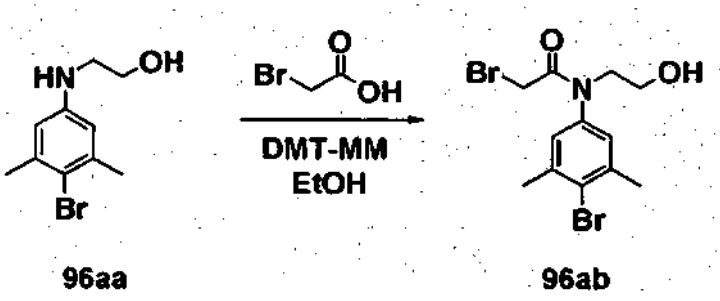
El 2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-amino]-etil éster del ácido bromoacético se sintetizó mediante operaciones similares a las de la Reacción 25-3, Reacción 39-2 y Reacción 10-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,95 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,86-3,74 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 1,89 (s, 3H).

(Reacción 96-16)



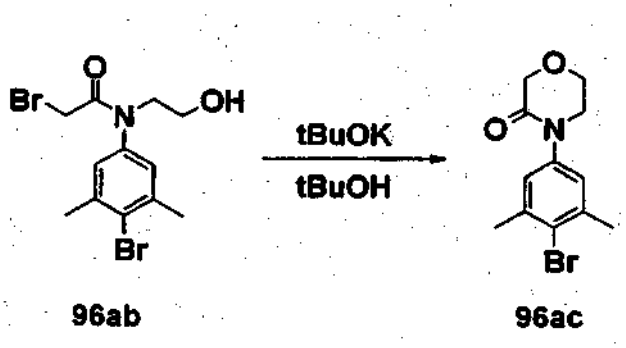
6 N NaOH (1,5 ml) se añadió a una disolución de 2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-amino]-etil éster del ácido bromoacético (302 mg, 0,74 mmol) en EtOH (6 ml). La disolución de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó a continuación con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilamino)-etanol (181 mg, 68 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,41 (s, 2H), 3,82 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 2,34 (s, 6H).

(Reacción 96-17)



2-Bromo-N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,01 (s, 2H), 3,89-3,78 (m, 6H), 2,44 (s, 6H).

(Reacción 96-18)

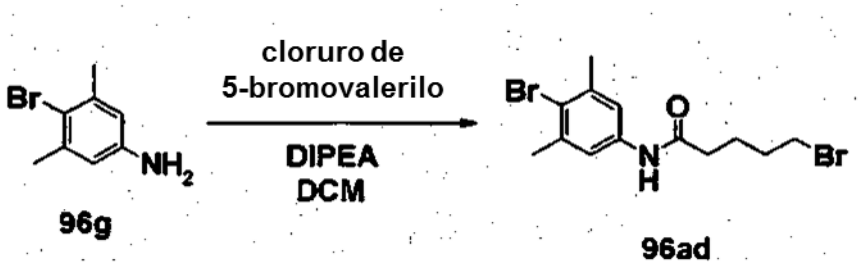


96ab 96ac

T-butóxido de potasio (53 mg, 0,44 mmol) se añadió a una disolución de 2-bromo-N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (147 mg, 0,40 mmol) en t-BuOH (2 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar para dar 4-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-morfolin-3-ona (100 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,05 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,42 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 516 (1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)piperidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

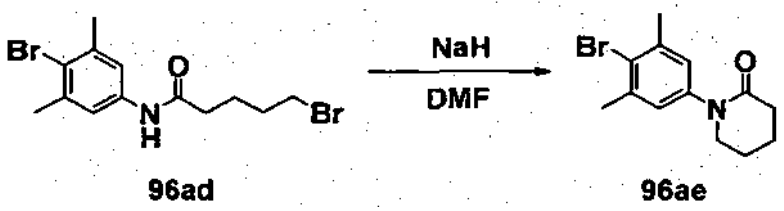
(Reacción 96-19)



96g 96ad

La (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-bromo-pentanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,25 (s, 2H), 7,19 (s a, 1H), 3,43 (t, 2H, J = 6,49 Hz), 2,37 (t, 2H, J = 6,87 Hz), 2,37 (s, 6H), 1,9 (m, 4H).

(Reacción 96-20)



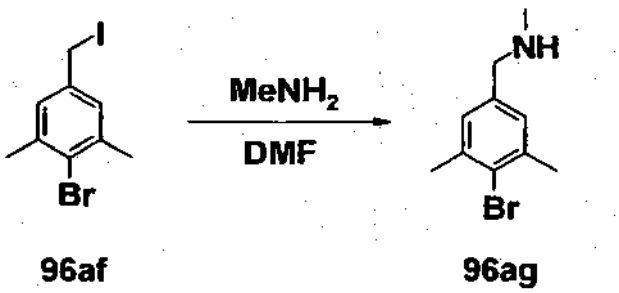
96ad 96ae

hidruro de sodio (37 mg, 0,925 mmol) se añadió a una disolución de (4-bromo-3,5-dimetil-fenil-amida 5-bromo-pentanoico (320 mg, 0,881 mmol) en DMF (8 ml) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)piperidin-2-ona (240 mg, 97 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,97 (s, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 6,87 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,87 Hz), 2,40 (s, 6H), 1,93 (m, 4H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 517

(N-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

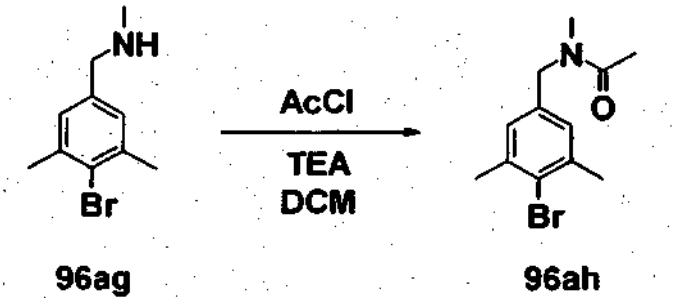
(Reacción 96-21)



96af 96ag

Metilamina (12,3 ml, 24,60 mmol, 2,0 M disolución in metanol) se añadió gota a gota a una disolución de 2-bromo-5-yodometil-1,3-dimetil-benceno (400 mg, 1,23 mmol) en DMF anhidro (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera,
y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-N-metilmetanamina (280 mg, 100 %).
MS (ESI) m/z = 228, 230 (M+H)+.

(Reacción 96-22)

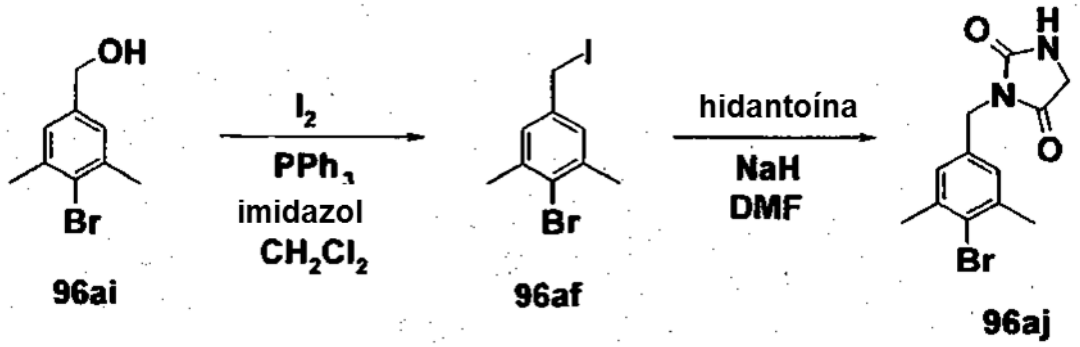


96ag 96ah

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 518 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-23)

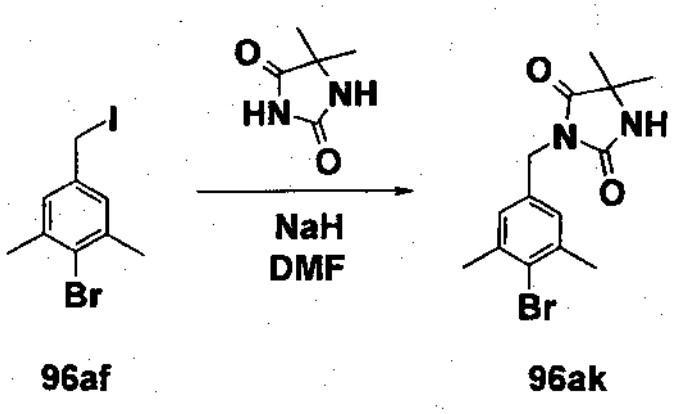


96ai 96af 96aj

3-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 52-1 (usando yodo como reactivo) y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,10 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 1,14 Hz), 2,38 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 519 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-24)

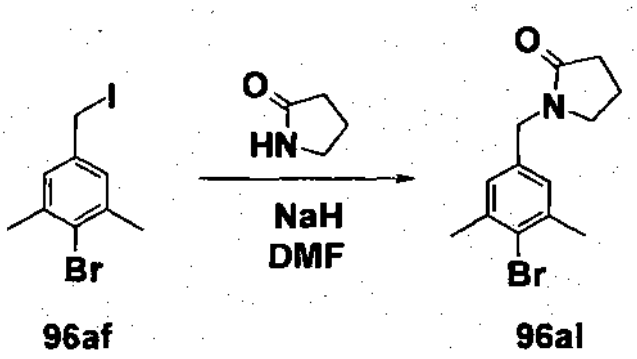


96af 96ak

3-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-dione se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 325, 327 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 520 (1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-25)

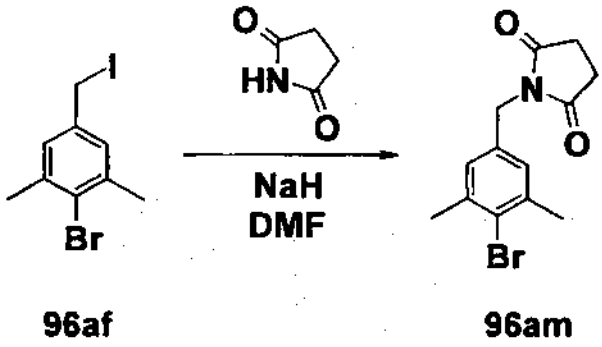


96af 96al

1-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,94 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 2,44 (t, 2H, J = 8,01 Hz), 2,38 (s, 6H), 2,04-1,93 (m, 2H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 521 (1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-pirrolidina-2,5-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-26)

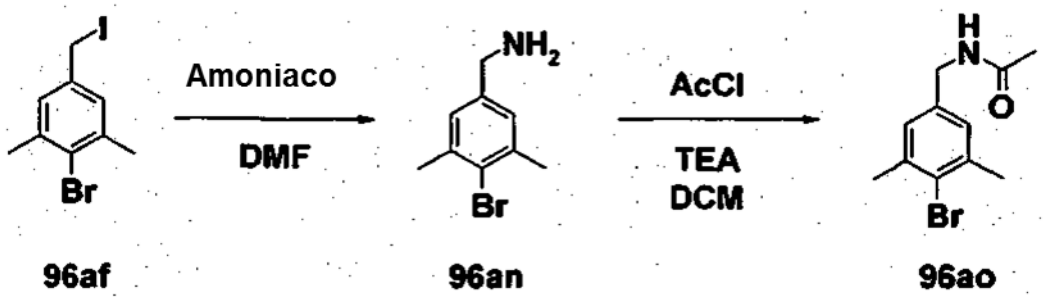


96af 96am

1-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-pirrolidina-2,5-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,09 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,37 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 522 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-27)

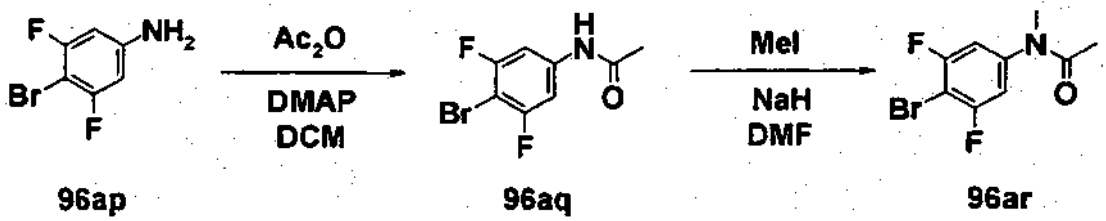


96af 96an 96ao

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-bencil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 96-21 y la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 256, 258 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 523 (N-(4-bromo-3,5-difluoro-fenil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 96-28)



96ap 96aq 96ar

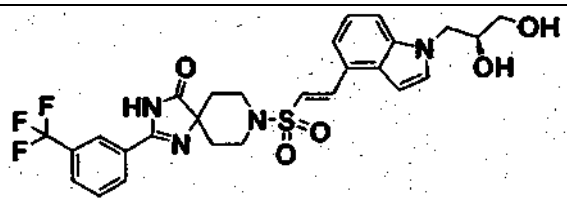
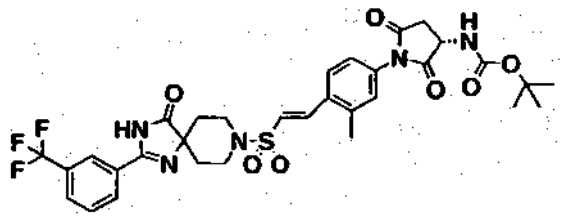
N-(4-Bromo-3,5-difluoro-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 19-2 y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 264, 266 (M+H)+.

Ejemplo 97

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

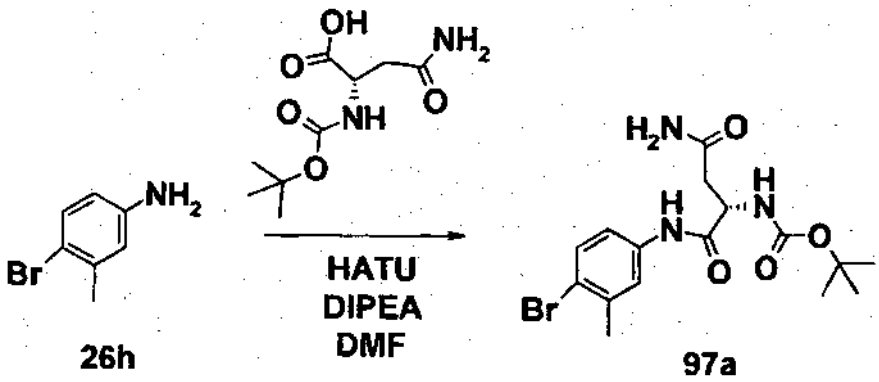
(Compuestos 524 a 525)

[Tabla 72]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
524		LCMS-B-1	2,03	577 (M+H)+
525		LCMS-F-1	0,98	690 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 525 (éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-2-carbamoil-etil]-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 97-1)



26h 97a

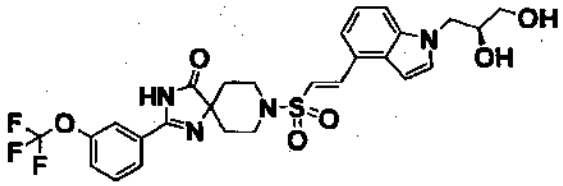
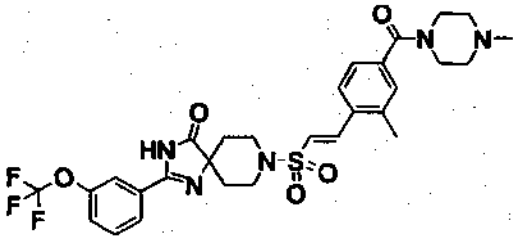
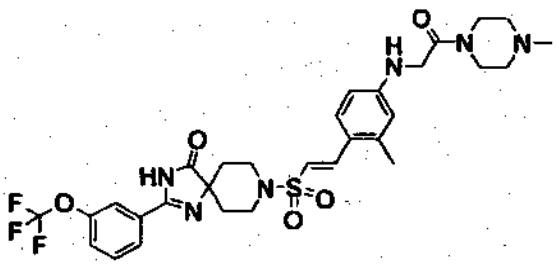
Él éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-2-carbamoil-etil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 400 (M+H)+.

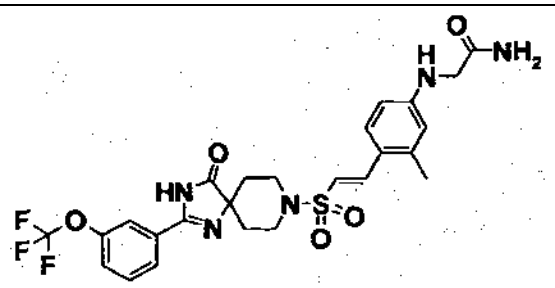
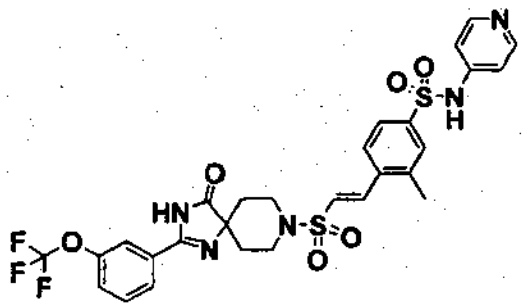
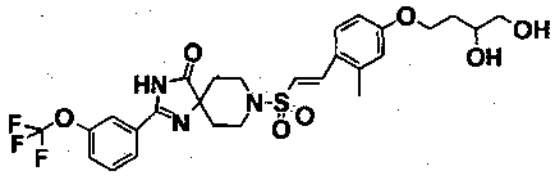
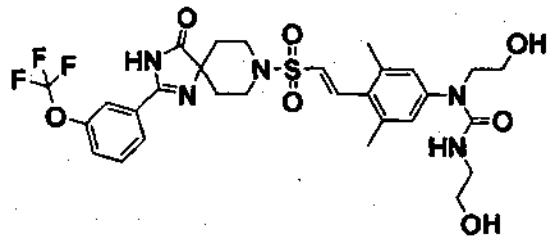
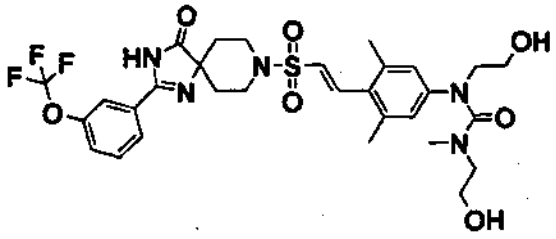
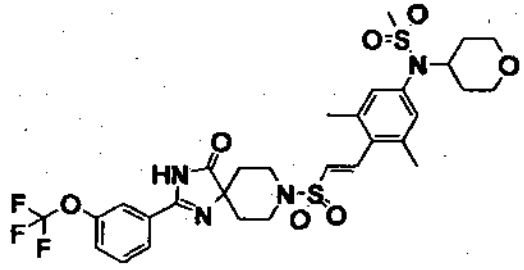
Ejemplo 98

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 526 a 534)

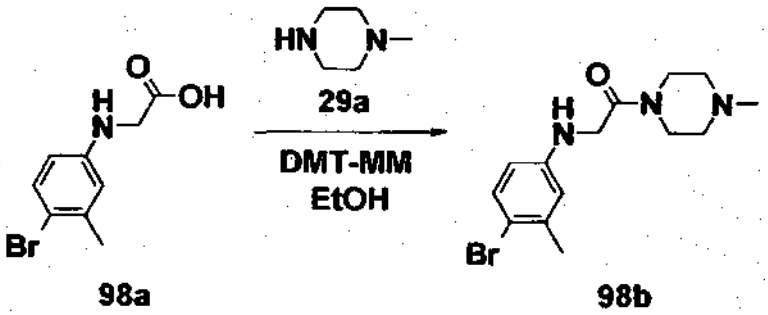
[Tabla 73]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
526		LCMS-B-1	2,5	593 (M+H)+
527		LCMS-C-1	2,6	620 (M+H)+
528		LCMS-C-1	2,65	649 (M+H)+

529		LCMS-C-1	2,45	566 (M+H)+
530		LCMS-C-1	2,38	650 (M+H)+
531		LCMS-C-1	2,63	598 (M+H)+
532		LCMS-D-1	2,16	654 (M+H)+
533		LCMS-D-1	2,35	668 (M+H)+
534		LCMS-D-1	3,1	685 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 528 (2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona) se sintetizó de la siguiente forma.

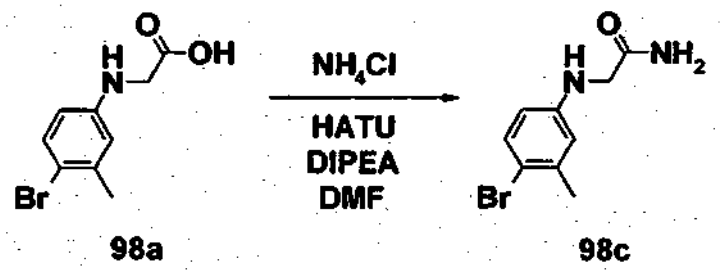
(Reacción 98-1)



2-(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 326 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 529 (2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

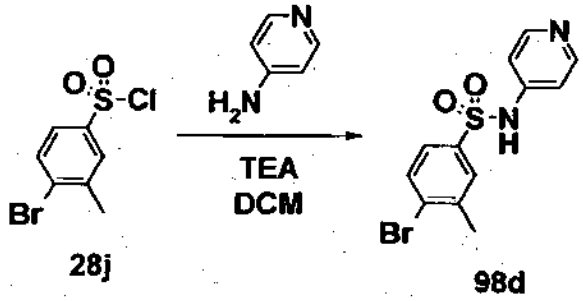
(Reacción 98-2)



2-(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 243 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 530 (4-bromo-3-metil-N-piridin-4-il-benze-nesulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

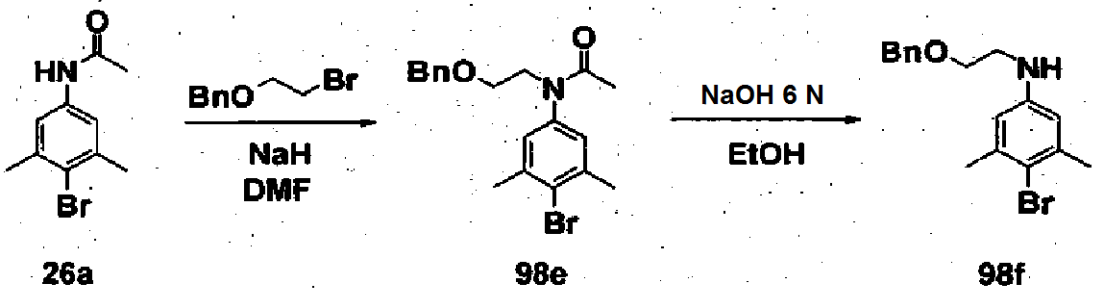
(Reacción 98-3)



4-Bromo-3-metil-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 327 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 532 (1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1,3-bis(2-hidroxietil)urea) se sintetizó de la siguiente forma.

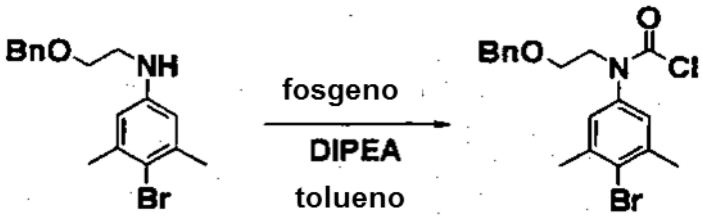
(Reacción 98-4)



26a 98e 98f

N-(2-(benciloxi)etil)-4-bromo-3,5-dimetilaniline se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 96-16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,32 (s, 6H), 3,27 (t, J = 5,39 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 3,95 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H).

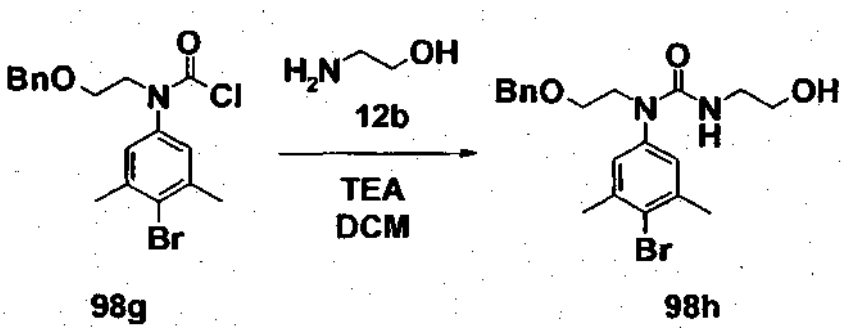
(Reacción 98-5)



98f 98g

Fosgeno (3,5 ml, 6,64 mmol, disolución al 20 % en tolueno) y N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,64 mmol) se añadieron a una disolución de N-(2-(benciloxi)etil)-4-bromo-3,5-dimetilanilina (740 mg, 2,21 mmol) en tolueno anhidro (11 ml) a 0 ºC. La disolución de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el cloruro de ácido N-(2-(benciloxi)etil)-N-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)carbámico (860 mg, 98 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ 2,36 (s, 6H), 3,67 (t, J = 5,42 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 4,95 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,27-7,38 (m, 5H).

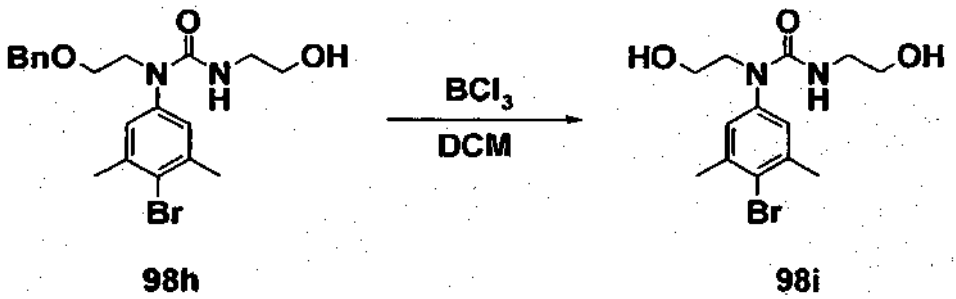
(Reacción 98-6)



98g 98h

1-(2-(benciloxi)etil)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3-(2-hidroxietil)urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 421.423 (M+H)+.

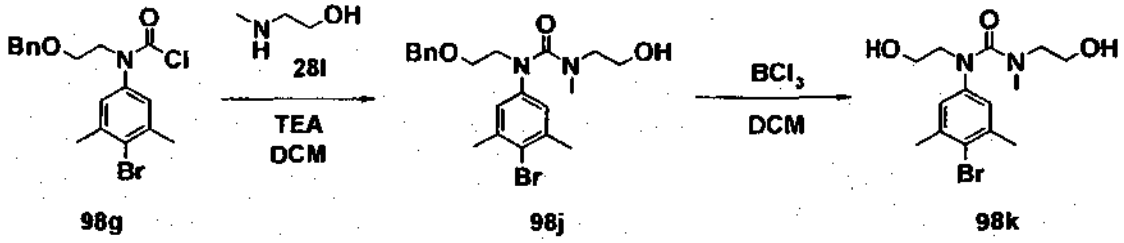
(Reacción 98-7)



Tricloruro de boro (0,93 ml, 0,93 mmol, disolución 1,0 M en diclorometano) se añadió a una disolución de 1-(2-(benciloxi)etil)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-3-(2-hidroxietil)urea (98 mg, 0,23 mmol) en diclorometano anhidro (4,6 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-
1,3-bis(2-hidroxietil)urea (64 mg, 83 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,43 (s, 6H), 2,94 (t, J = 5,11 Hz, 1H), 3,33 (c, J = 5,23 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,78 Hz, 1H), 3,66 (c, J = 4,91 Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 4H), 4,73 (s a, 1H), 7,01 (s, 2H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 533 (1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea) se sintetizó de la siguiente forma.

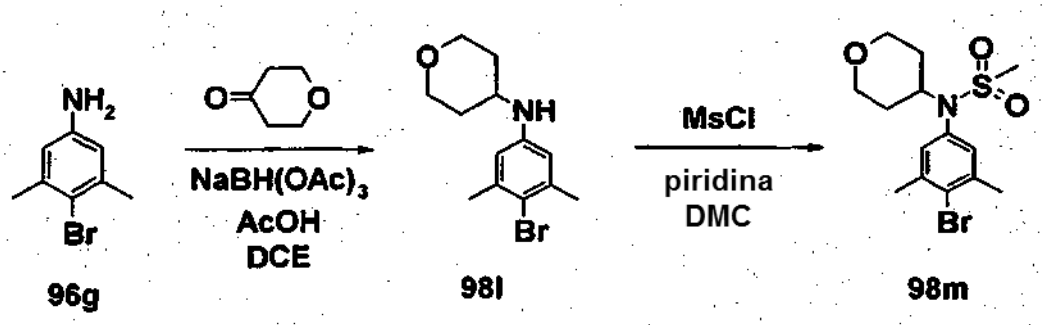
(Reacción 98-8)



1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 y la Reacción 98-7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 345, 347 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 534 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(tet-rahidro-pyran-4-il)-metanosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 98-9)



N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(tetrahidro-pyran-4-il)-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 y la Reacción 6-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 362, 364 (M+H)+.

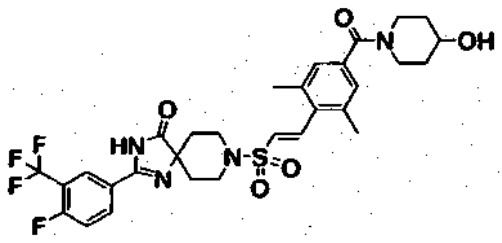
Ejemplo 99

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 25-2

usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 535)

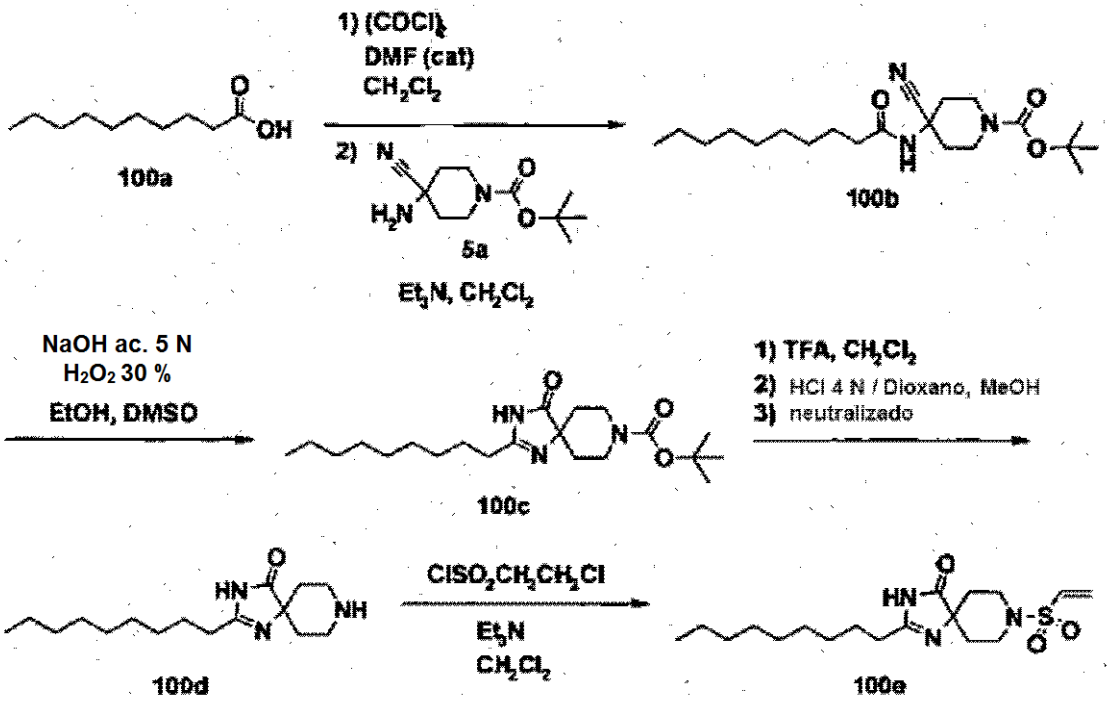
[Tabla 74]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
535		LCMS-C-1	2,52	637 (M+H)+

Ejemplo 100

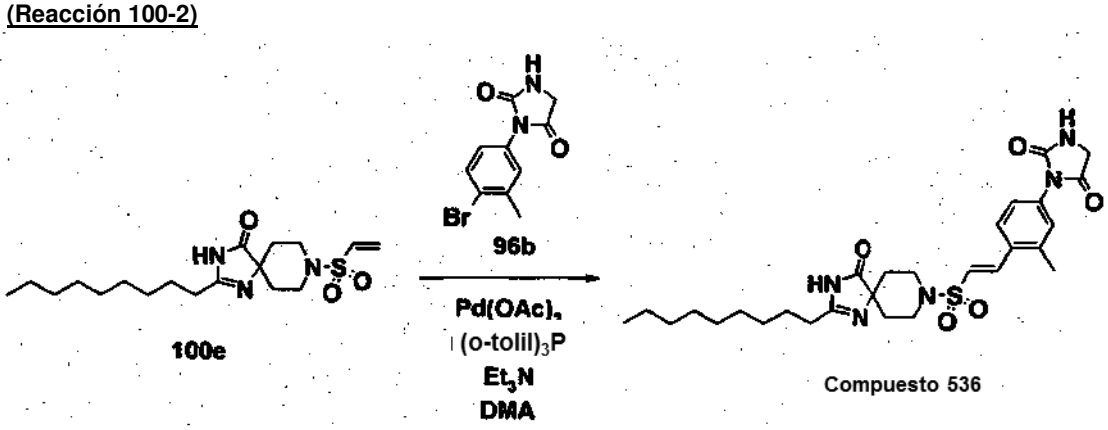
3-{3-Metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona
(Compuesto 536)

(Reacción 100-1)



8-etenosulfonil-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-20, Reacción 1-4, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y la Reacción 25-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 370 (M+H)+.

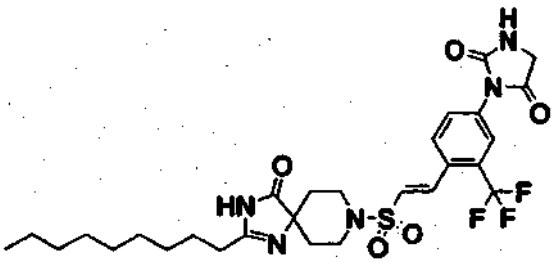
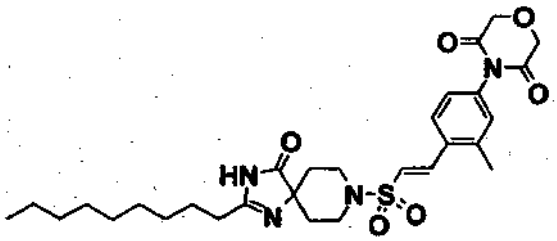
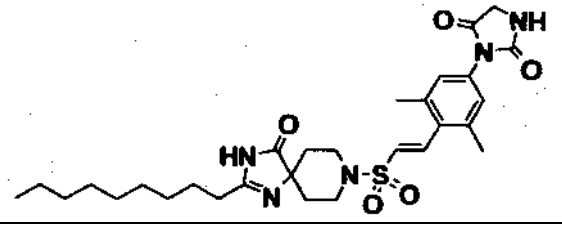
(Reacción 100-2)



3-{3-Metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 558 (M+H)+.

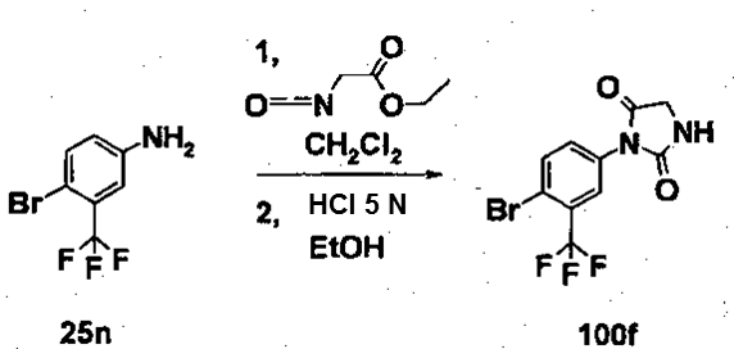
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 100-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 537 al Compuesto 539)

[Tabla 75]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
537		LCMS-A-1	2,63	612 (M+H)+
538		LCMS-A-1	2,6	573 (M+H)+
539		LCMS-A-1	2,43	572 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 537 (3-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-imi-dazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

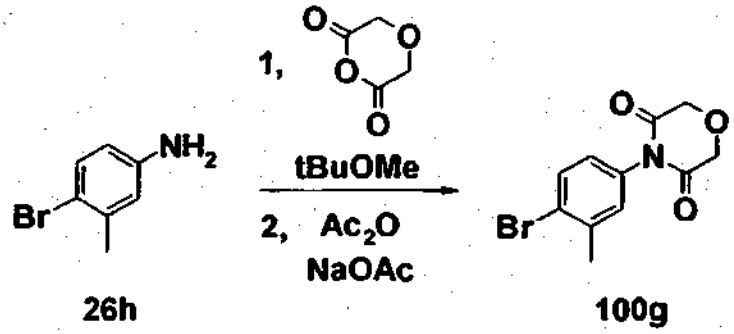
(Reacción 100-3)



3-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 84-1 y la Reacción 96-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 321 (M-H)-.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 538 (4-(4-bromo-3-metil-fenil)-morfolina-3,5-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

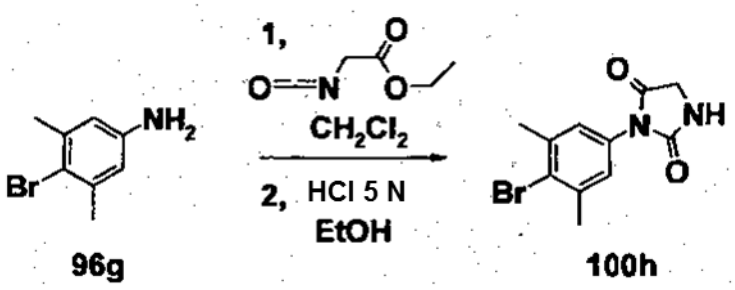
(Reacción 100-4)



[1,4]Dioxano-2,6-diona (312 mg, 2,69 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-3-metil-fenilamina (500 mg, 2,69 mmol) en tBuOMe (7,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió anhídrido acético (4,0 ml, 42,3 mmol) y acetato de sodio (35 mg, 0,427 mmol) se añadieron al residuo resultante, y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante tres horas. Se añadió agua a la disolución de reacción, y la recogida por filtración y la trituración con agua proporcionó 4-(4-bromo-3-metil-fenil)-morfolina-3,5-diona (577 mg, 73 %).
MS (ESI) m/z = 284, 286 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 539 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-imidazo-lidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 100-5)

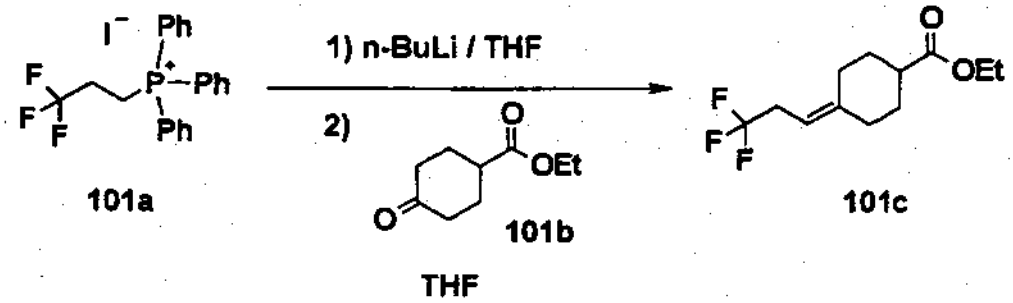


3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidine-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 84-1 y Reacción 96-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 283, 285 (M+H)+.

Ejemplo 101

5,5-Dimetil-3-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 540)

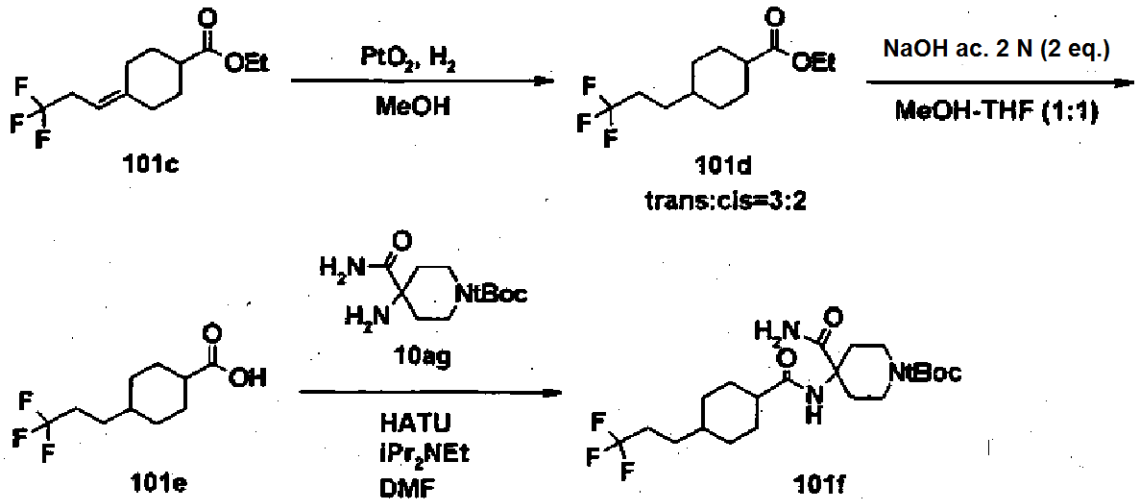
(Reacción 101-1)



n-Butil litio (disolución 1,6 M en hexano, 26 ml 41,6 mmol) se añadió a una disolución de yoduro de trifenil-(3,3,3-trifluoro-propil)-fosfonio (20,25 g, 41,64 mmol) en THF (141 ml) a -78 °C durante 13 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución de éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (6,56 g, 38,54 mmol) en THF (22 ml) se añadió a la disolución de reacción a -78 °C durante 17 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió una disolución acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 4-(3,3,3-trifluoro-propilideno)-ciclohexanocarboxilato de etilo (9,25 g, 96 %). /

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57 (2H, m), 1,90 (1H, m), 2,01 (2H, m), 2,11 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,49 (2H, m), 2,80 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,15 (1H, t, J = 7,6 Hz).

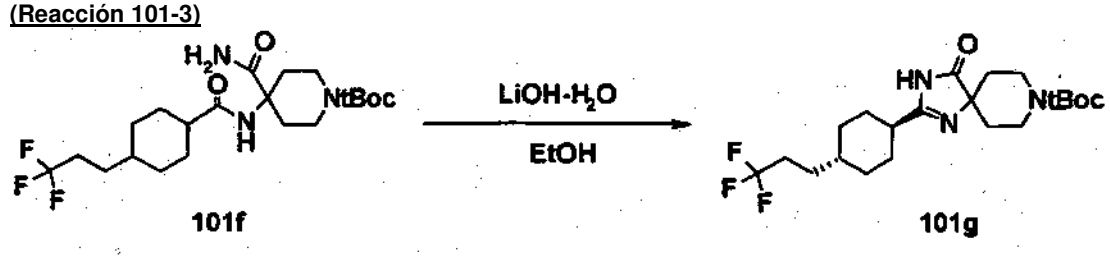
(Reacción 101-2)



El éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-{[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexanecarbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 (usando PtO_2 como catalizador), Reacción 95-18 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (2H, m), 1,25-1,70 (9H, m), 1,45 (9H, s), 1,88 (4H, m), 2,10 (3H, m), 3,08 (2H, m), 3,81 (2H, m), 5,30 (1H, br), 5,40 (1H, s), 7,15 (1H, br).

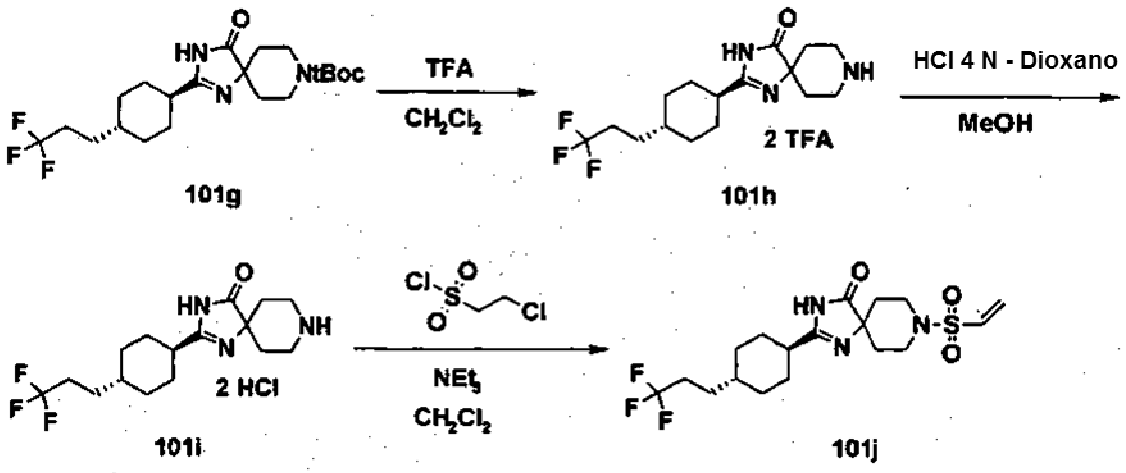
(Reacción 101-3)



$LiOH.H_2O$ (1,55 g, 36,9 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-{[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohex-anecarbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico (5,53 g, 12,3 mmol) en etanol (123 ml). y la mezcla se agitó a 85 °C durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución

acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante reprecipitación con hexano -acetato de etilo = 3:1 para dar el éster terc-butílico del ácido 4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (4,88 g, 92 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (2H, m), 1,25-1,60 (7H, m), 1,45 (9H, s), 1,81 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,36 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,90 (2H, m), 8,10 (1H, br).

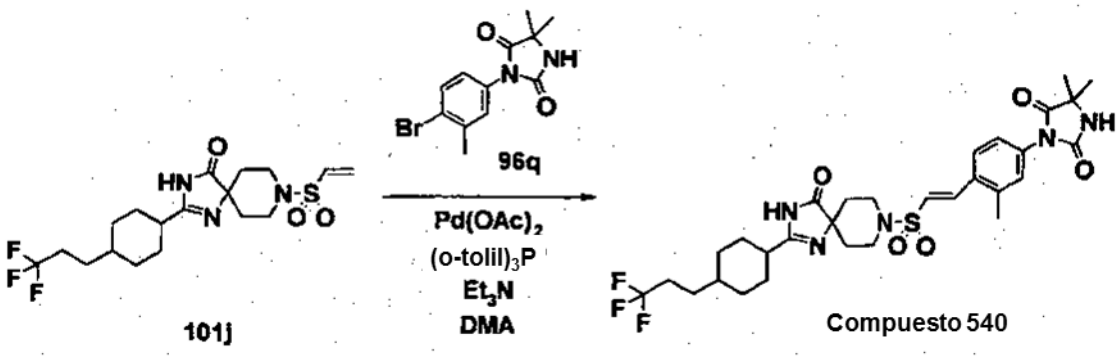
(Reacción 101-4)



8-Etenosulfonil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (2H, m), 1,25-1,70 (7H, m), 1,89 (2H, m), 2,00 (4H, m), 2,11 (2H, m), 2,39 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,67 (2H, m), 6,03 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,26 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,03 (1H, dd, J = 16,0 y 10,0 Hz), 8,50 (1H, br).

(Reacción 101-5)



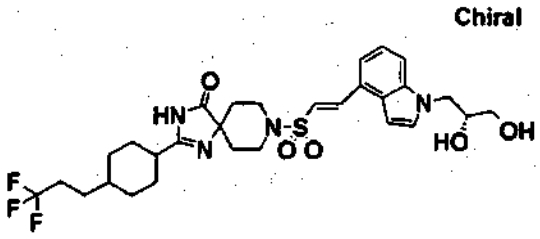
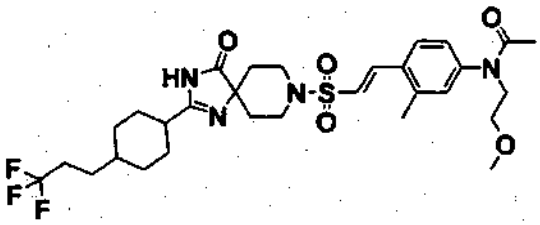
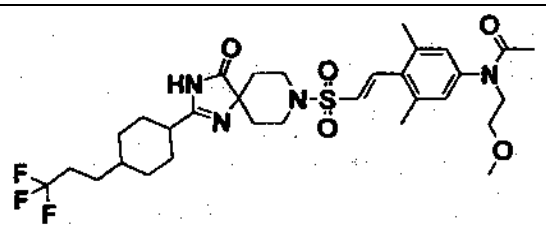
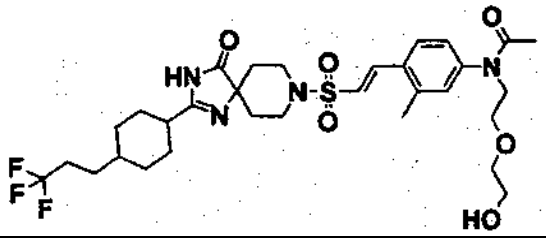
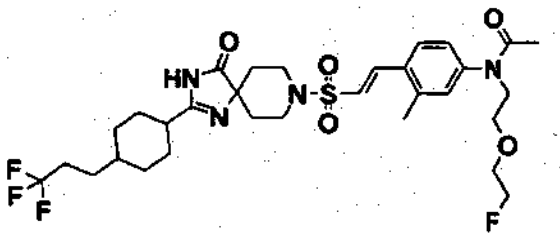
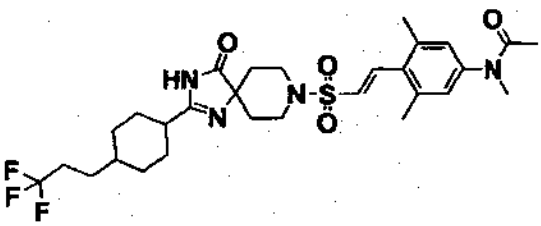
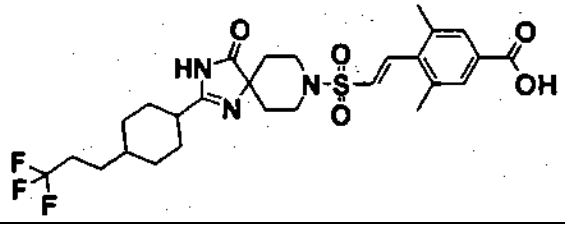
5,5-Dimetil-3-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

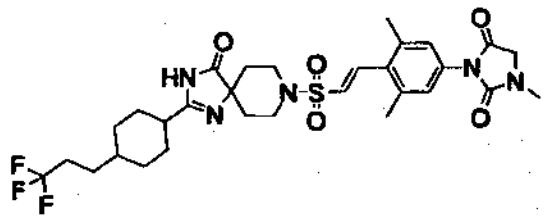
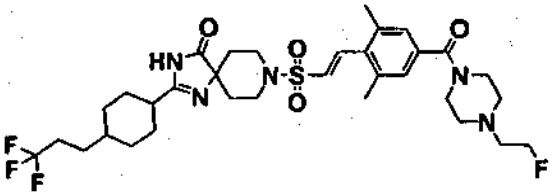
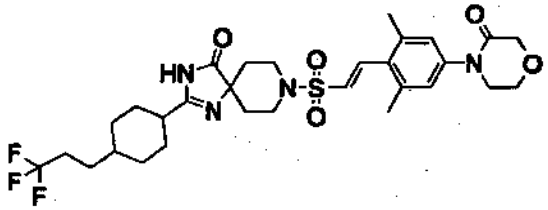
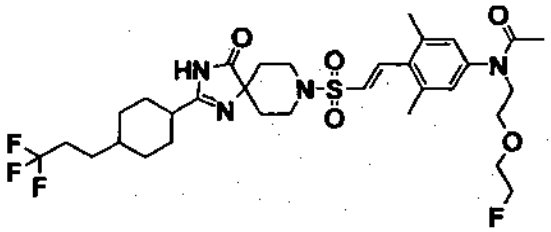
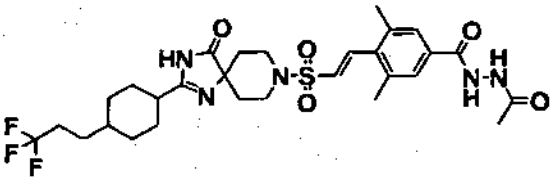
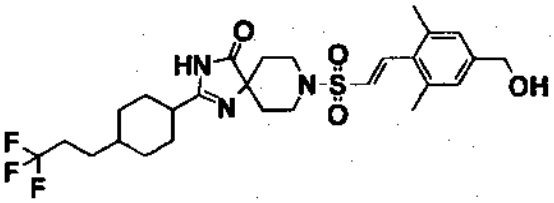
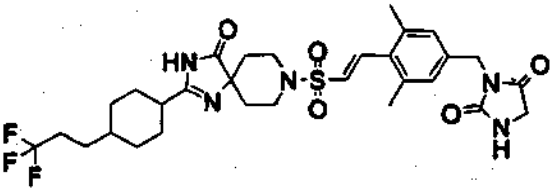
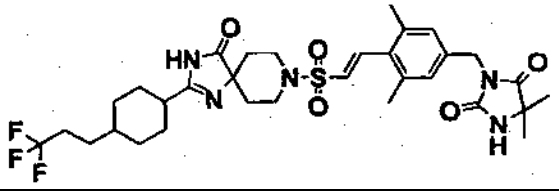
MS (ESI) m/z = 638 (M+H)+.

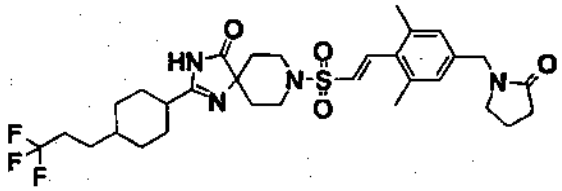
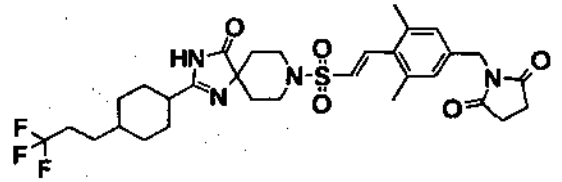
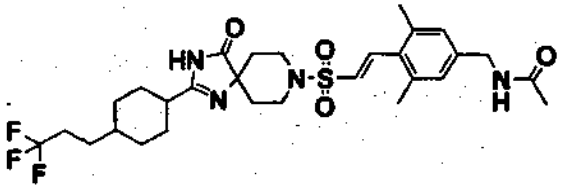
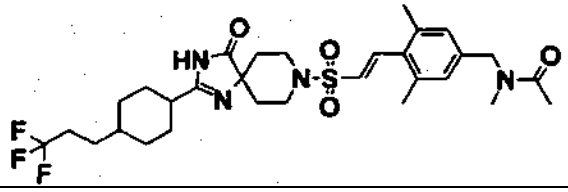
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 101 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 541 al Compuesto 559)

[Tabla 76]

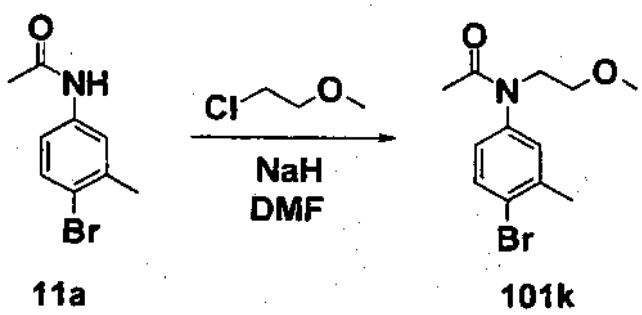
Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
541		LCMS-F-1	0,94	611 (M+H)+
542		LCMS-D-1	2,30	627 (M+H)+
543		LCMS-D-1	2,42	641 (M+H)+
544		LCMS-D-1	2,11	657 (M+H)+
545		LCMS-D-1	2,30	659 (M+H)+
546		LCMS-D-1	1,56	597 (M+H)+
547		LCMS-D-1	2,45	570 (M+H)+

548		LCMS-D-1	2,13	638 (M+H)+
549		LCMS-D-1	1,63	684 (M+H)+
550		LCMS-D-1	2,23	625 (M+H)+
551		LCMS-D-1	2,55	673 (M+H)+
552		LCMS-D-1	2,02	626 (M+H)+
553		LCMS-D-1	2,40	556 (M+H)+
554		LCMS-D-1	2,45	638 (M+H)+
555		LCMS-D-1	2,67	666 (M+H)+

556		LCMS-D-1	2,58	623 (M+H)+
557		LCMS-D-1	2,42	637 (M+H)+
558		LCMS-D-1	2,78	597 (M+H)+
559		LCMS-D-1	2,45	611 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 542 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 101-6)



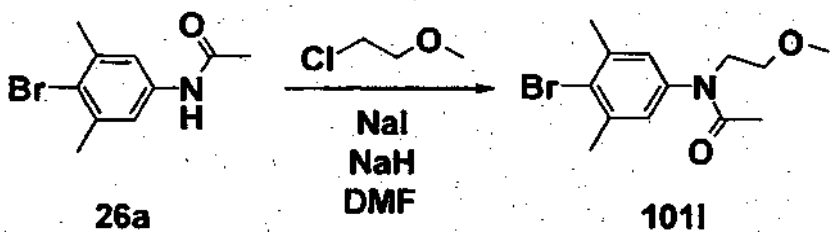
11a 101k

(N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 543 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 101-7)



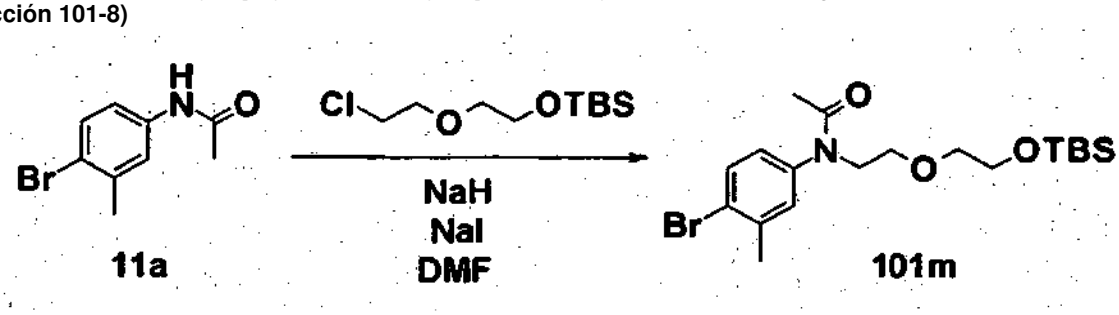
26a 101l

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,93 (s, 2H), 3,82 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,49 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,30 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,85 (s, 3H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 544 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

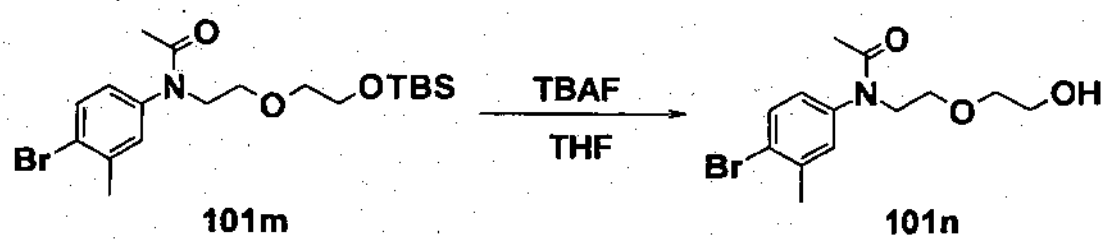
(Reacción 101-8)



Hidruro de sodio (60 % en suspensión en aceite, 100 mg, 2,63 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-3-metilfenilacetamida (500 mg, 2,19 mmol), terc-butil-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-dimetil-silano (exceso) y yoduro de sodio (324 mg, 2,19 mmol) en dimetilformamida (20 ml). La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 17 horas. La disolución de reacción se enfrió y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-{2-[2-(tert-butildimetil-silaniloxi)-etoxi]-etil}-acetamida (555 mg, 65 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,73-3,89 (m, 2H), 6,76-7,00 (m, 1H), 6,98-7,16 (m, 1H), 7,38-7,63 (m, 1H).

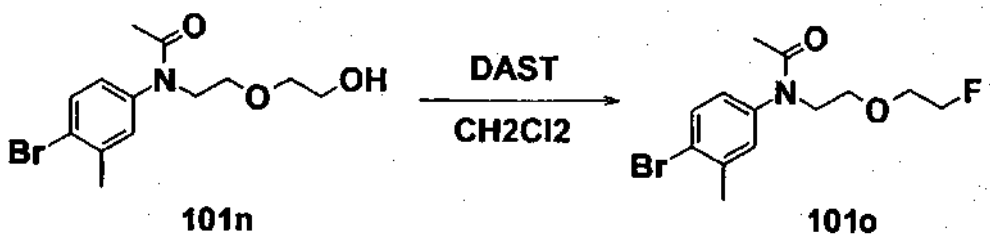
(Reacción 101-9)



N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 316, 318 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 545 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

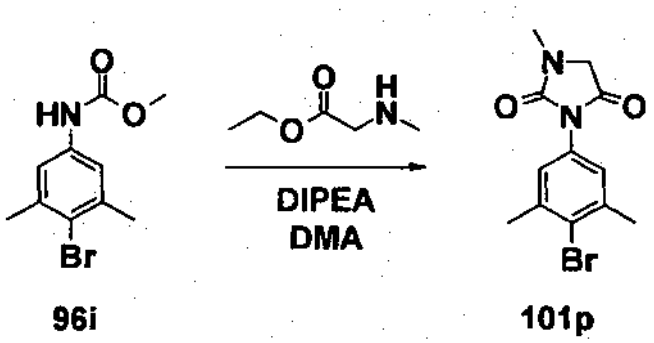
(Reacción 101-10)



N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-15 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 318, 320 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 548 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

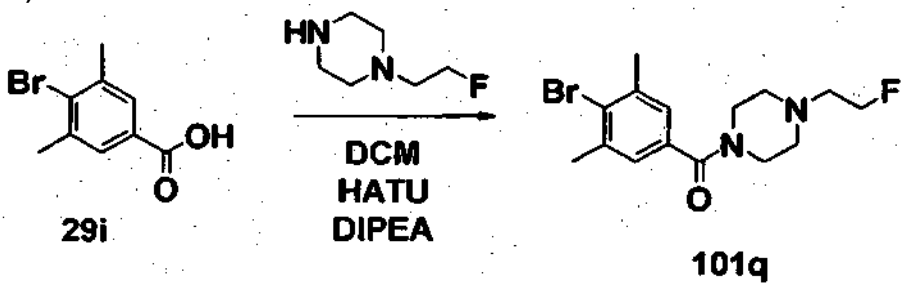
(Reacción 101-11)



3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 96-6 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 549 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[4-(2-fluor-oetil)-piperazin-1-il]-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

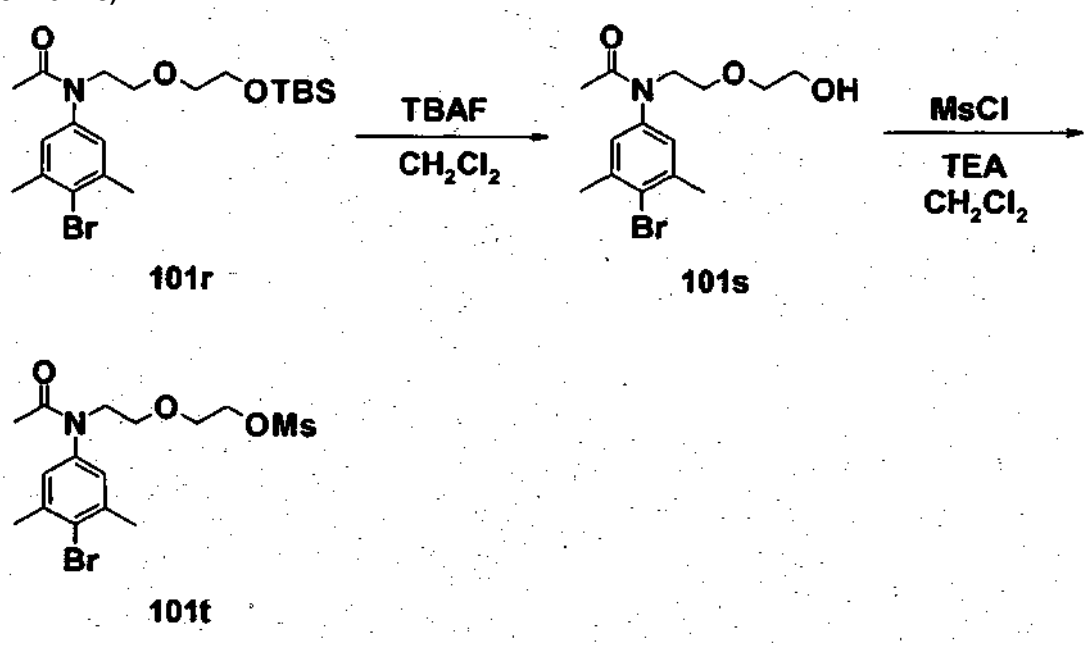
(Reacción 101-12)



(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,10 (s, 2H), 4,66 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 4,51 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 3,79 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 2,70 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 2,56 (s a, 4H), 2,43 (s, 6H).

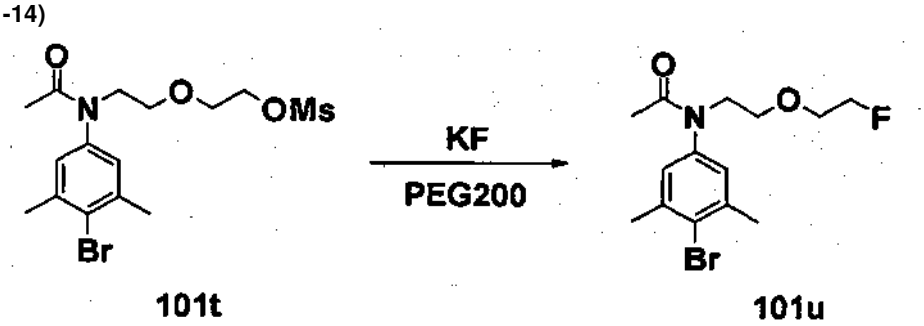
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 551 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 101-13)



El metanosulfonato de 2-[2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)amino]etoxi]etilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 y la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 408, 410 (M+H)+.

(Reacción 101-14)

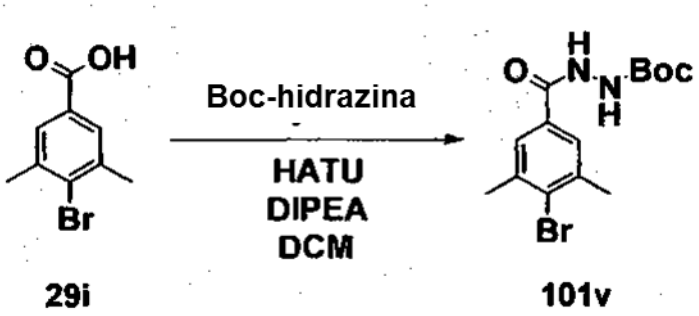


101t **101u**

Fluoruro de potasio (180 mg, 3,11 mmol) se añadió a una disolución de metanosulfonato de 2-[2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)amino]etoxi]etilo (254 mg, 0,622 mmol) en PEG200 (2 ml), y la mezcla se irradió con microondas a 100 °C durante 10 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]acetamida (144 mg, 70 %).
MS (ESI) m/z = 332, 334 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 552 (éster terc-butílico del ácido N'-(4-bromo-3,5-dimetil-benzoil)-hidrazinacarboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 101-15)



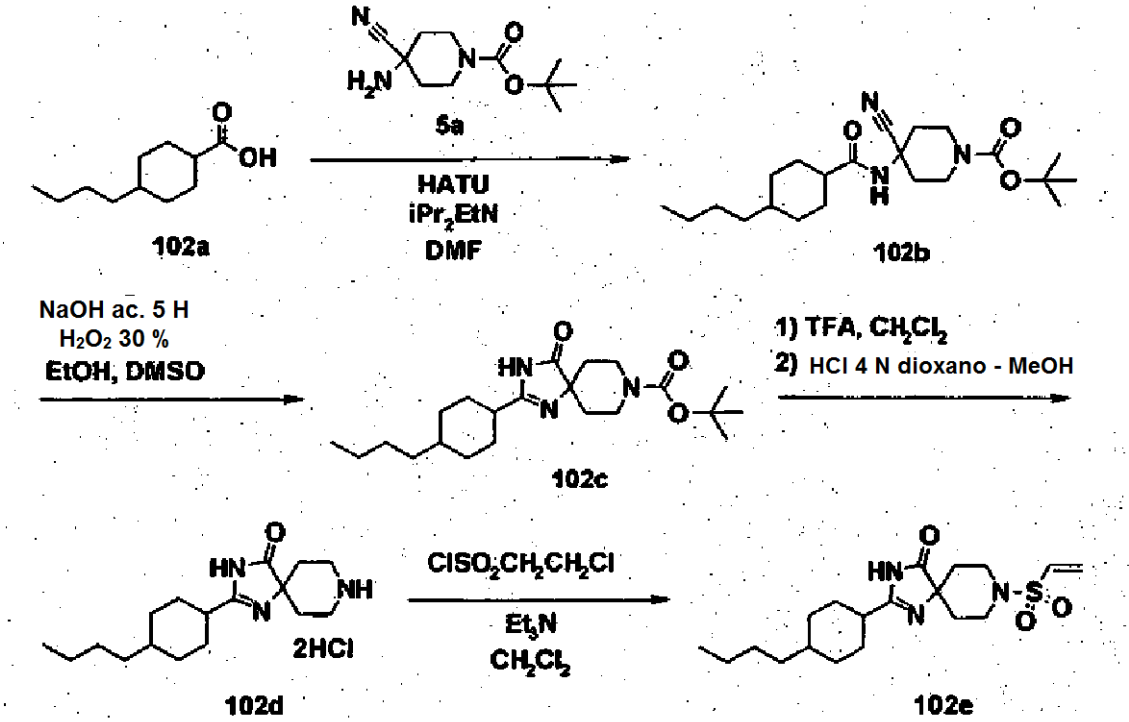
29i **101v**

El éster terc-butílico del ácido N'-(4-Bromo-3,5-dimetil-benzoil)-hidrazinacarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 343, 345 (M+H)+.

Ejemplo 102

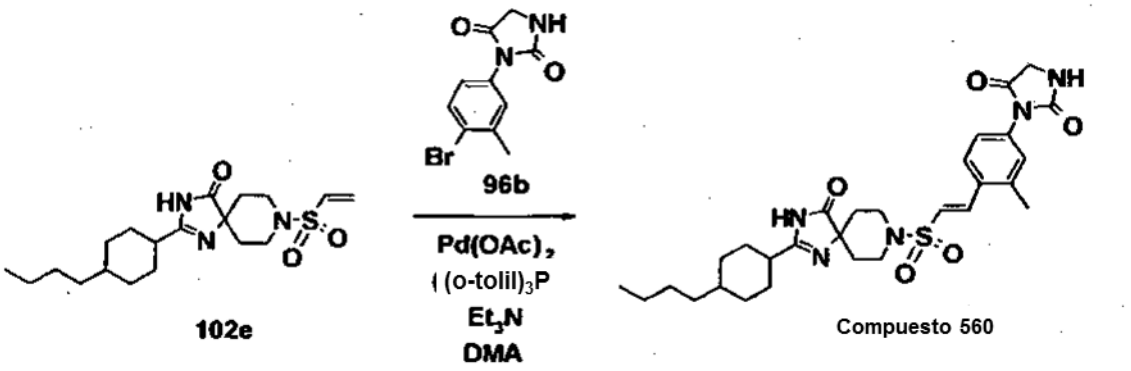
3-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 560)

(Reacción 102-1)



2-(4-Butil-ciclohexil)-8-etenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 382 (M+H)+.

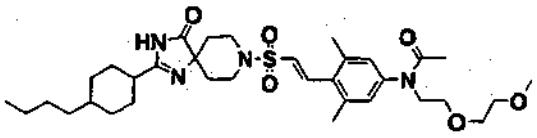
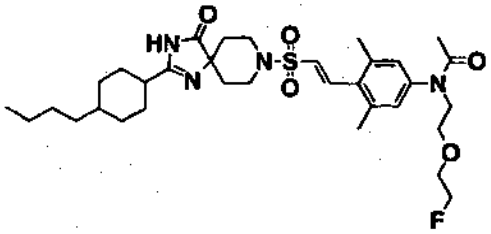
(Reacción 102-2)



3-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 570 (M+H)+.

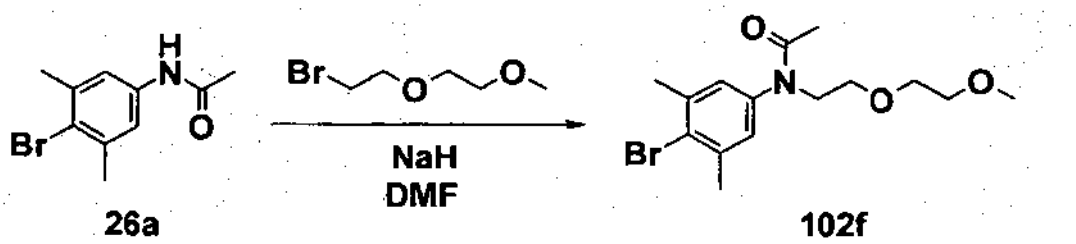
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 102-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 561 al Compuesto 562)

[Tabla 77]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
561		LCMS-D-1	2,17	645 (M+H)+
562		LCMS-D-1	3,25	633 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 561 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 102-3)

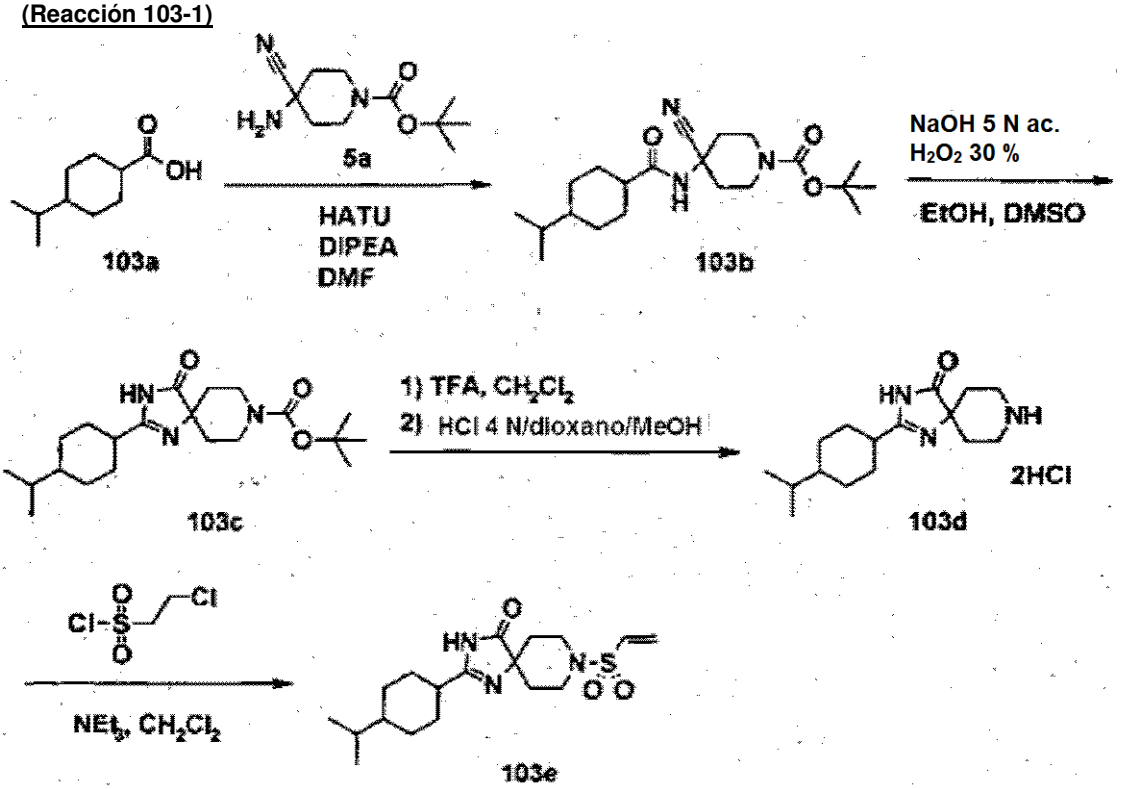


N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 334, 336 (M+H)+.

Ejemplo 103

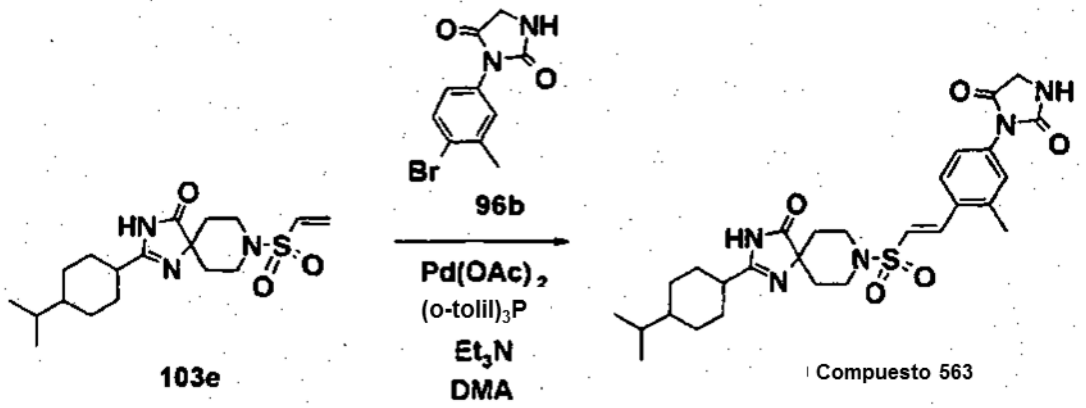
3-(4-{(E)-2-[2-(4-Isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 563)

(Reacción 103-1)



8-etenosulfonil-2-(4-isopropil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 368 (M+H)+.

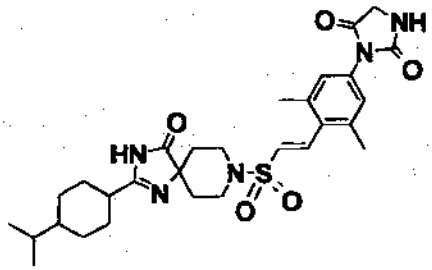
(Reacción 103-2)



3-(4-{(E)-2-[2-(4-Isopropil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 556 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 103-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 564)

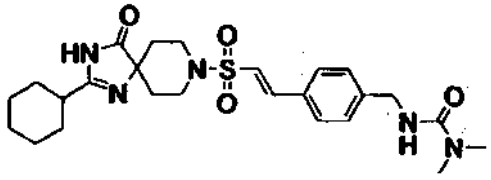
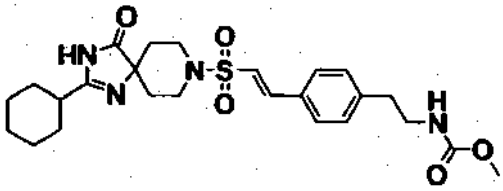
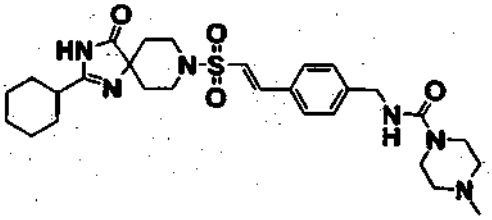
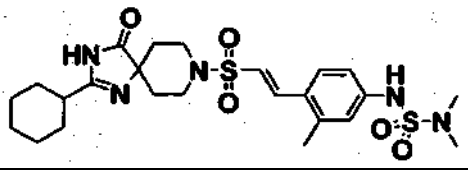
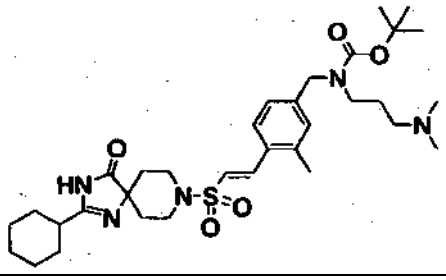
[Tabla 78]

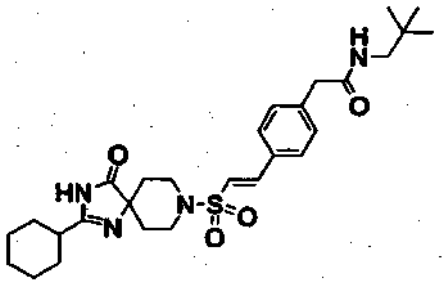
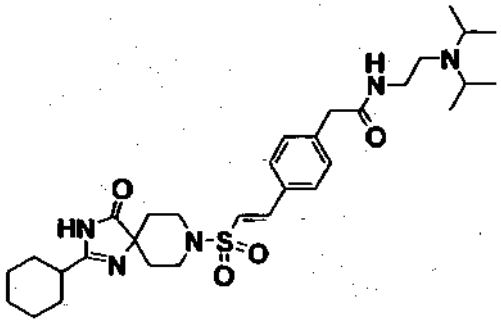
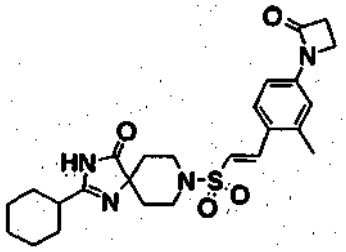
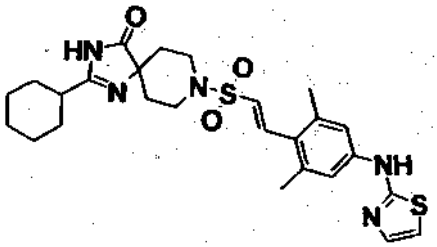
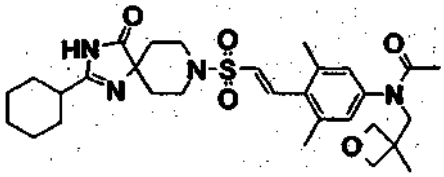
Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
564		LCMS-C-1	2,72	570 (M+H)+

Ejemplo 104

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 565 a 574)

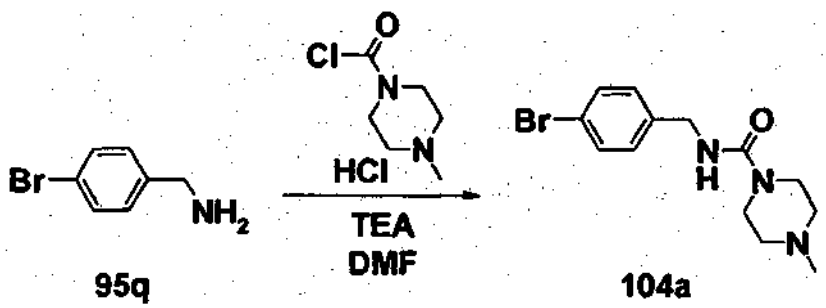
[Tabla 79]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
565		LCMS-C-1	2,25	502 (M+H)+
566		LCMS-C-1	2,47	503 (M+H)+
567		LCMS-C-1	2,28	555 (M+H)-
568		LCMS-C-1	2,43	538 (M+H)+
569		LCMS-C-1	2,8	628 (M-H)-

570		LCMS-C-1	2,6	527 (M-H)-
571		LCMS-C-1	2,17	584 (M-H)-
572		LCMS-C-1	2,47	485 (M+H)+
573		LCMS-D-1	2,82	528 (M+H)+
574		LCMS-D-1	2,82	571 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 567 (4-bromo-bencilamida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

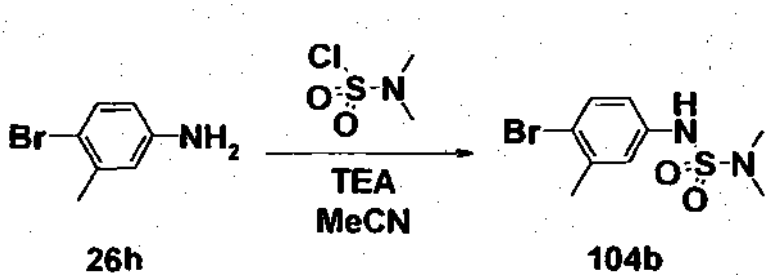
(Reacción 104-1)



La 4-bromo-bencilamida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 312 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 568 (N'-(4-bromo-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-sulfamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 104-2)

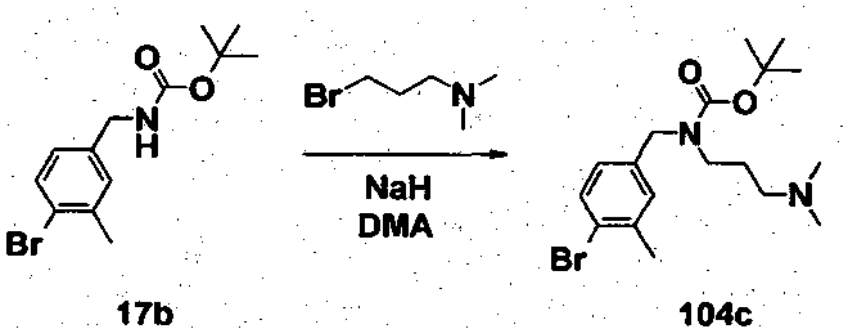


26h 104b

N'-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N,N-dimetil-sulfamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 293 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 569 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-(3-dimetilami-no-propil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 104-3)

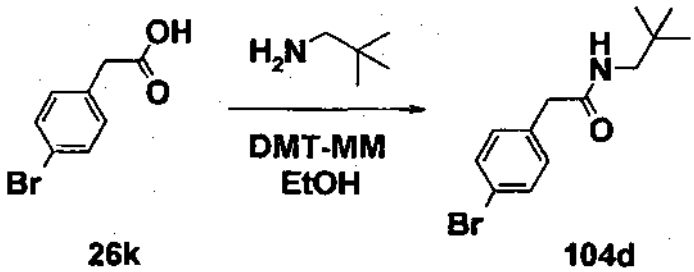


17b 104c

Éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-3-metil-bencil)-(3-dimetilamino-propil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 385, 387 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 570 (2-(4-bromo-fenil)-N-(2,2-dimetil-pro-pil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 104-4)

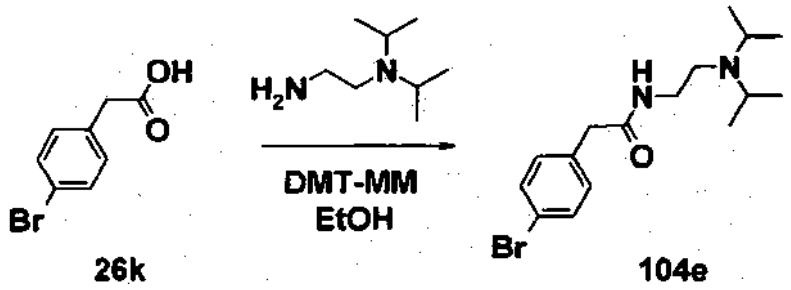


26k 104d

2-(4-Bromo-fenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 285, 287 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 571 (2-(4-bromo-fenil)-N-(2-diisopropilamino-etil)acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

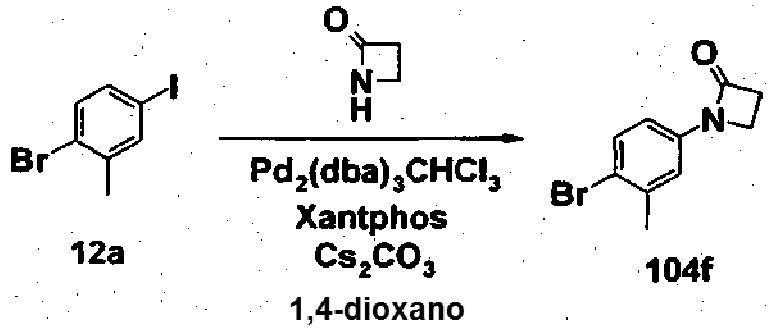
(Reacción 104-5)



2-(4-Bromo-fenil)-N-(2-diisopropilamino-etil)acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 342, 344 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 572 (1-(4-bromo-3-metil-fenil)-azetidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

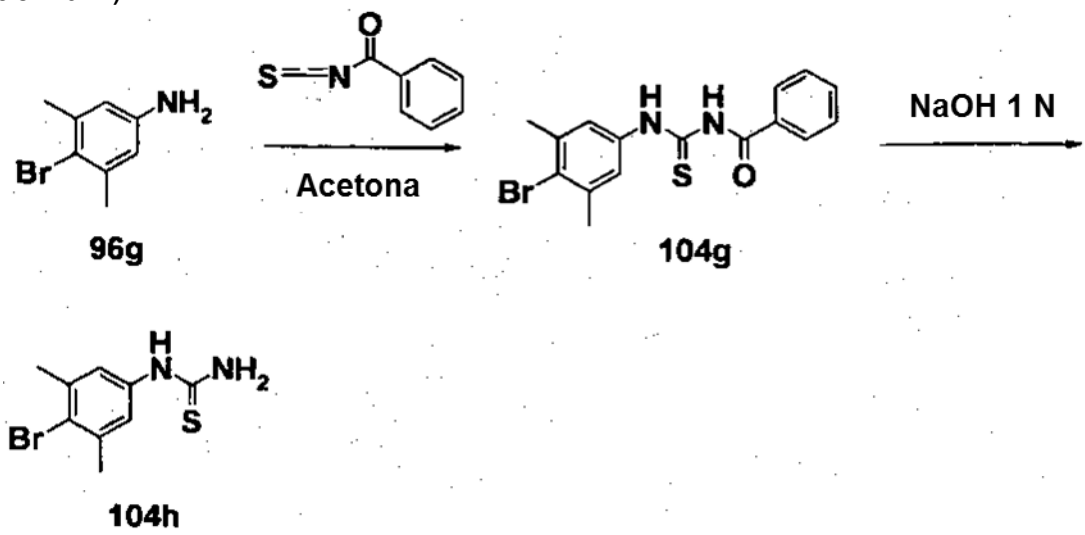
(Reacción 104-6)



1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-azetidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 240, 242 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 573 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-thiazol-2-il-amine) se sintetizó de la siguiente forma.

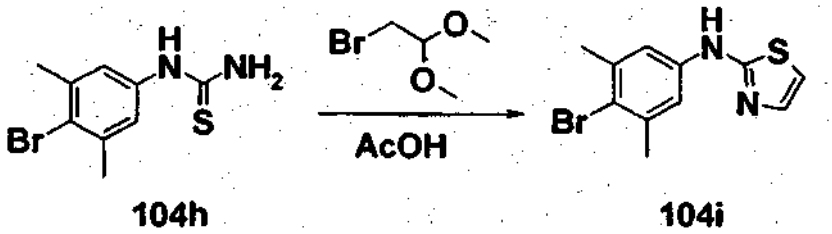
(Reacción 104-7)



Una disolución de 4-bromo-3,5-dimetil-fenilamina (200 mg) e isocianato de benzoilo (0,14 ml) en acetona (2 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Tras enfriar la disolución de reacción, Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2,19 ml) y la mezcla se agitó a 50 ℃ durante 12 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó a continuación con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo resultante se trituró con hexano para dar (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-tiourea (146 mg, 57 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,62 (1H, s), 7,8-7,2 (2H, br), 7,19 (2H, s), 2,32 (6H, s).

(Reacción 104-8)

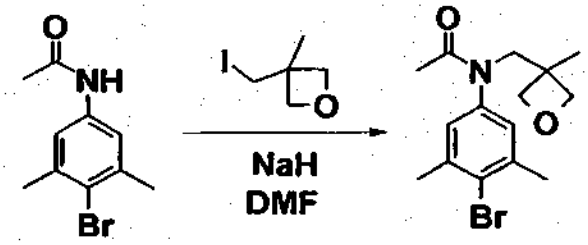


104h 104i

(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-thiazol-2-il-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 94-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 285 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 574 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 104-9)

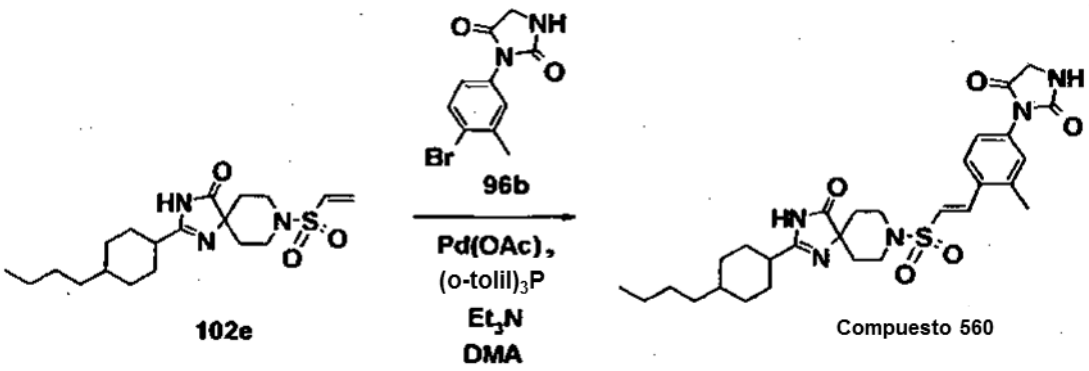


26a 104j

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 326, 328 (M+H)+.

Ejemplo 105
3-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imi-dazolidina-2,4-diona (Compuesto 575)

(Reacción 105-1)

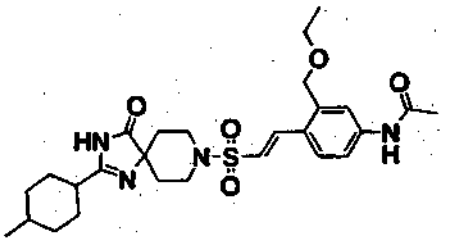
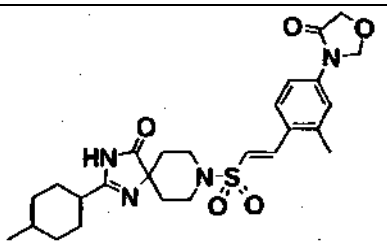
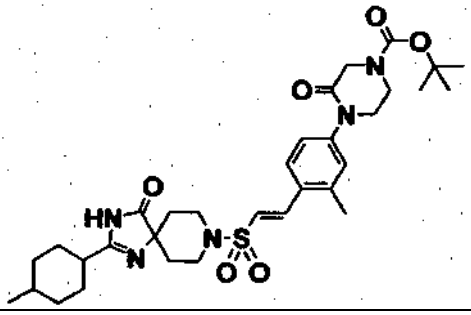
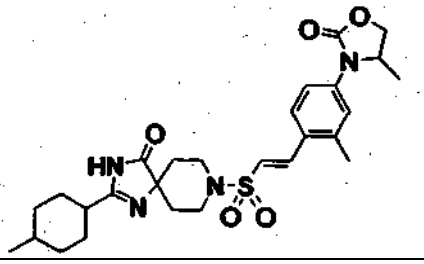
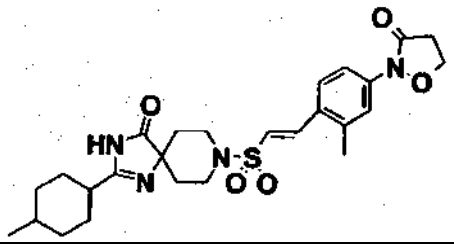
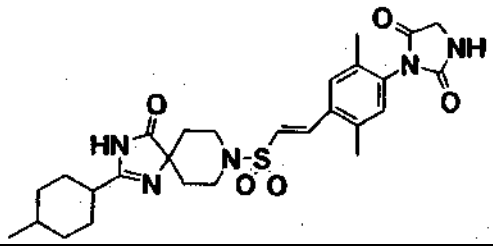


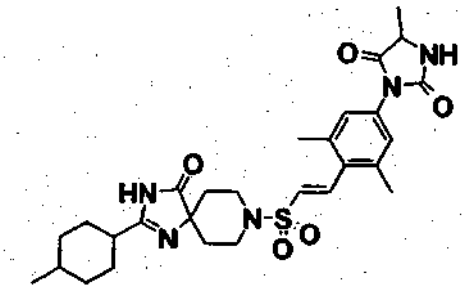
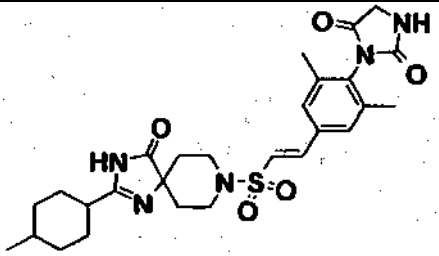
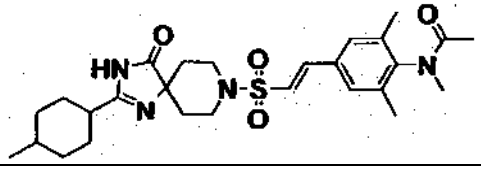
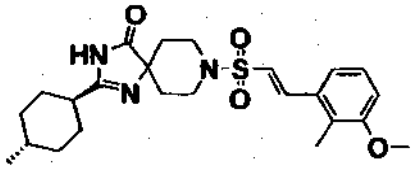
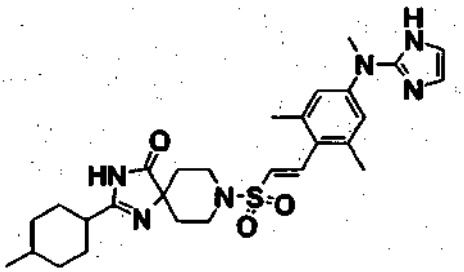
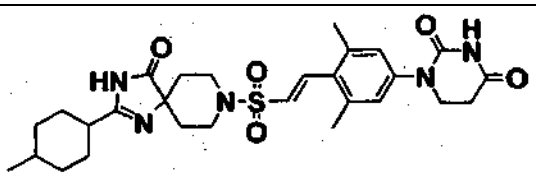
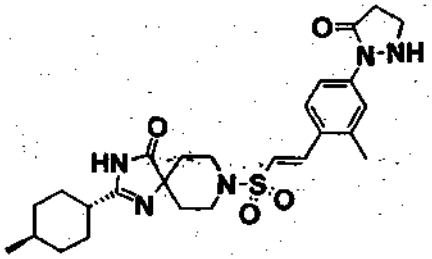
102e Compuesto 560

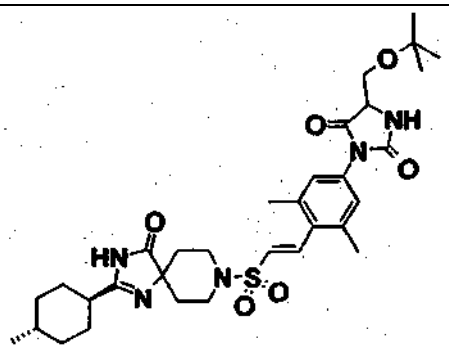
3-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 542 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 105 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 576 al Compuesto 589)

[Tabla 80]

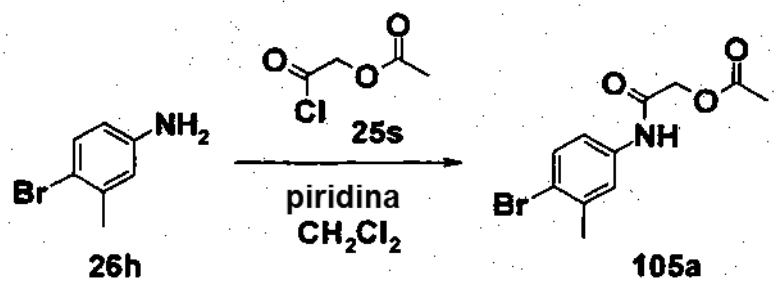
Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
576		LCMS-D-1	2,82	531 (M+H)+
577		LCMS-C-1	2,62	515 (M+H)+
578		LCMS-A-1	2,44	628 (M+H)+
579		LCMS-A-1	2,23	529 (M+H)+
580		LCMS-C-1	2,72	515 (M+H)+
581		LCMS-C-1	2,42	542 (M+H)+

582		LCMS-A-1	2,05	556 (M+H)+
583		LCMS-A-1	1,95	542 (M+H)+
584		LCMS-D-1	1,93	515 (M+H)+
585		LCMS-F-1	1,05	460 (M+H)+
586		LCMS-A-1	1,83	539 (M+H)+
587		LCMS-D-1	2,02	556 (M+H)+
588		LCMS-C-1	2,53	515 (M+H)+

589		LCMS-C-1	2,83	628 (M+H)+

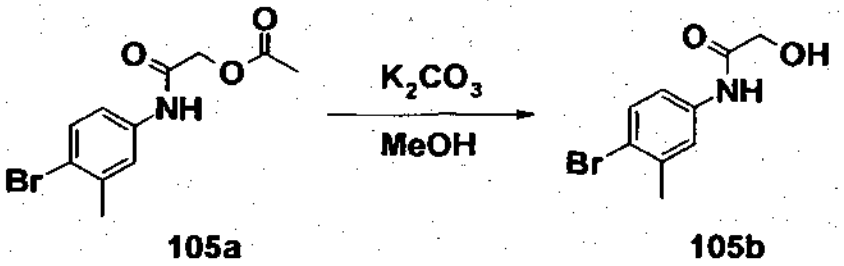
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 577 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-oxazolidin-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-2)



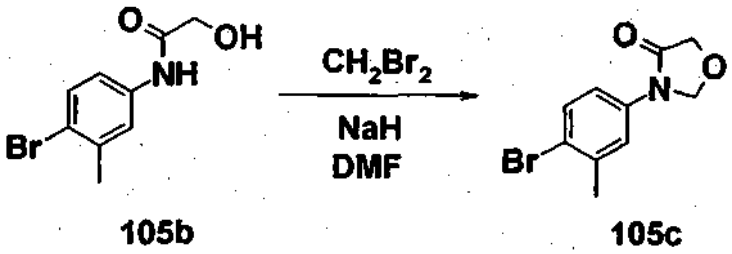
El clorocarbonilmetil éster del ácido acético (1,73 ml) se añadió a una disolución de 4-bromo-3-metil-fenilamina (2,0 g, 10,7 mmol) y piridina (5,21 ml) en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el (4-bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-metil éster del ácido acético (3,19 g).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,22-7,25 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, brs),

(Reacción 105-3)



N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-2-hidroxi-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 244, 246 (M+H)+.

(Reacción 105-4)

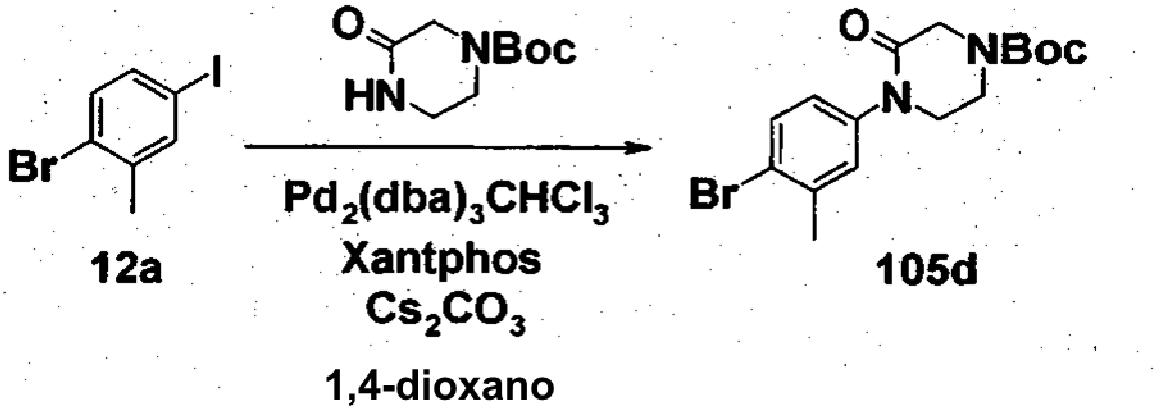


hidruro de sodio (81 mg, 1,80 mmol) se añadió a una disolución de N-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-hidroxi-acetamida (200 mg, 0,819 mmol) en DMF (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Además,

dibromometano (0,114 ml, 1,64 mmol) se añadió a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó con agitación a 110 ℃ durante dos horas. El enfriamiento a temperatura ambiente y la posterior purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) proporcionó 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-oxazolidin-4-ona (45 mg, 21 %).
MS (ESI) m/z = 256, 258 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 578 (éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-metil-fenil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

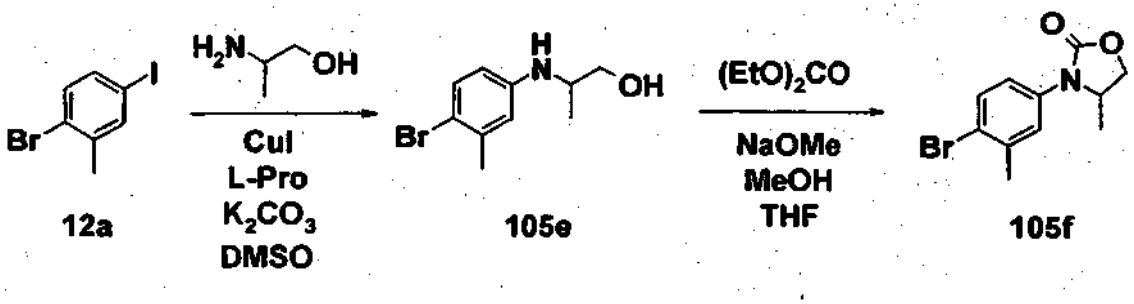
(Reacción 105-5)



El éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-3-metil-fenil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 369, 371 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 579 (3-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-metil-oxazolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

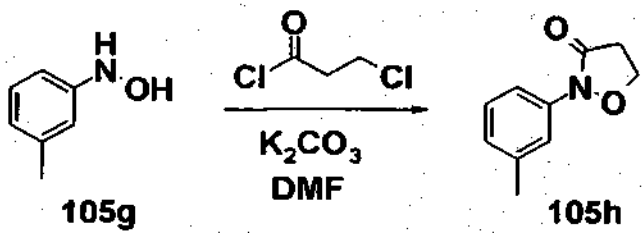
(Reacción 105-6)



3-(4-Bromo-3-metil-fenil)-4-metil-oxazolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-1 y la Reacción 96-13 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

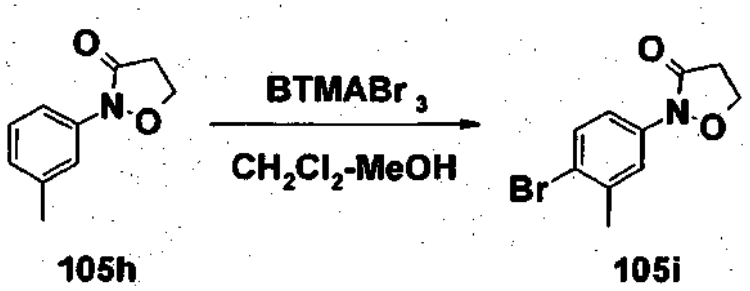
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 580 (2-(4-bromo-3-metil-fenil)-isoxazolidin-3-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-7)



3-cloro-propionilo (157 µl, 1,65 mmol) se añadió a una mezcla de N-m-tolil-hidroxilamina (235 mg, 1,69 mmol) y carbonato potásico (223 mg, 1,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se añadieron a continuación agua y acetato de etilo. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua dos veces y con una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-m-tolil-isoxazolidin-3-ona como un sólido de color amarillo claro (213 mg, 73 %).
MS (ESI) m/z = 178 (M+H)+.

(Reacción 105-8)

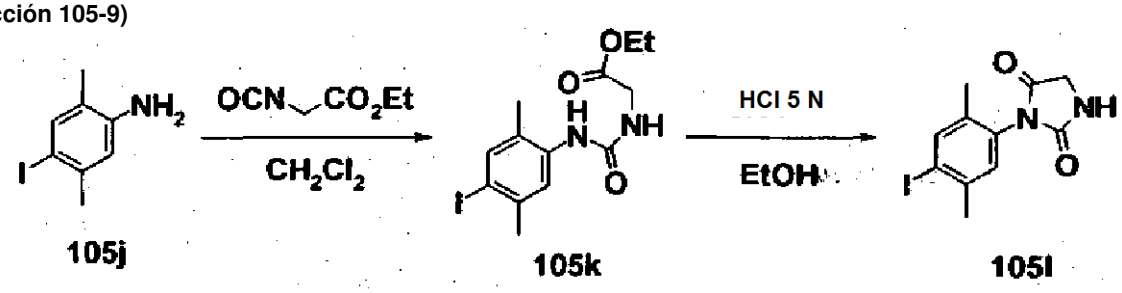


105h 105i

2-(4-Bromo-3-metil-fenil)-isoxazolidin-3-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

El reactivo de yoduro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 581 (3-(4-yodo-2,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-9)

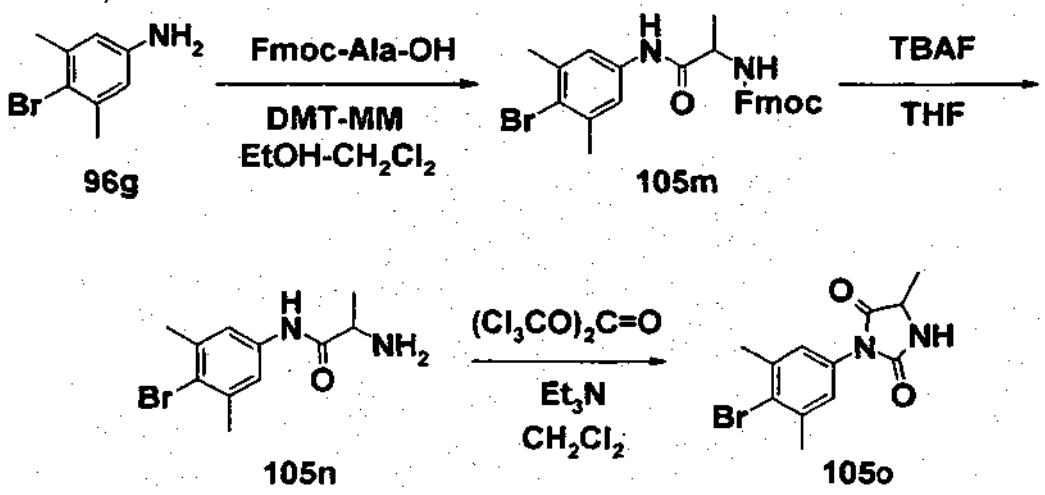


105j 105k 105l

3-(4-Yodo-2,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 84-1 y la Reacción 96-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 331 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 582 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-10)

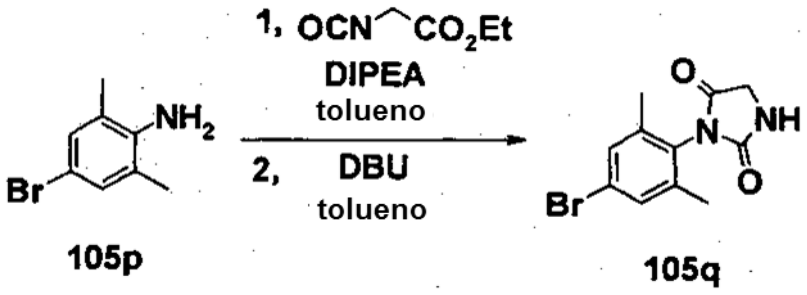


96g 105m 105n 105o

3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1, Reacción 39-2 y Reacción 96-10 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 583 (3-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-imidazo-lidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

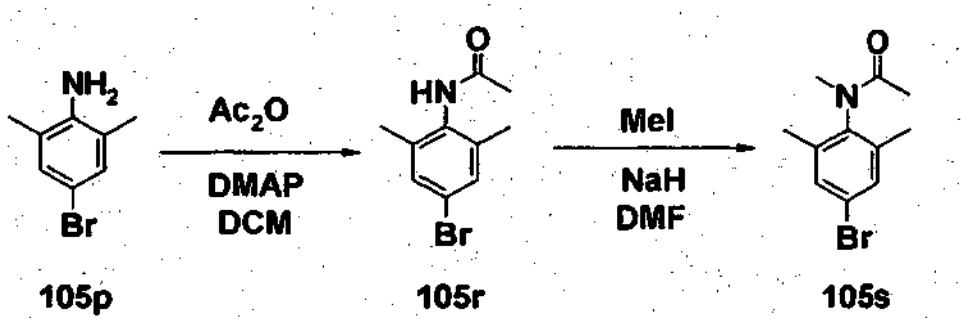
(Reacción 105-11)



Isocianatoacetato de etilo (581 mg, 4,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (426 mg, 1,65 mmol) se añadieron a una disolución de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (600 mg, 3,00 mmol) en tolueno (6 ml) con agitación en una corriente de nitrógeno, y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C. Después de 30 minutos, la disolución de reacción se llevó a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con tolueno y a continuación se secó a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en tolueno (6 ml). Se añadió DBU (68,4 mg, 2,25 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C. Después de 30 minutos, la disolución de reacción se llevó a temperatura ambiente y se diluyo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y una disolución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el sulfato de magnesio se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para dar 3-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (570 mg, 67 %).
MS (ESI) m/z = 283, 285 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 584 (N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

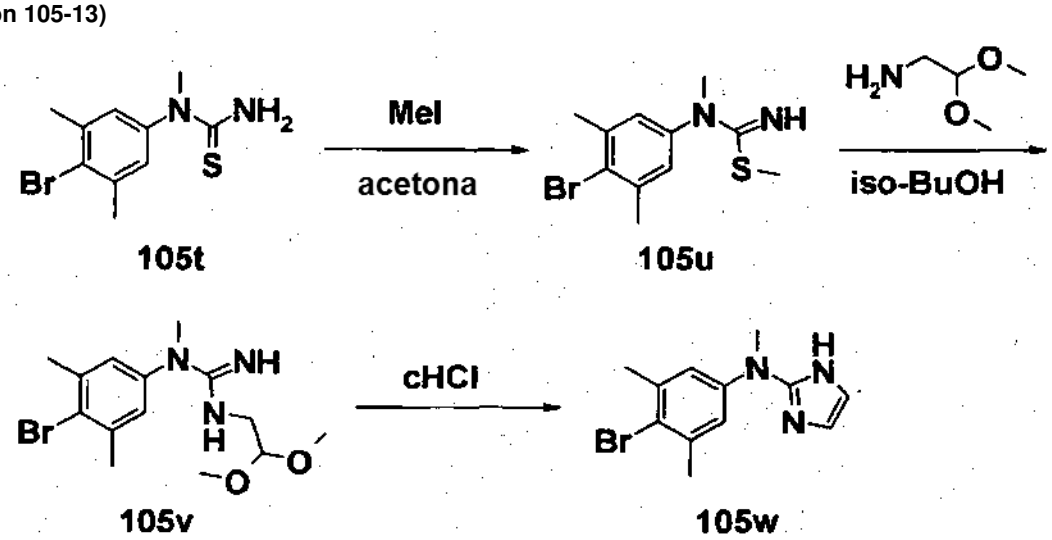
(Reacción 105-12)



N-(4-Bromo-2,6-dimetil-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 19-2 (usando DMAP como base) y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 256, 258 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 586 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metil-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

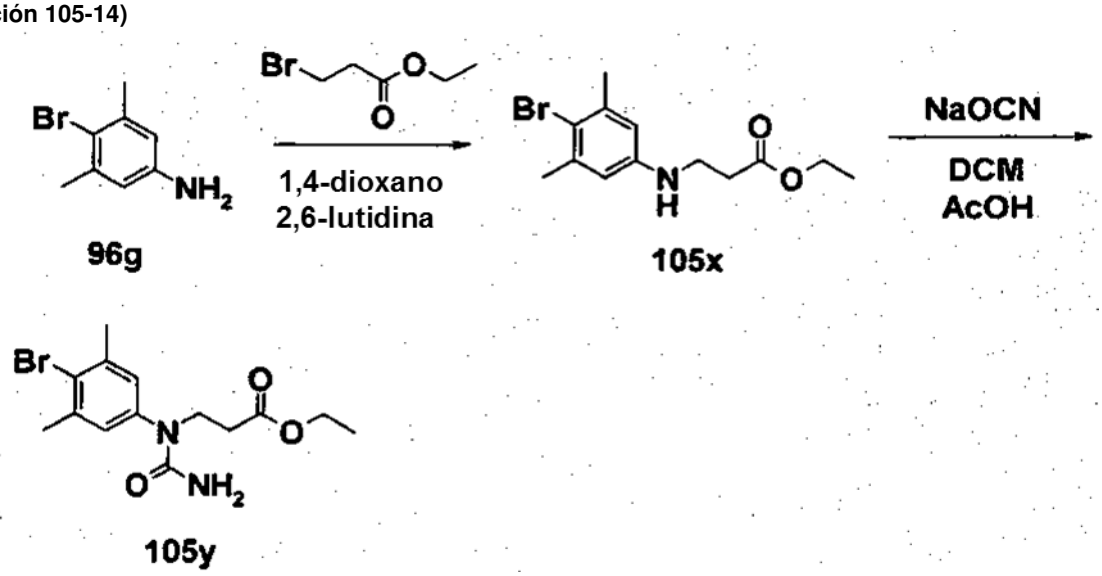
(Reacción 105-13)



Yodometano (260 mg, 9,15 mmol) se añadió a una disolución de 1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-tiourea (500 mg, 1,83 mmol) en acetona (10 ml) con agitación en una corriente de nitrógeno, y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante dos horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y una mezcla del residuo resultante y aminoacetaldehido dimetilacetal (250 mg, 2,38 mmol) en iso-BuOH (8,3 ml) se calentó a continuación a temperatura de reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) al residuo resultante, y la mezcla se calentó con agitación a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación el pH se ajustó a 10 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(1H-imidazol-2-il)-metil-amina (145 mg, 28 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,30 (6H, s), 3,25 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,83 (2H, s), 6,87 (1H, s).
MS (ESI) m/z = 280 (M+H)+.

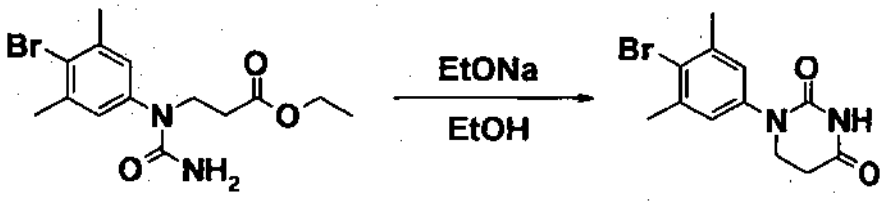
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 587 (1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-dihidro-pirimidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-14)



El éster etílico del ácido 3-[l-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-propiónico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-12 (usando 1,4-dioxano como disolvente y 2,6-lutidina como base) y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,99 (s, 2H), 4,43 (s a, 2H), 4,05 (c, 2H, J = 7,25 Hz), 3,94 (t, 2H, J = 7,25 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 7,25 Hz), 2,42 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, J = 7,25 Hz).

(Reacción 105-15)

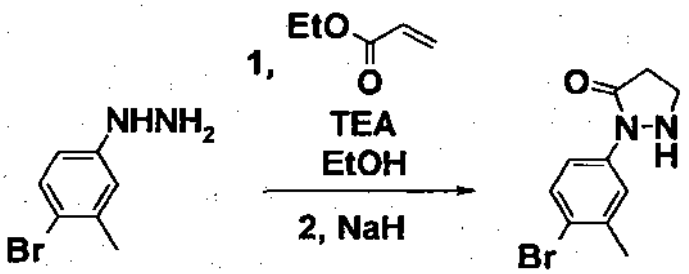


105y 105z

Una disolución de etóxido de sodio (15,7 mg, 0,033 mmol) en etanol (0,1 ml) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 3-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-propiónico (11,4 mg, 0,033 mmol) en etanol (0,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 N y a continuación se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-dihidro-pirimidina-2,4-diona (9,8 mg, 99 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 3,83 (t, 2H, J = 6,49 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 6,49 Hz), 2,42 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 588 (2-(4-bromo-3-metil-fenil)-pyrazolidin-3-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-16)

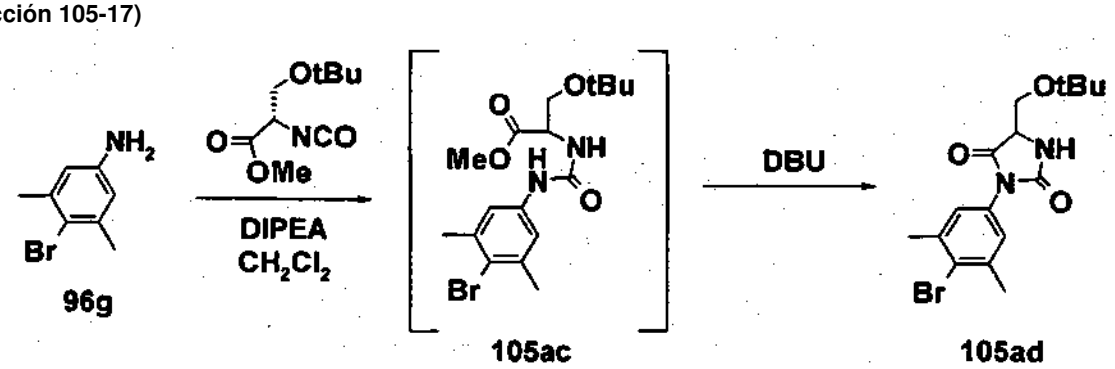


105aa 105ab

Trietilamina (625 µl, 13,1 mmol) y éster etílico del ácido acrílico (1,82 ml, 5,74 mmol) se añadieron a una disolución de (4-bromo-3-metil-fenil)-hidrazina (1,05 g, 5,22 mmol) en EtOH (26,1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La disolución de reacción se enfrió, y una disolución de NaH al 50 % (501 mg, 10,4 mmol) se añadió a continuación a la disolución de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y una disolución de NaH al 50 % (251 mg, 5,20 mmol) se añadió a continuación en cantidad adicional, seguido por agitación adicional durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución mezclada de agua:disolución acuosa saturada de salmuera (1:1). Tras la separación, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-pirazolidin-3-ona como una espuma de color marrón (684 mg, 60 %).
MS (ESI) m/z = 255, 257 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 589 (3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-tert-butoximetil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 105-17)

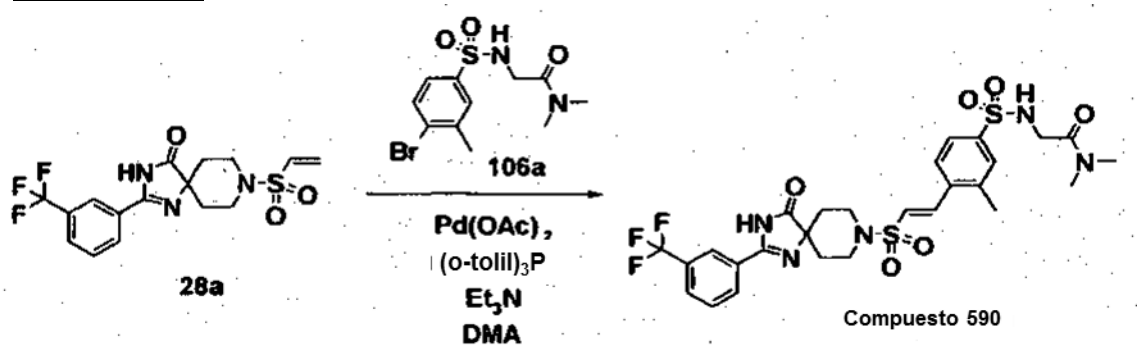


3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-tert-butoximetil-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 105-11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 367, 369 (M-H)-.

Ejemplo 106

N,N-Dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonilamino)-acetamida (Compuesto 590)

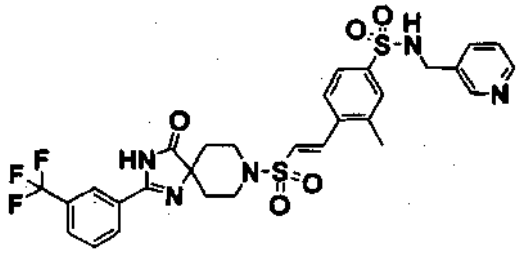
(Reacción 106-1)

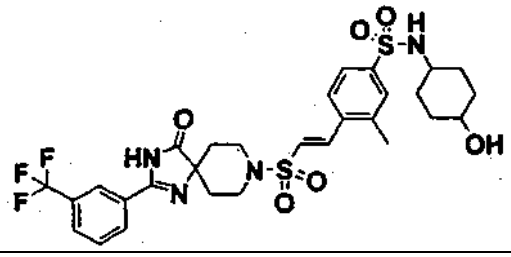
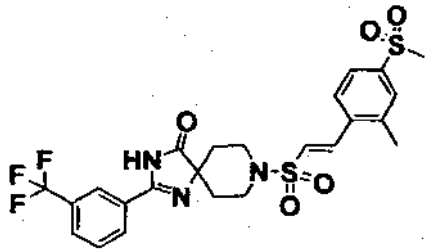
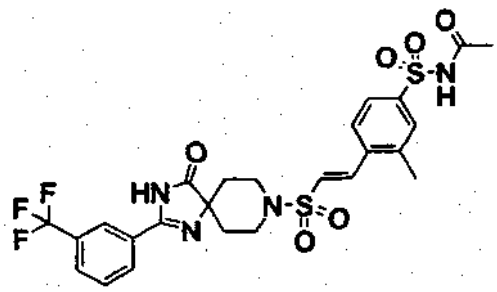
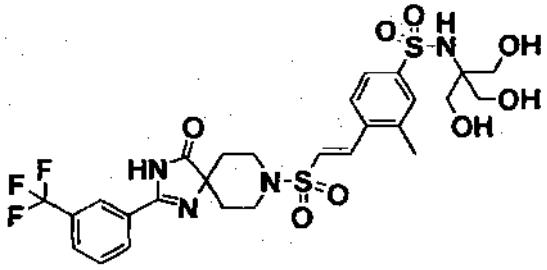


N,N-Dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 642 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 106 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 591 al Compuesto 595)

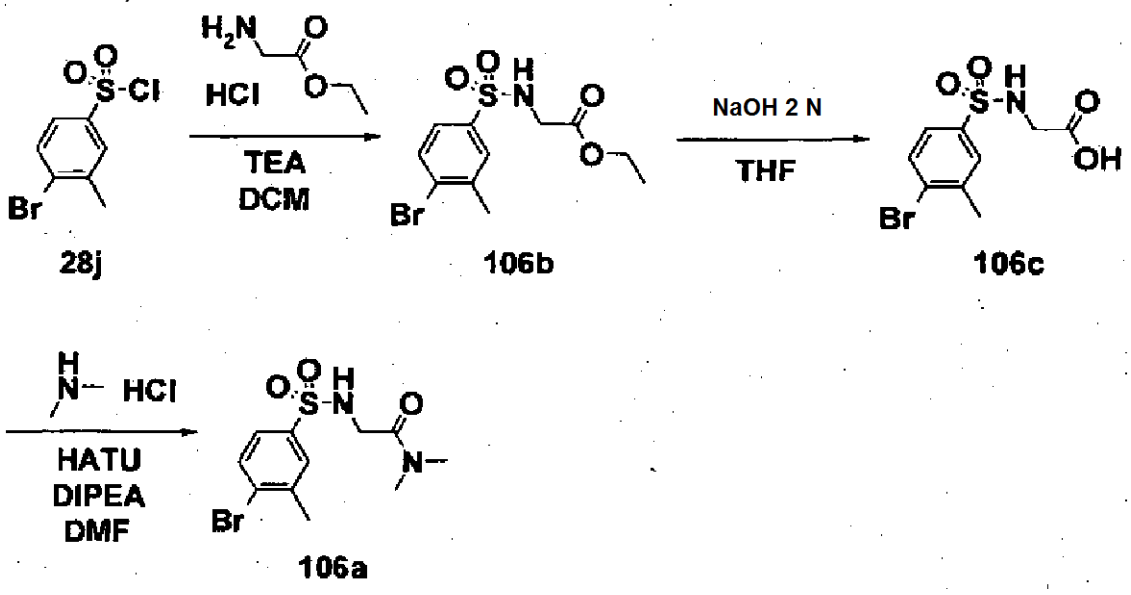
[Tabla 81]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
591		LCMS-C-1	2,57	648 (M+H)+

592		LCMS-C-1	2,48	655 (M+H)+
593		LCMS-C-1	2,48	556 (M+H)+
594		LCMS-A-1	2,43	599 (M+H)+
595		LCMS-C-1	2,35	661 (M-H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 590 (2-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonilami-no)-N,N-dimetil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

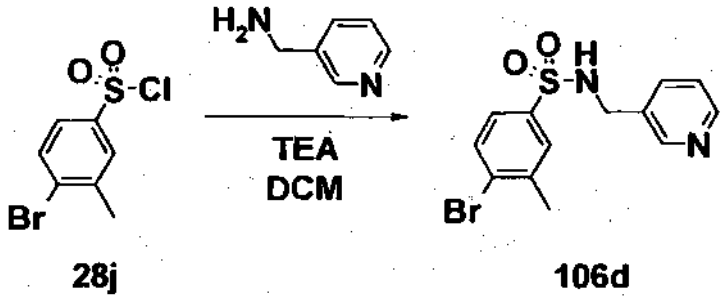
(Reacción 106-2)



2-(4-Bromo-3-metil-bencenosulfonilamino)-N,N-dimetil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, Reacción 95-18 y Reacción 10-14 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 335, 337 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 591 (4-bromo-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 106-3)

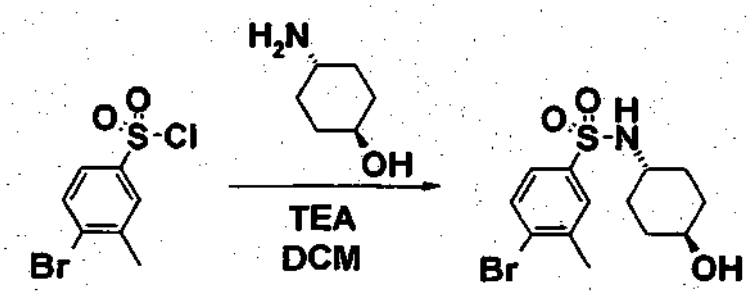


28j 106d

4-Bromo-3-metil-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 341.343 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 592 (4-bromo-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 106-4)

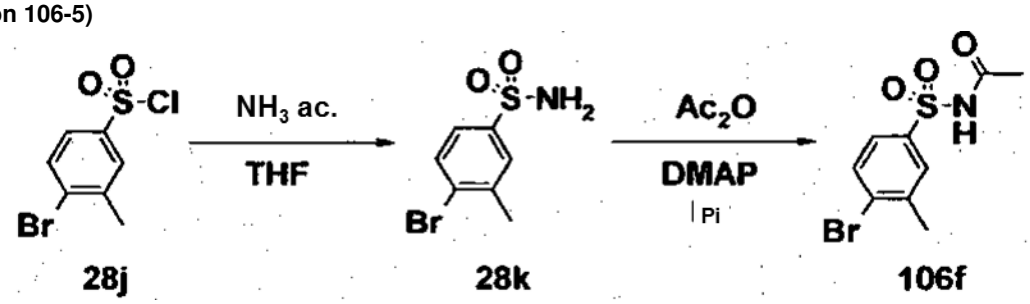


28j 106e

4-Bromo-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 348, 350 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 594 (N-acetil-4-bromo-3-metil-bencenosulfon-amida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 106-5)

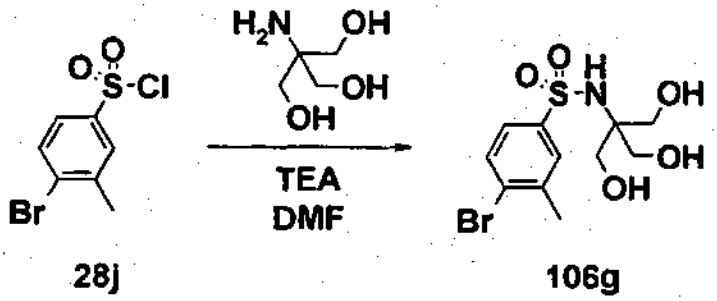


28j 28k 106f

N-Acetil-4-bromo-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-6 y la Reacción 12-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 292, 294 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 595 (4-bromo-N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 106-6)



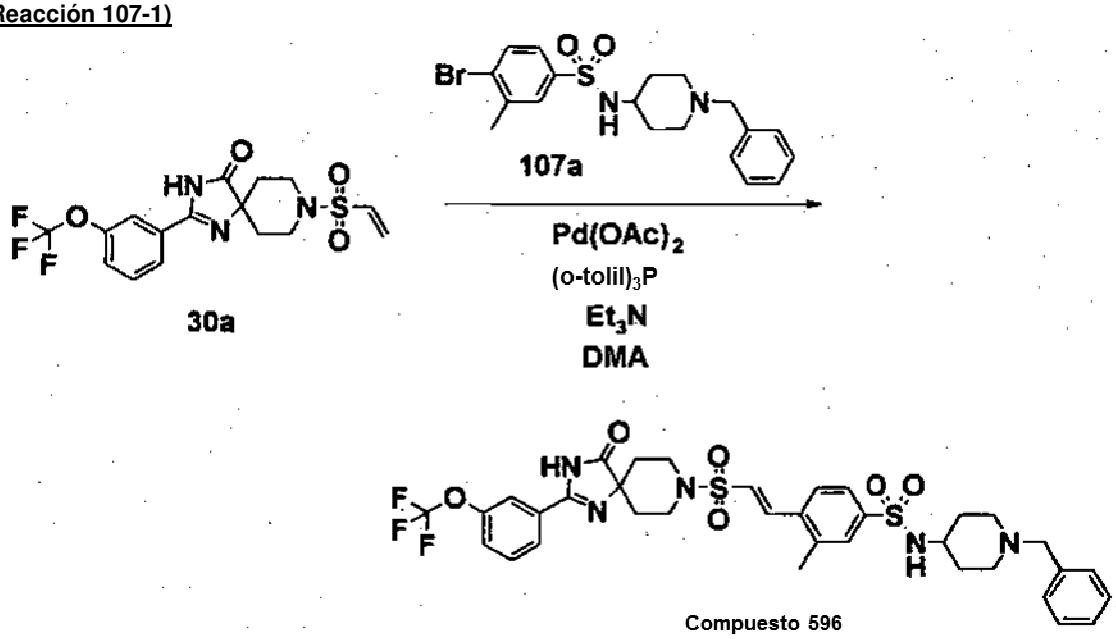
28j 106g

4-Bromo-N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 354, 356 (M+H)+.

Ejemplo 107

N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida (Compuesto 596)

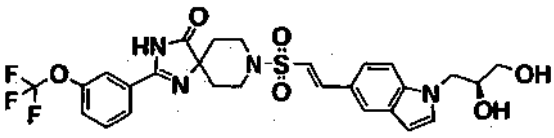
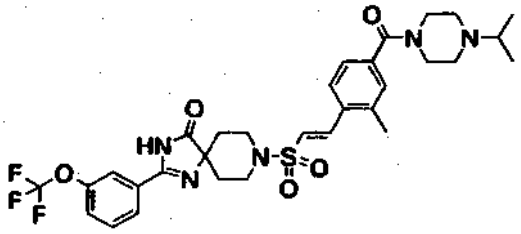
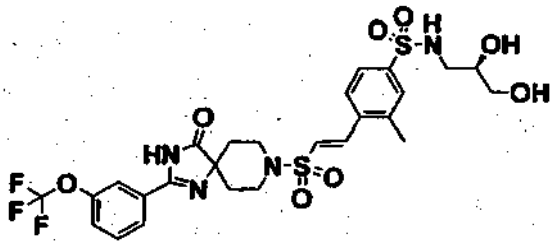
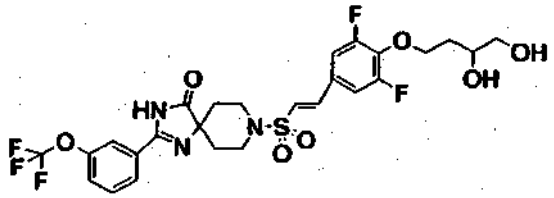
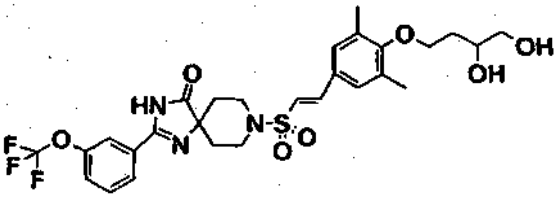
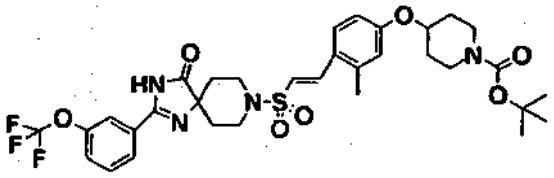
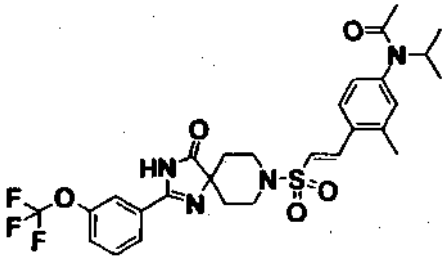
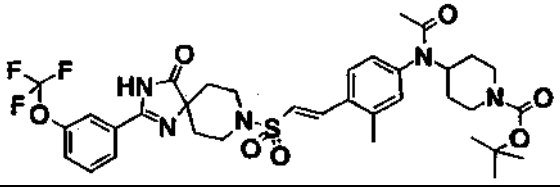
(Reacción 107-1)

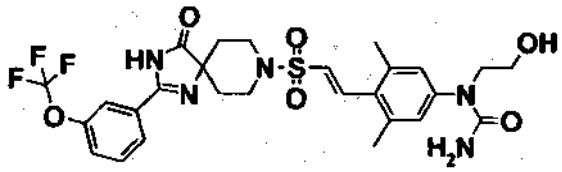
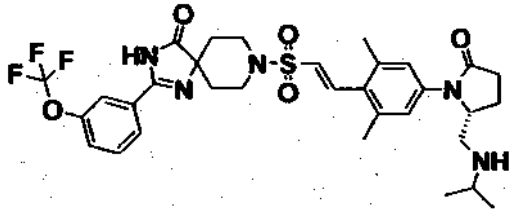
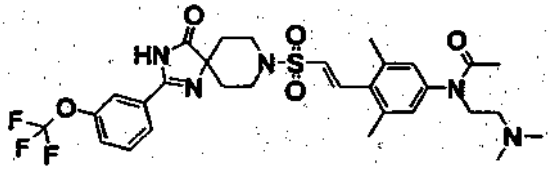
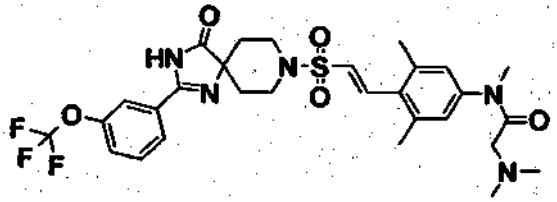
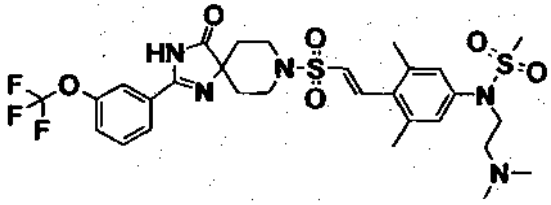
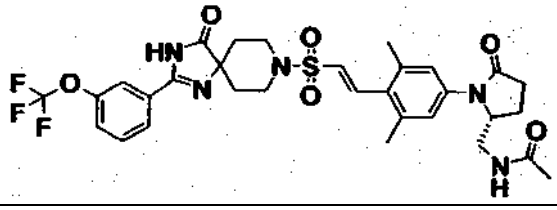
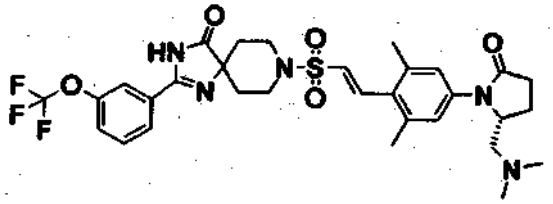
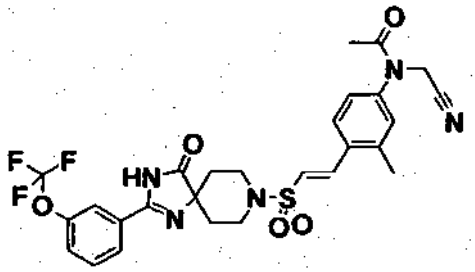


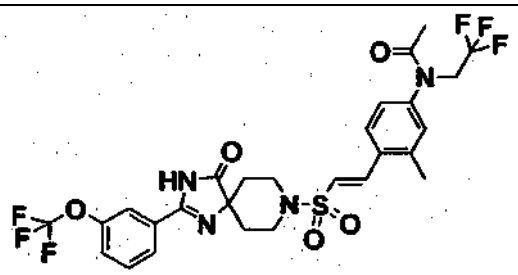
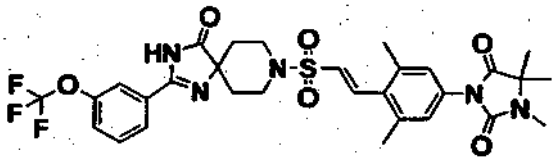
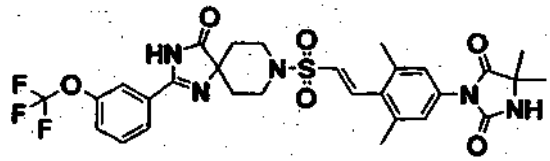
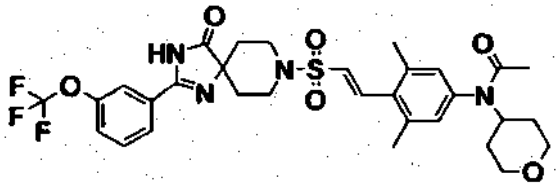
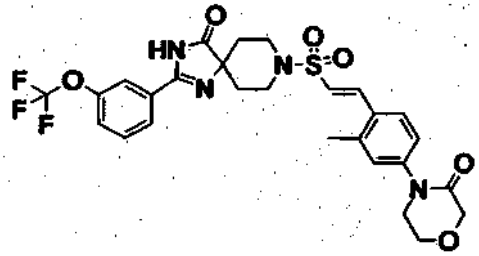
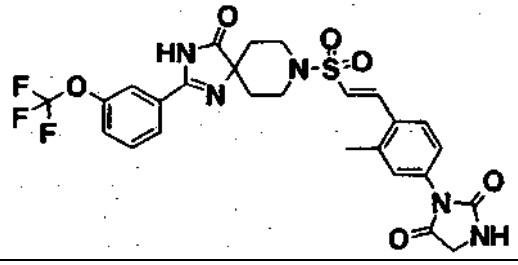
N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 746 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 107 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 597 al Compuesto 618)

[Tabla 82]

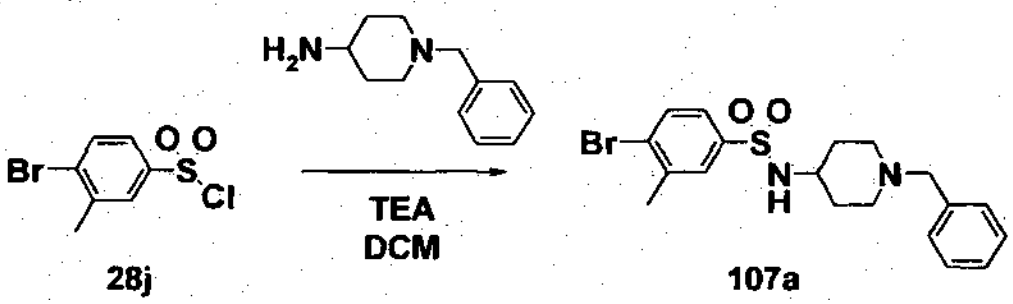
Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
597		LCMS-C-1	2,58	593 (M+H)+
598		LCMS-C-1	2,77	648 (M+H)+
599		LCMS-C-1	2,45	647 (M+H)+
600		LCMS-C-1	2,6	620 (M+H)+
601		LCMS-C-1	2,67	612 (M+H)+
602		LCMS-C-1	3,17	693 (M+H)+
603		LCMS-B-1	2,4	593 (M+H)+
604		LCMS-A-1	2,85	734 (M+H)+

605		LCMS-D-1	2,97	610 (M+H)+
606		LCMS-D-1	1,8	662 (M+H)+
607		LCMS-D-1	2,32	636 (M+H)+
608		LCMS-D-1	2,78	622 (M+H)+
609		LCMS-D-1	1,82	672 ((H+H)+
610		LCMS-D-1	3,03	662 (M+H)+
611		LCMS-D-1	2,7	648 (M+H)+
612		LCMS-C-1	2,55	590 (M+H)+

613		LCMS-C-1	2,8	633 (M+H)+
614		LCMS-D-1	3,43	648 (M+H)+
615		LCMS-D-1	3,27	634 (M+H)+
616		LCMS-D-1	2,15	649 (M+H)+
617		LCMS-F-1	0,93	593 (M+H)+
618		LCMS-F-1	0,9	592 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 596 (N-(1-bencil-piperidin-4-il)-4-bromo-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

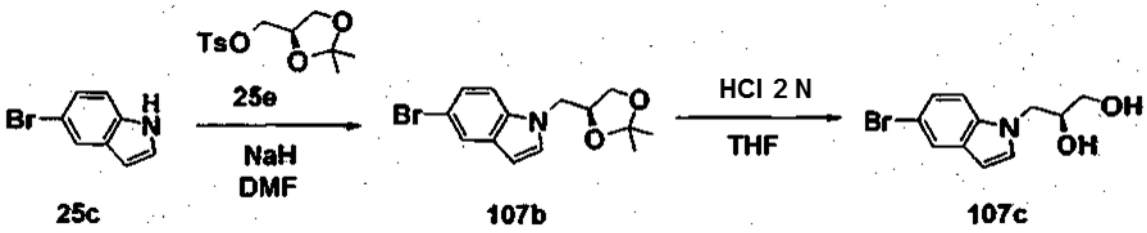
(Reacción 107-2)



N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-bromo-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 423, 425 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 597 ((S)-3-(5-bromo-indol-1-il)-propano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

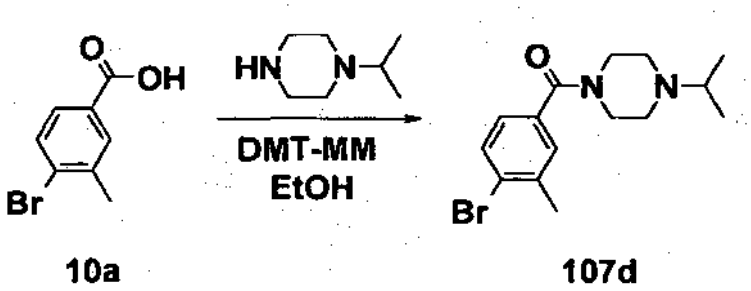
(Reacción 107-3)



(S)-3-(5-Bromo-indol-1-il)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 598 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

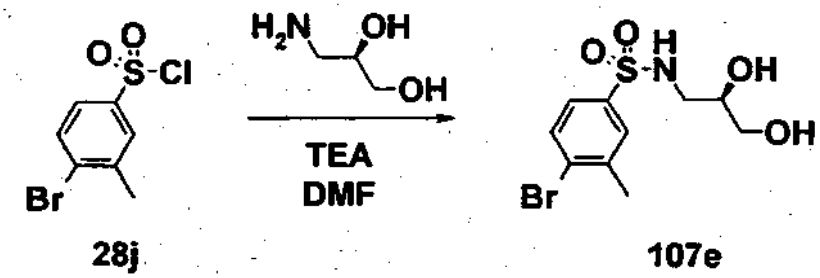
(Reacción 107-4)



(4-Bromo-3-metil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 325, 327 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 599 (4-bromo-N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

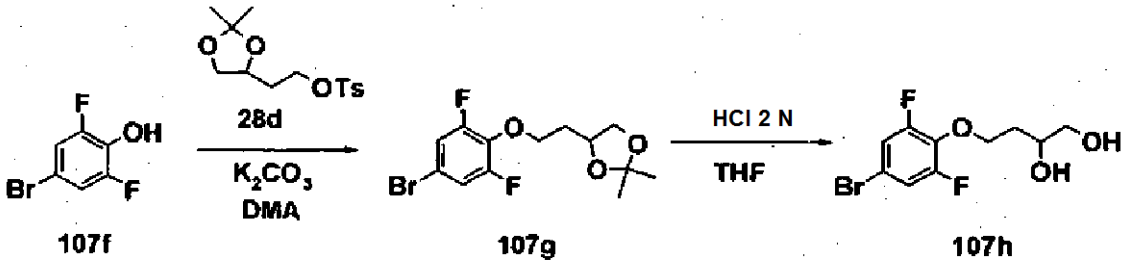
(Reacción 107-5)



4-Bromo-N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 324, 326 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 600 (4-(4-bromo-2,6-difluoro-phenoxi)-butane-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

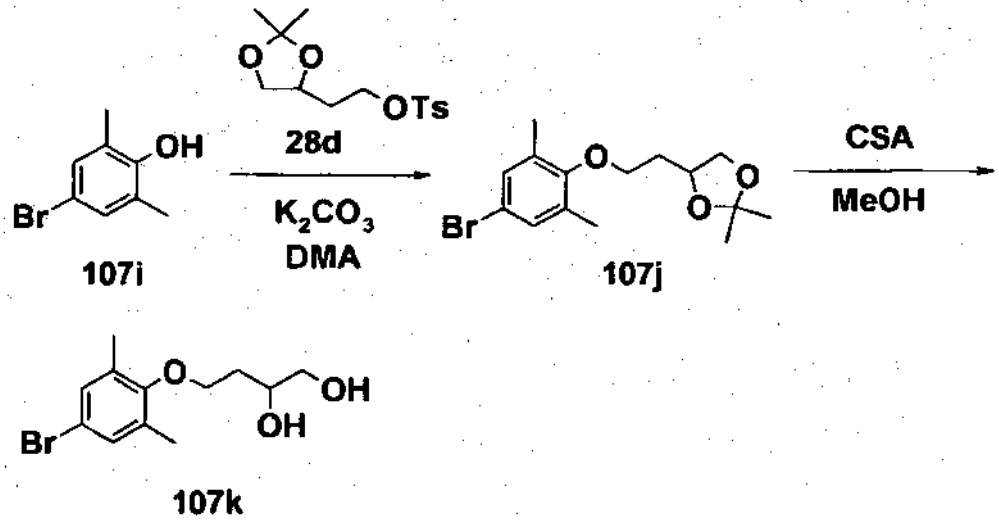
(Reacción 107-6)



4-(4-Bromo-2,6-difluoro-fenoxi)-butano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 23-1 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,90-1,94 (2H, m), 3,57 (1H, dd, J = 12,0, 8,0 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 12,0, 4,0 Hz), 4,06-4,26 (1H, m), 4,26-4,33 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 601 (4-(4-bromo-2, 6-dimetil-fenoxi)-butano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

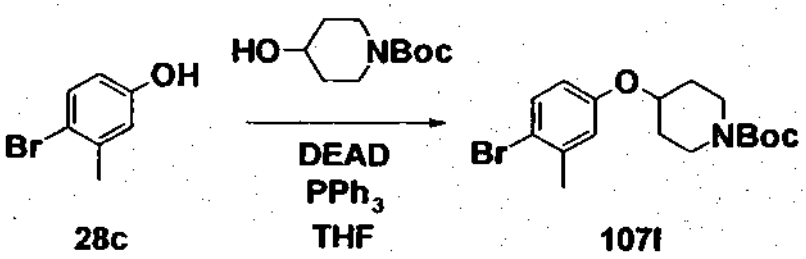
(Reacción 107-7)



4-(4-Bromo-2,6-dimetil-phenoxi)-butane-l,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 23-1 y la Reacción 31-6 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,77-1,82 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,45 (6H, s), 3,50-3,54 (2H, m) 3,84-3,95 (3H, m).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 602 (éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-8)



El éster terc-butílico del ácido 4-(4-Bromo-3-metil-phenoxi)-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (9H, s), 1,68-1,76 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,35 (1H, s), 3,30-3,36 (2H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 603

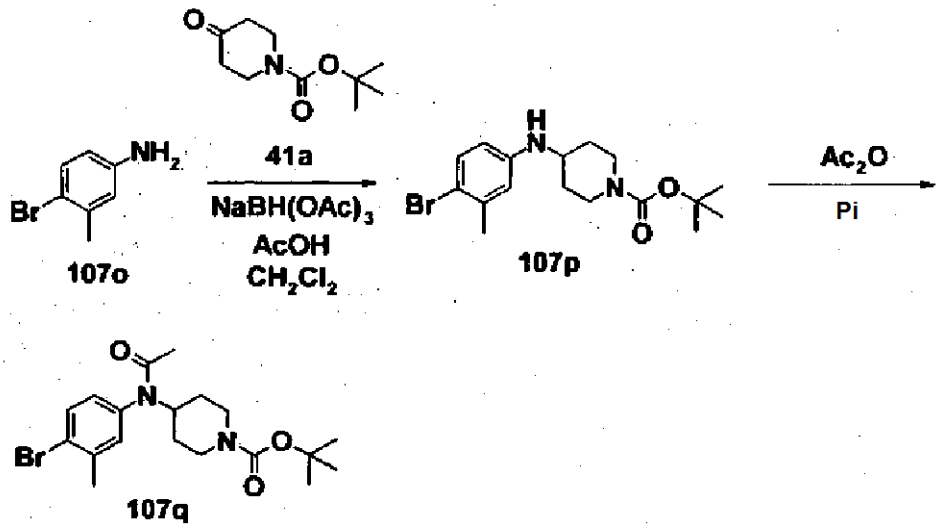
(N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-isopropil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-9)

N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-isopropil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 604 (éster terc-butílico del ácido 4-[acetil-(4-bromo-3-metil-fenil)-amino]-piperidina-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

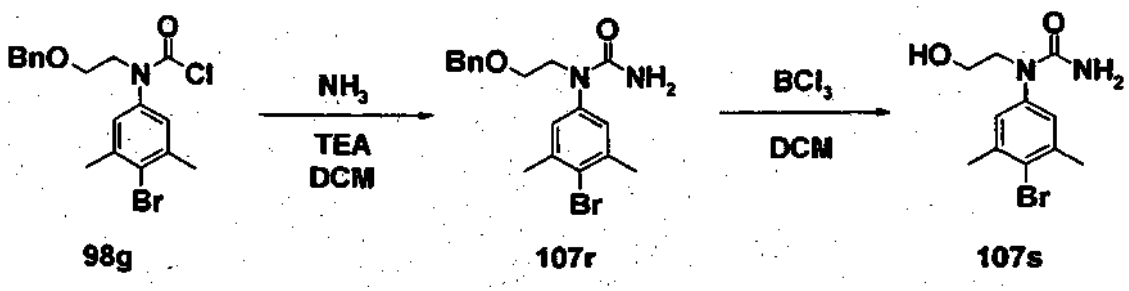
(Reacción 107-10)



El éster terc-butílico del ácido 4-[Acetil-(4-bromo-3-metil-fenil)-amino]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 y la Reacción 12-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13-1,30 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,76 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,72-2,84 (2H, m), 4,07-4,20 (2H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,4 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 605 (1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-(2-hy-droxi-etil)-urea) se sintetizó de la siguiente forma.

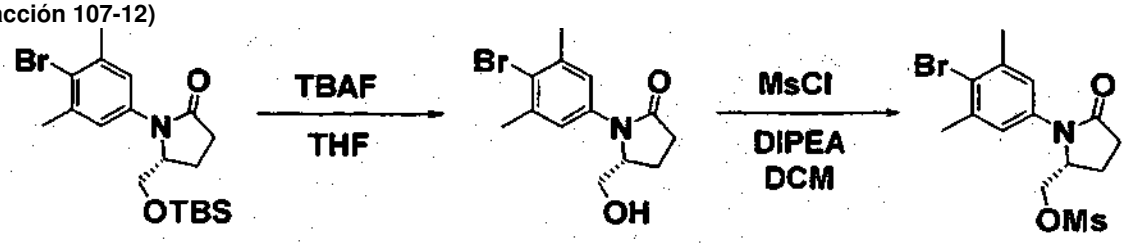
(Reacción 107-11)



1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 82-1 y la Reacción 98-7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 287, 289 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 606 ((R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(iso-propilamino-metil)-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

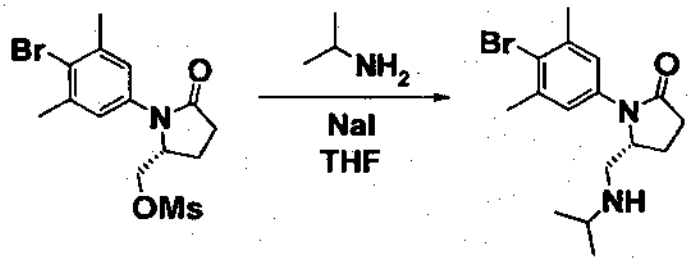
(Reacción 107-12)



39g **107t** **107u**

El (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 y la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,12 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

(Reacción 107-13)

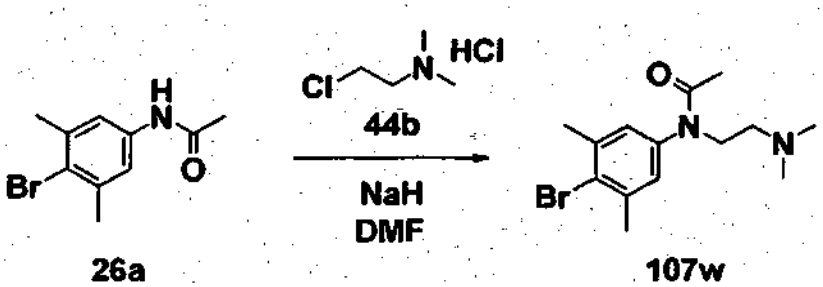


107u **107v**

Yoduro de sodio (cantidad catalítica) e isopropilamina (1,37 g, 23 mmol) se añadieron a una disolución de (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (150 mg, 0,399 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 70 °C durante 1,5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(isopropilamino-metil)-pirrolidin-2-ona (83 mg, 61 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,12 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 0,97 (dd, 6H, J = 2,67 Hz, J = 6,1 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 607 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-14)

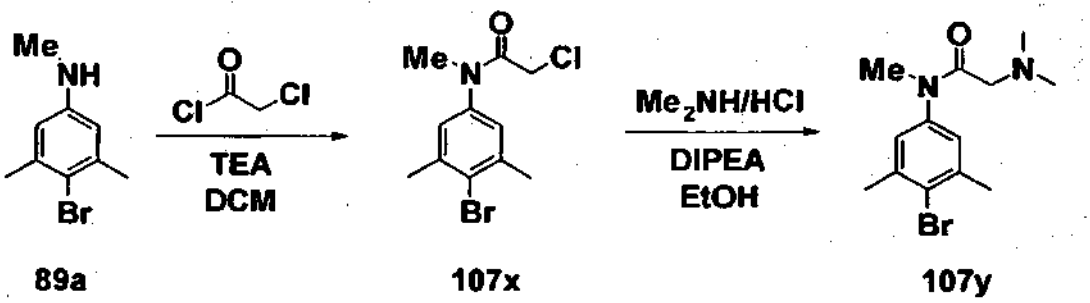


26a **107w**

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 313, 315 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 608 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-2-dimeth-ilamino-N-metil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

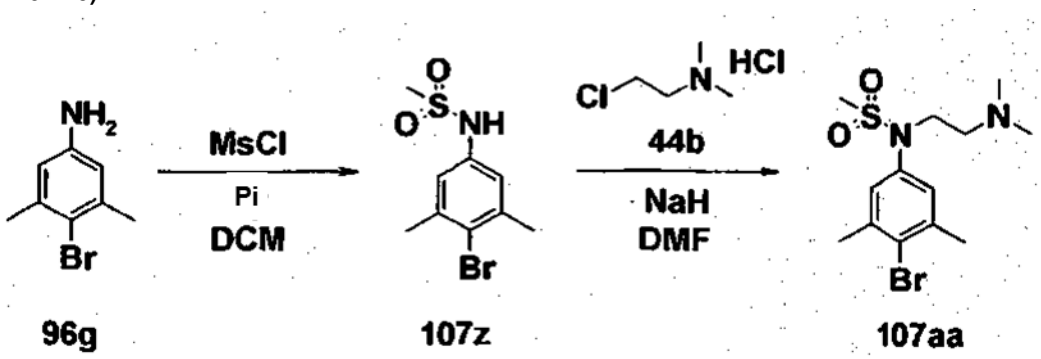
(Reacción 107-15)



N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-2-dimetilamino-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 y la Reacción 95-17 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 299, 301 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 609 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-dimetilamino-etil)-metanosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

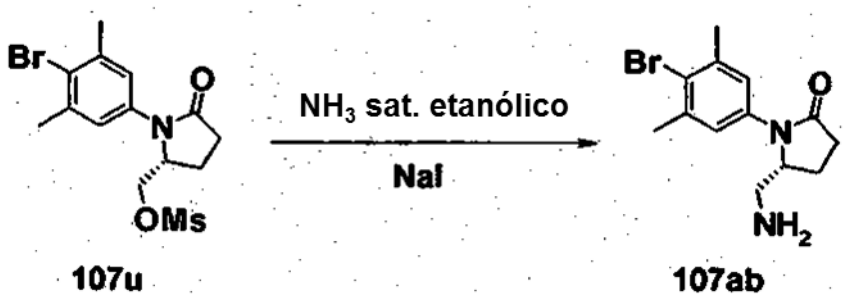
(Reacción 107-16)



N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-dimetilaminoetil)-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 6-1 y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 349, 351 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 610 ((R)-5-(aminometil)-1-(4-bromo-3,5-dimeth-ilfenil)pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

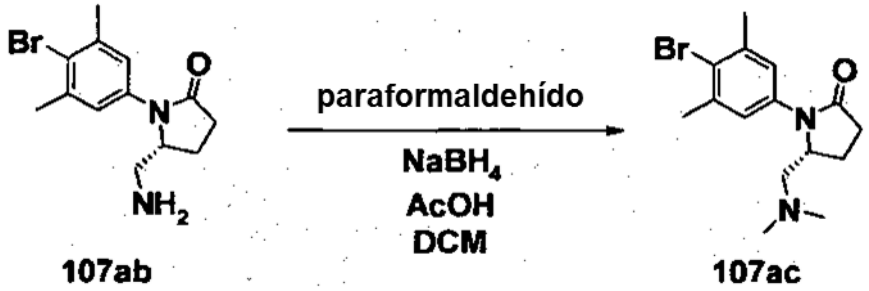
(Reacción 107-17)



(R)-5-(Aminometil)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 107-13 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,10 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 611 ((R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-dimetilaminometil-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

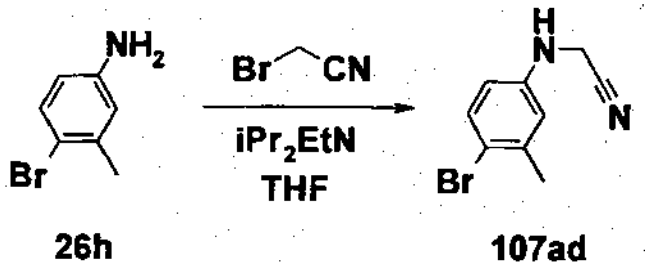
(Reacción 107-18)



(R)-1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-dimetilaminometil-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 80-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,14 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,4 (s, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,10 (m, 1H).

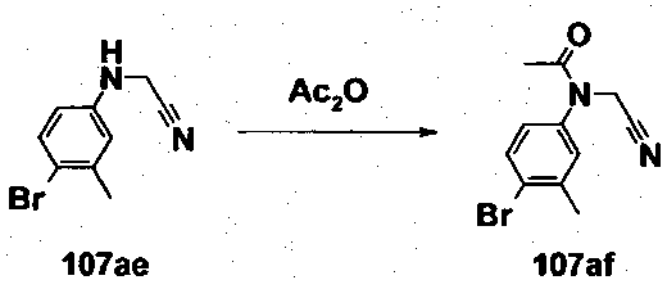
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 612 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-cianometil-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-19)



(4-Bromo-3-metil-fenilamino)-acetonitrilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-17 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,36 (3H, s), 3,86-3,93 (1H, m), 4,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 8, 8, 3,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz).

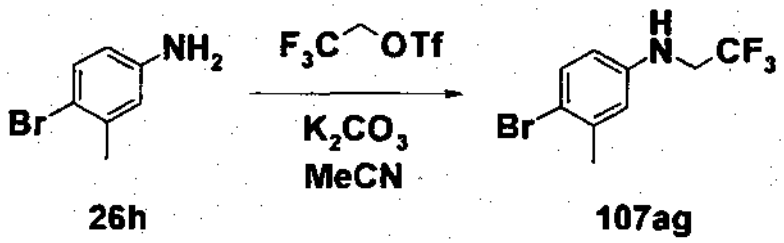
(Reacción 107-20)



Anhídrido acético (4,99 ml) se añadió a (4-bromo-3-metil-fenilamino)-acetonitrilo (594 mg, 2,64 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a 115 °C durante una hora. La disolución de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-cianometil-acetamida (697 mg, 99 %).
MS (ESI) m/z = 267, 269 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 613 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

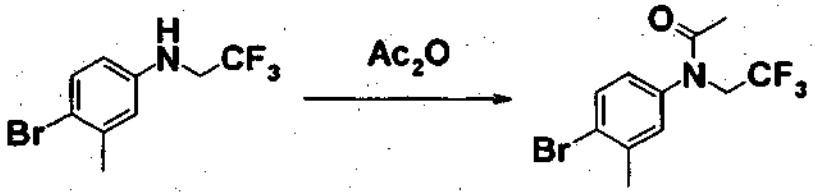
(Reacción 107-21)



26h 107ag

Se añadieron carbonato de potasio (2,50 g, 18,1 mmol) y 2,2,2-trifluoro-etil éster del ácido trifluorometanosulfónico (2,36 ml, 16,4 mmol) se añadieron a una disolución de 4-bromo-3-metilanilina (1,68 g, 9,03 mmol) en MeCN (39,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar (4-bromo-3-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (2,20 g, 91 %).
MS (ESI) m/z = 268, 270 (M+H)+.

(Reacción 107-22)

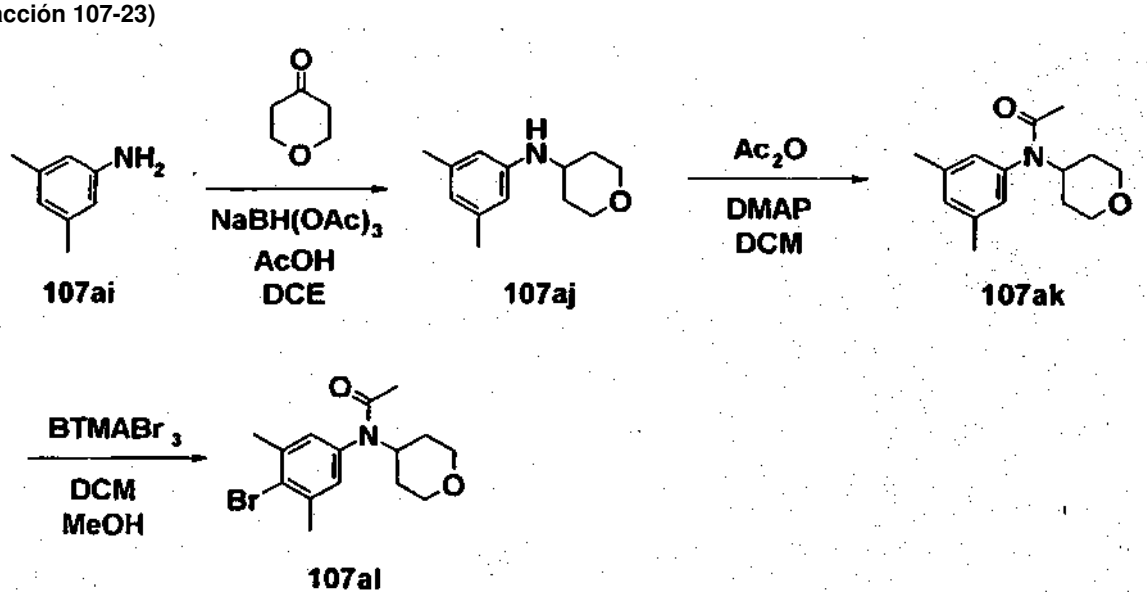


107ag 107ah

N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 107-20 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 310, 312 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 616 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(tet-rahidro-pyran-4-il)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-23)

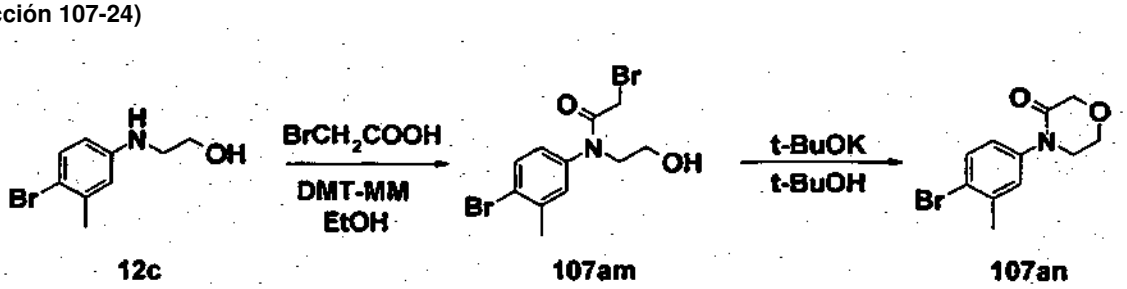


107ai 107aj 107ak 107al

N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(tetrahidro-pyran-4-il)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1, Reacción 19-2 (usando DMAP como base) y la Reacción 26-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 326, 328 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 617 (4-(4-bromo-3-metil-fenil)-morfolin-3-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 107-24)

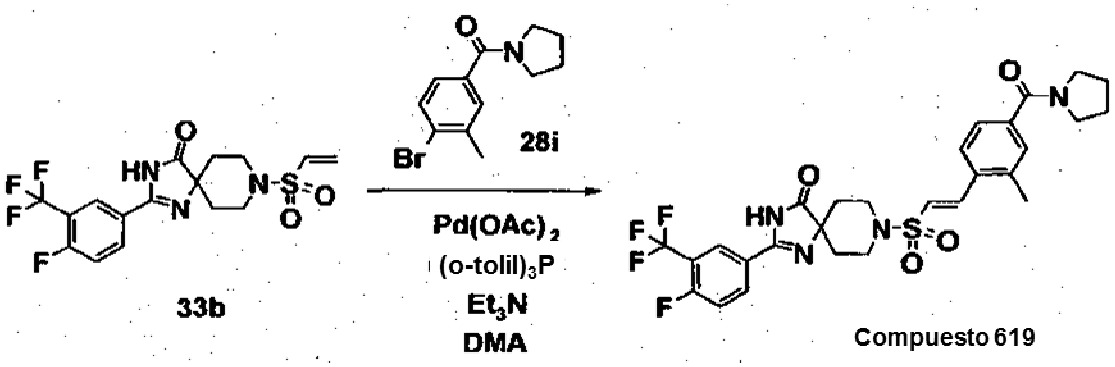


4-(4-Bromo-3-metil-fenil)-morfolin-3-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 y la Reacción 96-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 270, 272 (M+H)+.

Ejemplo 108

2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 619)

(Reacción 108-1)

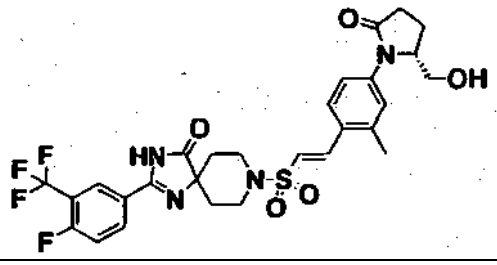


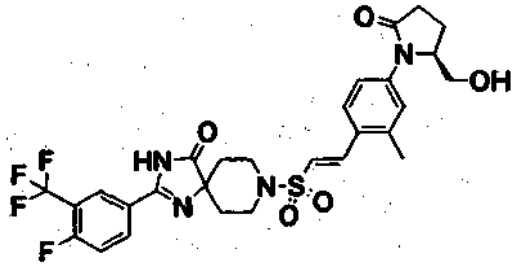
2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 593 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 108 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 620 al Compuesto 621)

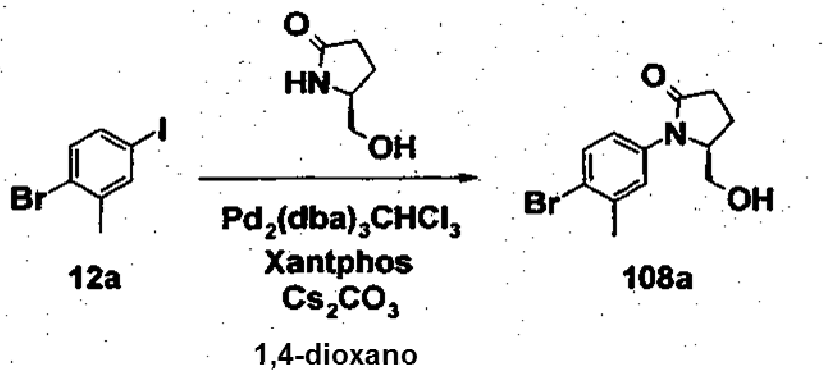
[Tabla 83]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
620		LCMS-C-1	2,48	609 (M+H)+

621		LCMS-C-1	2,43	609 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 621 ((S)-1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 108-2)

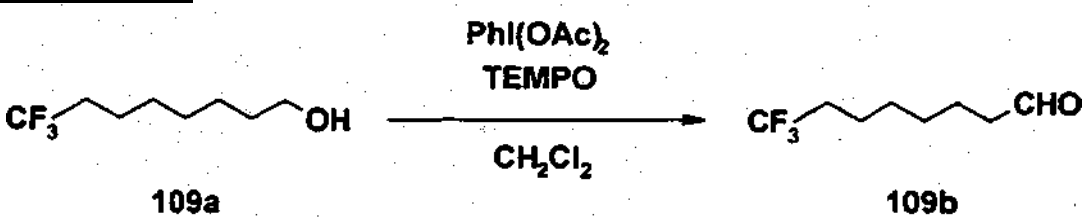


(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-hidroximetil-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 284 (M+H)+.

Ejemplo 109

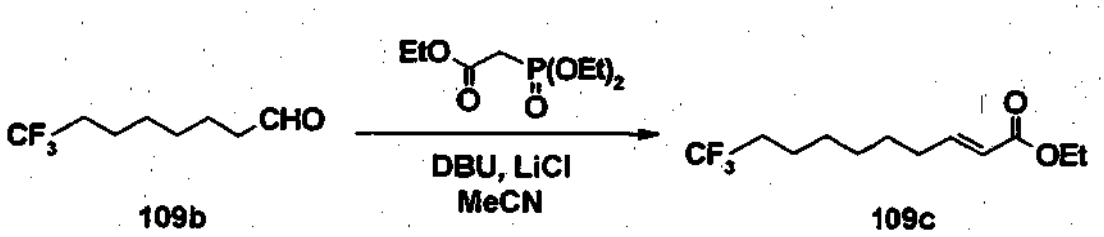
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 622)

(Reacción 109-1)



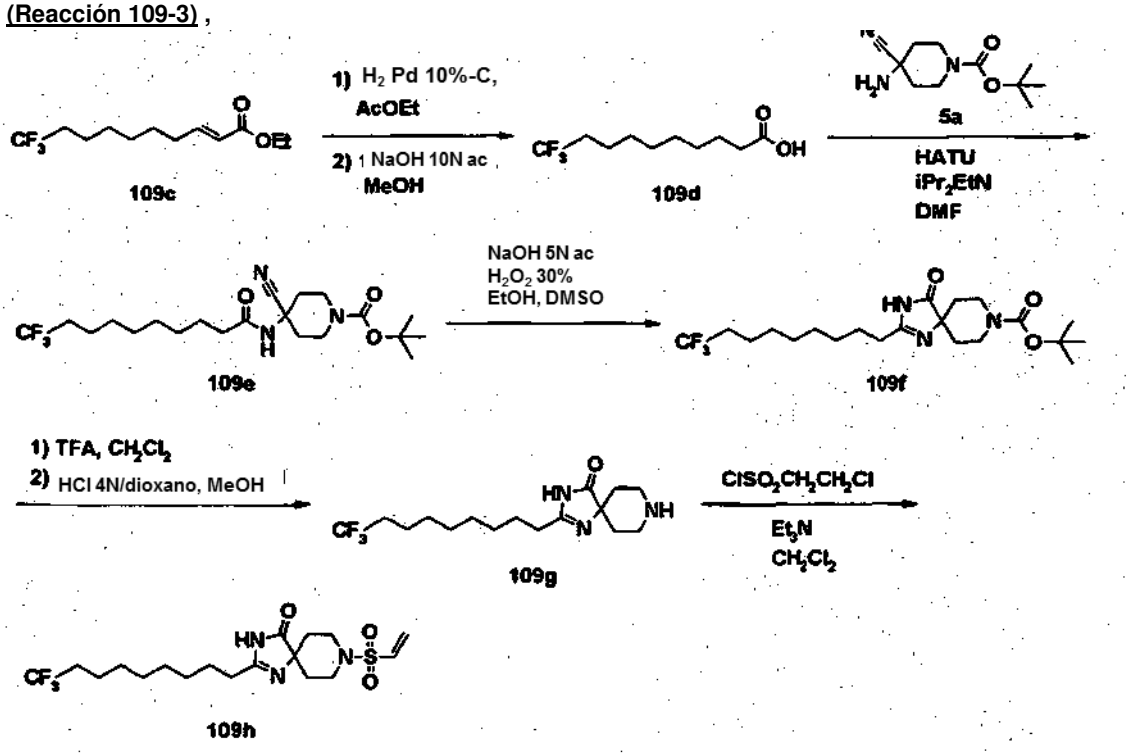
2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo (202 mg, 1,29 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (3,33 g, 10,4 mmol) se añadieron a una disolución de 8,8,8-trifluoro-octanol (-8,63 mmol) in diclorometano (34,5 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio (100 ml), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y disolución saturada de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 8,8,8-trifluoro-octanal como una sustancia oleosa incolora (310 mg, dos etapas, 20 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35-1,50 (4H, br-m), 1,58-1,62 (2H, br-m), 1,68-1,73 (2H, br-m), 2,05-2,17 (2H, br-m), 2,49 (2H, t, J = 7,1 Hz), 9,82 (1H, s).
RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -66,3 (3F, s).

Reacción 109-2



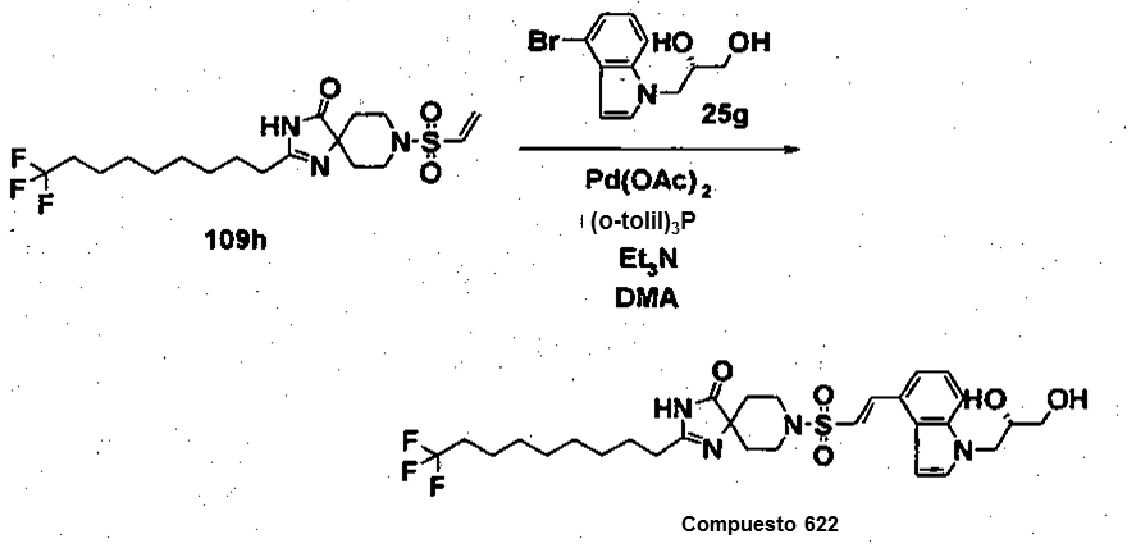
1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (436 µl, 2,92 mmol) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético (633 µl, 2,43 mmol) y cloruro de litio (144 mg, 3,41 mmol) en acetonitrilo (20,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una disolución de 8,8,8-trifluoro-octanal (2,43 mmol) en acetonitrilo (4,3 ml) se añadió gota a gota a la disolución de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se diluyó con terc-butil metil éter (200 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml, H_2O (30 ml) y disolución saturada de salmuera (30 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster etílico del ácido (E)-10,10,10-trifluoro-dec-2-enoico como una sustancia oleosa incolora (426,6 mg, 70 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31-1,41 (4H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 1,51-1,59 (2H, m), 1,99-2,12 (2H, m), 2,20 (2H, ddd, J = 14,5, 7,2, 1,5 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,81 (1H, dt, J = 15,7, 1,6 Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,6, 7,0 Hz).
RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -66,4 (3F, s).

(Reacción 109-3) ,



8-etenosulfonil-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2, Reacción 23-2, Reacción 10-14, Reacción 1-4, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 424 (M+H)+.

(Reacción 109-4)

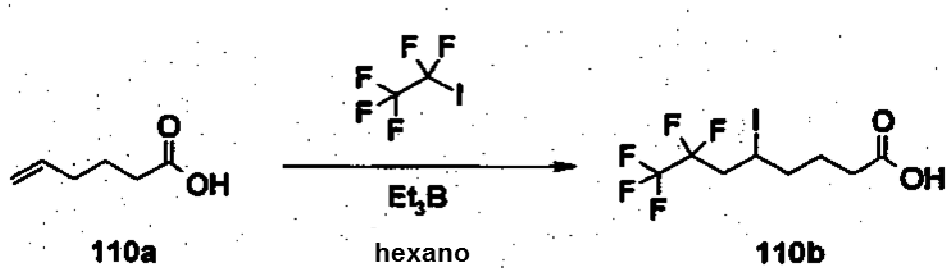


8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+.

Ejemplo 110

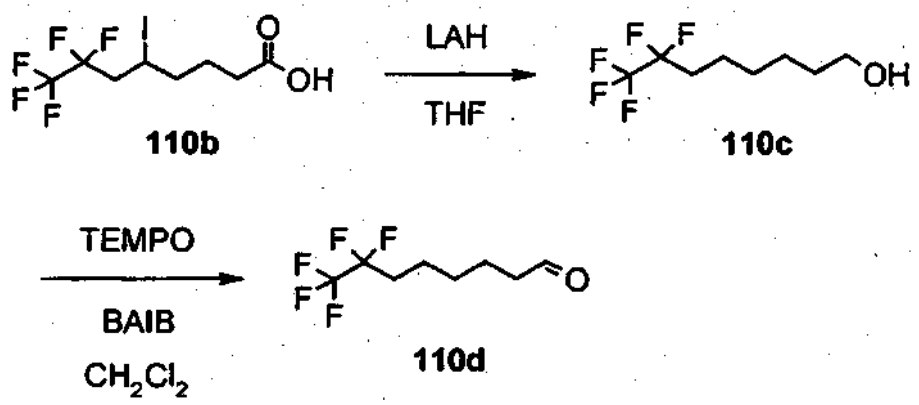
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 623)

(Reacción 110-1).



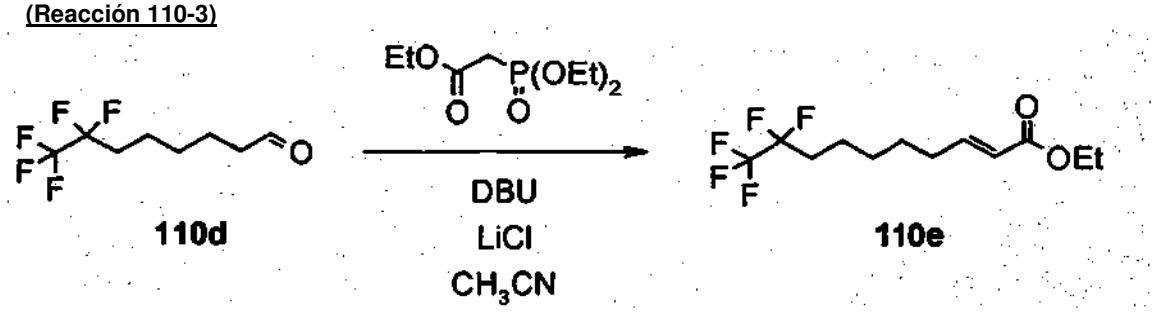
Trietilborano (43,8 ml, 438 mmol) y 1,1,1,2,2-pentafluoro-2-iodo-etano (8,52 ml, 657 mmol) se añadieron a una disolución de ácido hex-5-enoico (5,21 ml, 438 mmol) en hexano (219 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el ácido 7,7,8,8,8-pentafluoro-5-yodo-octanoico (pureza 80 %) como una sustancia oleosa incolora (2,63 g, 17 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72-1,82 (1H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,36-2,46 (2H, m), 2,67-2,96 (2H, m), 4,65-4,34 (1H, m).

(Reacción 110-2)



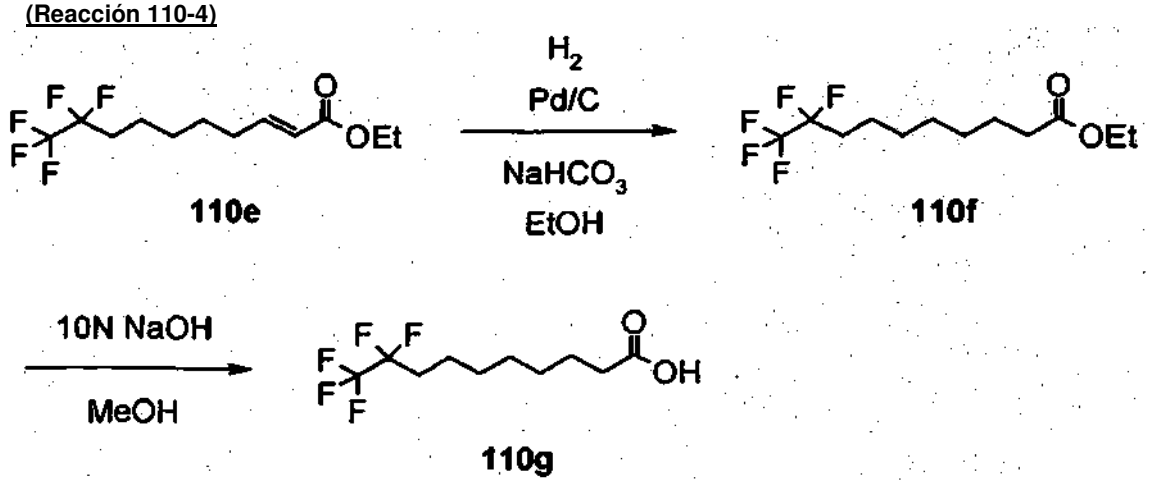
7,7,8,8,8-Pentafluoro-octanal se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-28 y la Reacción 109-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 110-3)



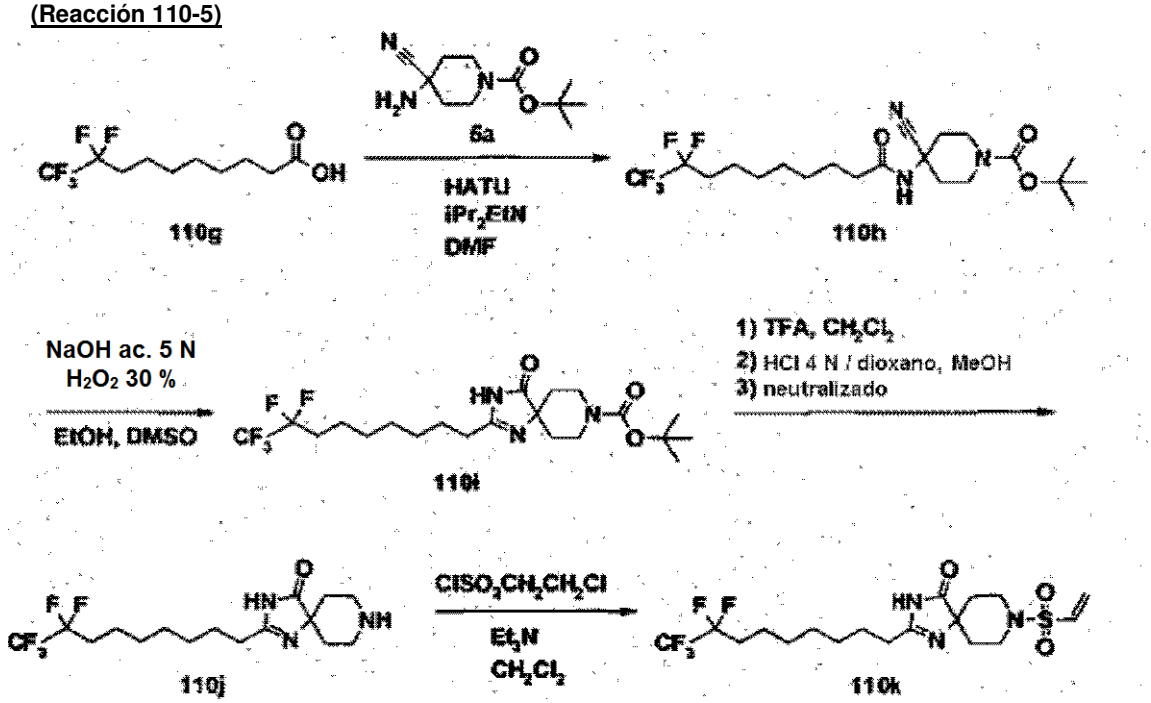
1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (1,08 ml, 7,26 mmol) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido (dietoxi-fosfo-il)-acético (1,57 ml, 7,87 mmol) y cloruro de litio (359 mg, 8,47 mmol) en acetonitrilo (60,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una disolución de 7,7,8,8,8-pentafluoro-octanal (1,32 g, 6,05 mmol) en acetonitrilo (20,5 ml) se añadió gota a gota a la disolución de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se diluyó con terc-butil metil éter (300 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N (50 ml), H_2O (50 ml) y disolución saturada de salmuera (50 ml), se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar éster etílico del ácido (E)-9,9,10,10,10-pentafluoro-dec-2-enoico (pureza 80 %) como una sustancia oleosa incolora (49,7 mg, 47 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37-1,44 (1H, m), 1,46-1,52 (1H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,79-5,86 (1H, m), 6,88-6,98 (1H, m).

(Reacción 110-4)



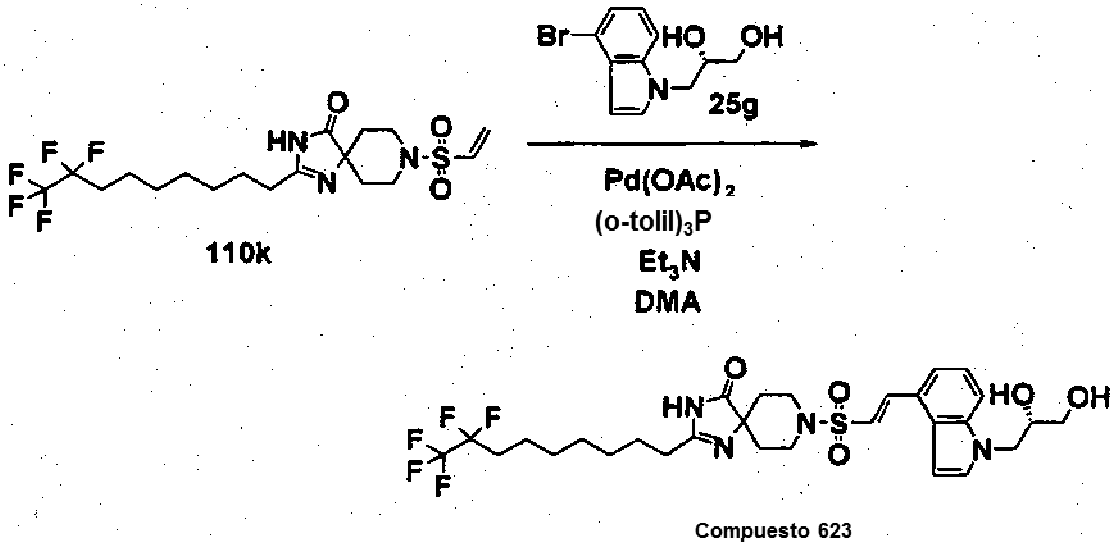
El ácido 9,9,10,10,10-pentafluoro-decanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31-1,44 (6H, br-m), 1,53-1,68 (4H, m), 1,92-2,08 (2H, br-m), 2,36 (2H, t, J = 7,6 Hz).

(Reacción 110-5)



8-etenosulfonil-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 460 (M+H)+.

(Reacción 110-6)

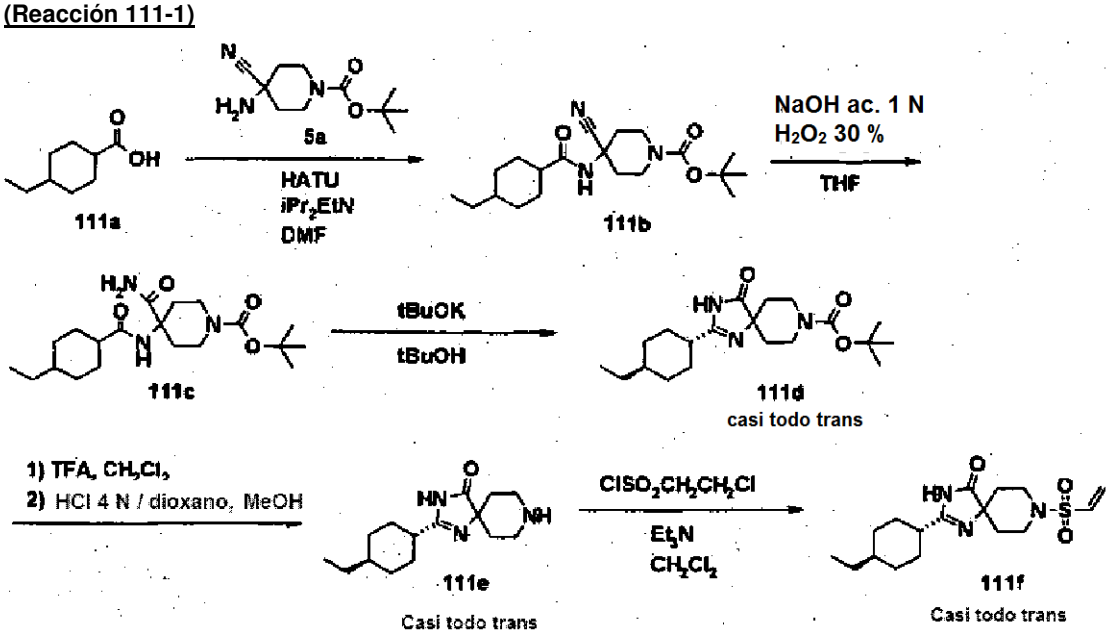


8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 649 (M+H)+.

Ejemplo 111

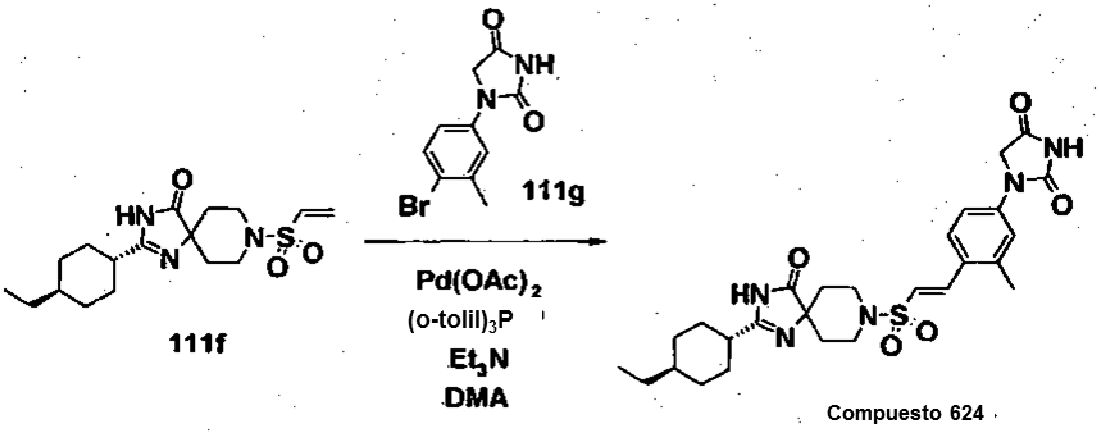
1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 624)

(Reacción 111-1)



8-etenosulfonil-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-11, Reacción 10-12, Reacción 4-1, Reacción 5-3 y Reacción 25-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 352 (M-H) -.

(Reacción 111-2)

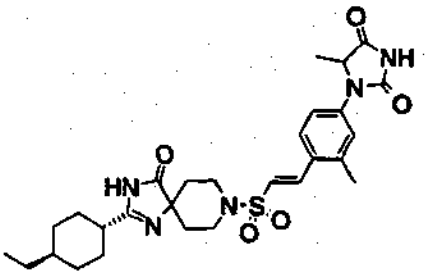
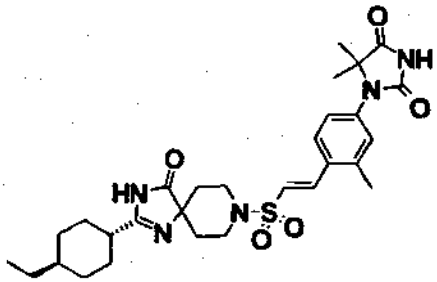


1-(4-((E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 542 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 111-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

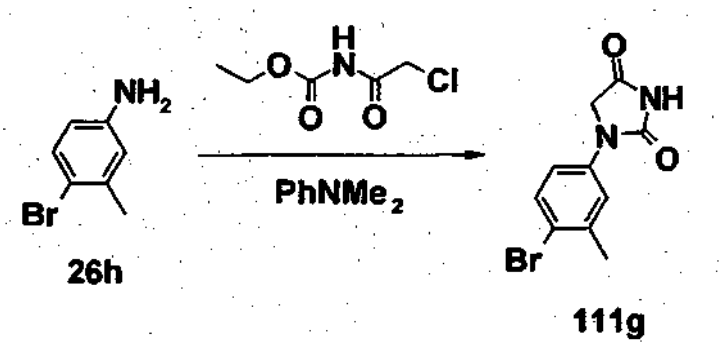
(Compuestos 625 al Compuesto 626)

[Tabla 84]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
625		LCMS-C-1	2,7	556 (M+H)+
626		LCMS-C-1	2,73	571 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 624 (1-(4-bromo-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

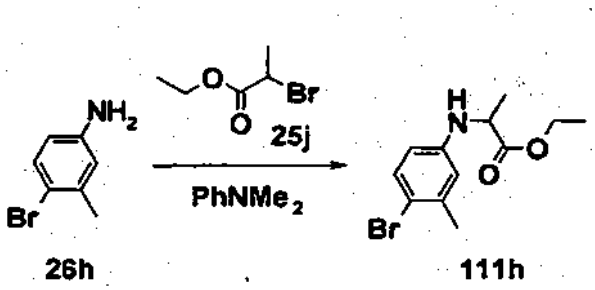
(Reacción 111-3)



El éster etílico del ácido (2-cloro-acetil)-carbámico (356 mg, 2,15 mmol) se añadió a 4-bromo-3-metil-fenilamina (400 mg, 2,15 mmol) y dimetilfenilamina (273 µl, 2,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 130 °C durante cinco horas, y la disolución de reacción se enfrió después. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH_3CN para dar 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona como un sólido incoloro (314 mg, 54 %).
MS (ESI) m/z = 267, 269 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 625 (1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

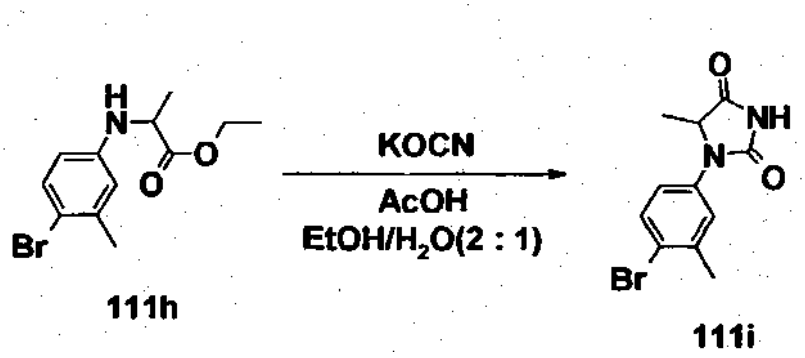
(Reacción 111-4)



Éster etílico del ácido 2-Bromo-propiónico (973 mg, 5,22 mmol) se añadió a 4-bromo-3-metil-fenilamina (1,00 g, 5,37 mmol) y dimetilfenilamina (682 µl, 5,37 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas.

La disolución de reacción se enfrió a continuación y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster etílico del ácido 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-propiónico como una forma de color amarillo (1,38 g, 90 %).
MS (ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+.

(Reacción 111-5)

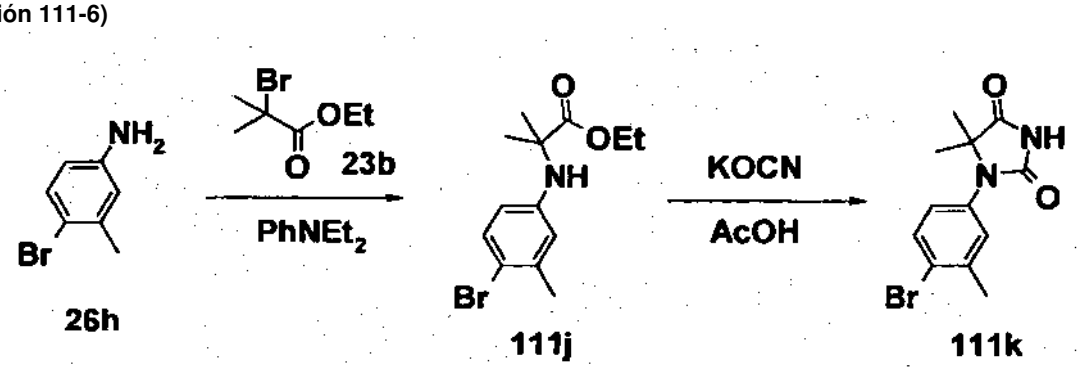


111h 111i

KOCN (326 mg, 4,02 mmol) se añadió a una disolución mezclada de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-propiónico (383 mg, 1,34 mmol) en EtOH (5,30 ml) and H_2O (2,68 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y a 60 °C durante 11 horas, y a continuación se añadió AcOH (1 ml), seguido por agitación adicional durante dos horas. KOCN (163 mg, 2,01 mmol), seguido por agitación adicional durante tres horas. La disolución de reacción se enfrió. H_2O (50 ml) se añadió a la disolución de reacción a temperatura ambiente, y esta capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona como na forma de color amarillo (134 mg, 35 %).
MS (ESI) m/z = 283, 285 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 626 (1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 111-6)



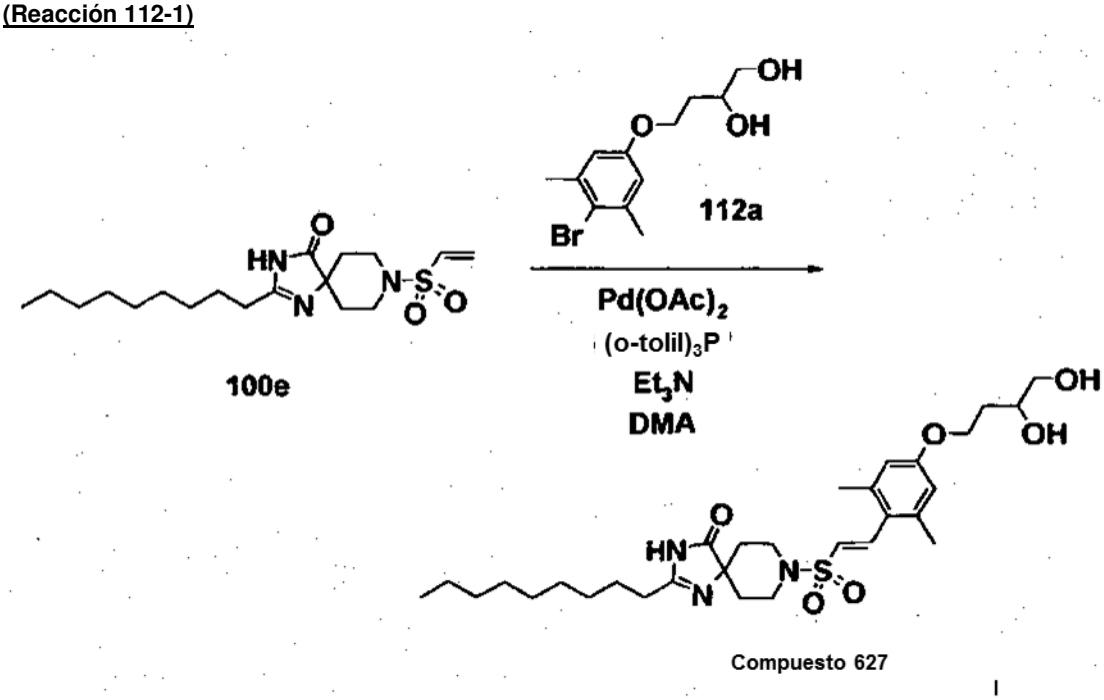
26h 111j 111k

1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 111-4 y la Reacción 111-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297, 299 (M+H)+.

Ejemplo 112

8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 627)

(Reacción 112-1)

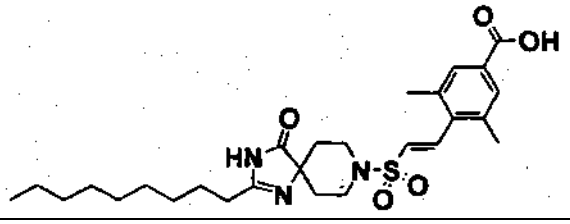


8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-nonil-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 578 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 112 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 628)

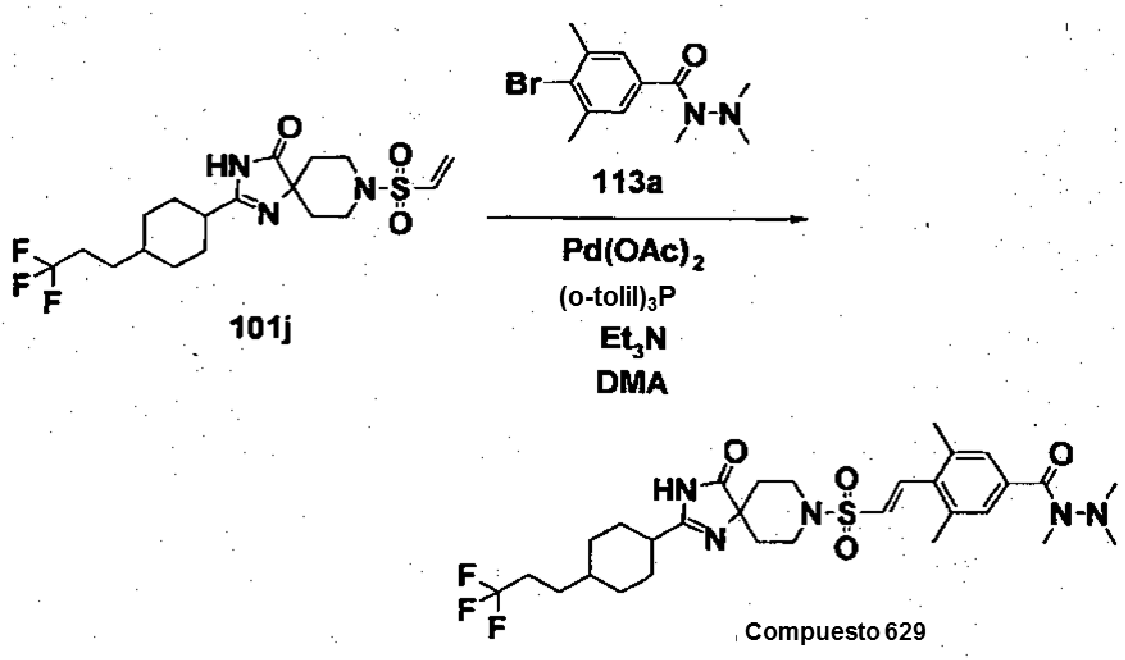
[Tabla 85]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
628		LCMS-F-1	0,96	518 (M+H)+

Ejemplo 113

Trimetilhidrazida del ácido 3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico (Compuesto 629)

(Reacción 113-1)

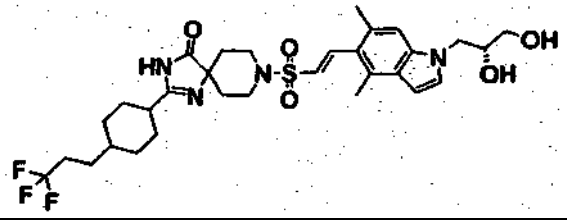


La trimetilhidrazida del ácido 3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 626 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 113 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

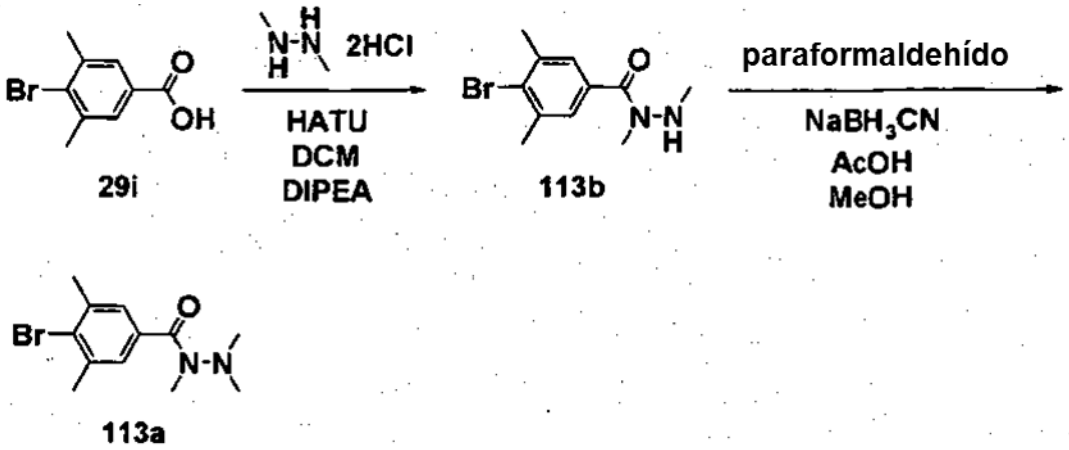
(Compuesto 630)

[Tabla 86]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
630		LCMS-D-1	2,37	639 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 629 (trimetilhidrazida del ácido 4-bromo-3,5-dimetil-benzoico) se sintetizó de la siguiente forma.

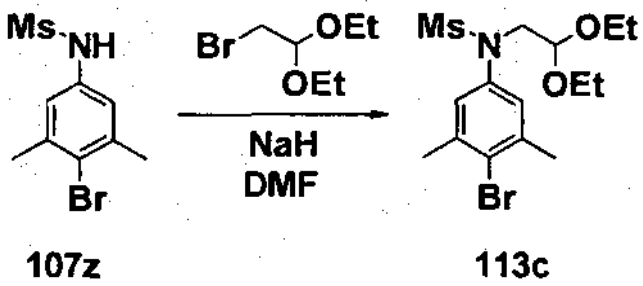
(Reacción 113-2)



La Trimetilhidrazida del ácido 4-bromo-3,5-dimetil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 41-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,20 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,42 (s, 6H).

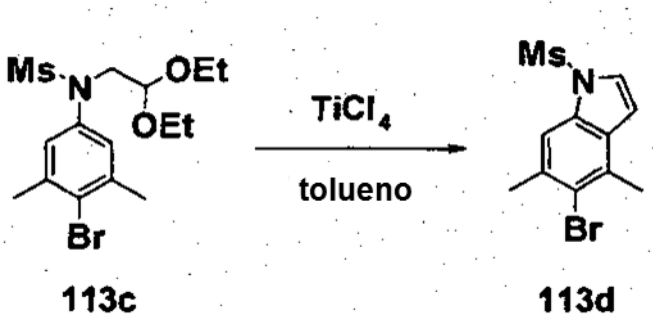
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 630 ((R)-3-(5-bromo-4,6-dimetil-indol-1-il)-propano-1,2-diol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 113-3)



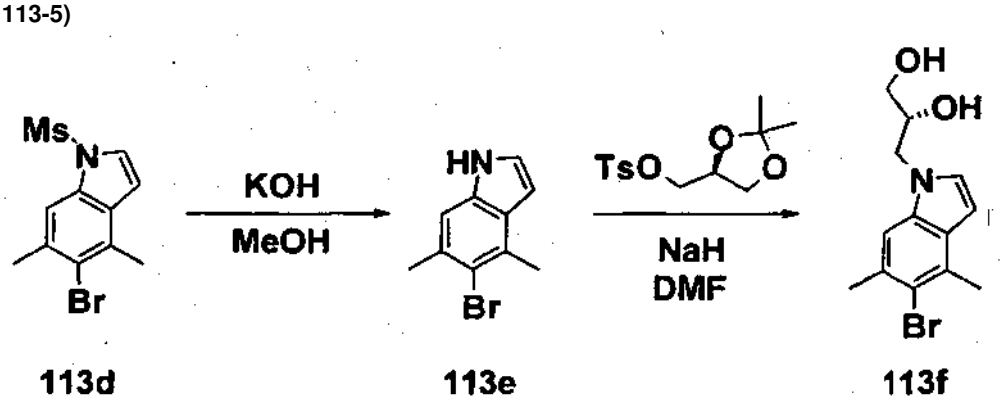
N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2,2-dietoxi-etil)-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,06 (s, 2H), 4,57 (t, 1H, J = 5,72 Hz), 3,71 (d, 2H, J = 5,72 Hz), 3,64 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 1,15 (t, 6H, J = 7,24 Hz).

(Reacción 113-4)



Una disolución de 1 M de cloruro de titanio (IV) en dicloroetano (5,3 ml, 5,3 mmol) se añadió a una disolución de N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-(2,2-dietoxi-etil)-metanosulfonamida (2,09 g, 5,3 mmol) en tolueno (17 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante dos horas. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 5-bromo-4,6-dimetil-1-metanosulfonil-indol (1,28 g, 80 %). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 3,81 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 3,81/0,76 Hz, 3,07 (s, 3H), 2,57 (d, 6H, J = 13,73 Hz).

(Reacción 113-5)



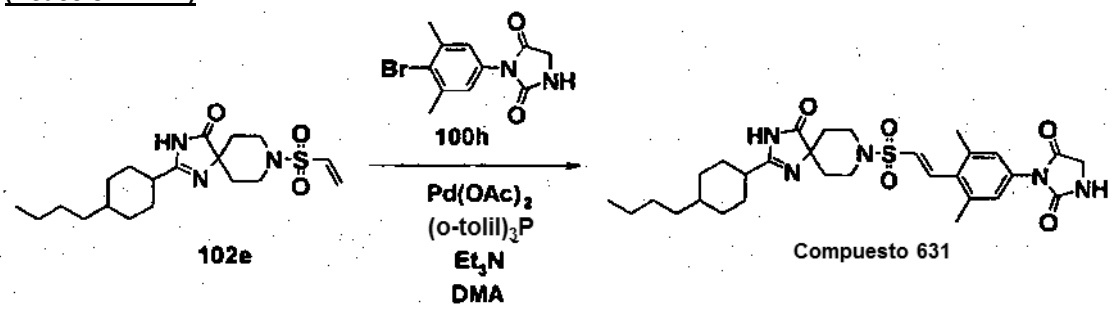
113d 113e 113f

(R)-3-(5-Bromo-4,6-dimetil-indol-1-il)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 14-1 y la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 298, 300 (M+H)+.

Ejemplo 114

3-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 631)

(Reacción 114-1)

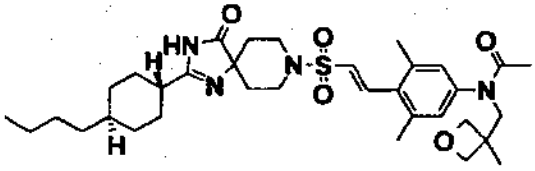


3-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 584 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 114 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 632)

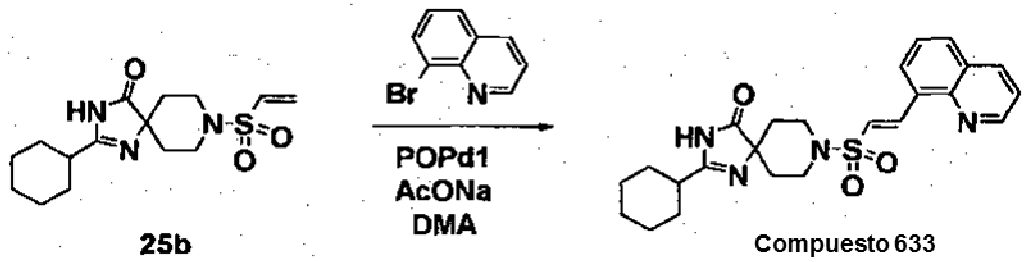
[Tabla 87]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
632		LCMS-D-1	3. 22	627 (M+H)+

Ejemplo 115

2-ciclohexil-8-((E)-2-quinolin-8-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 633)

(Reacción 115-1)

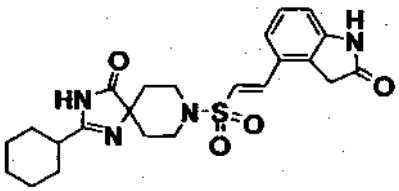


2-Ciclohexil-8-etenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (20 mg, 61,5 µmol), 8-bromoquinolina (19 mg, 91,3 µmol), POPd1 (Combiphos, 2,9 mg, 3,1 µmol) y acetato de sodio (7,6 mg, 92,6 µmol) en dimetilacetamida(0,6 ml) se mezclaron en un tubo precintado bajo atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se irradió en un aparato de microondas (190 ºC, 40 min). La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-ciclohexil-8-((E)-2-quinolin-8-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (15,3 mg, 16 %).
MS (ESI) m/z = 453 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 115 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 634)

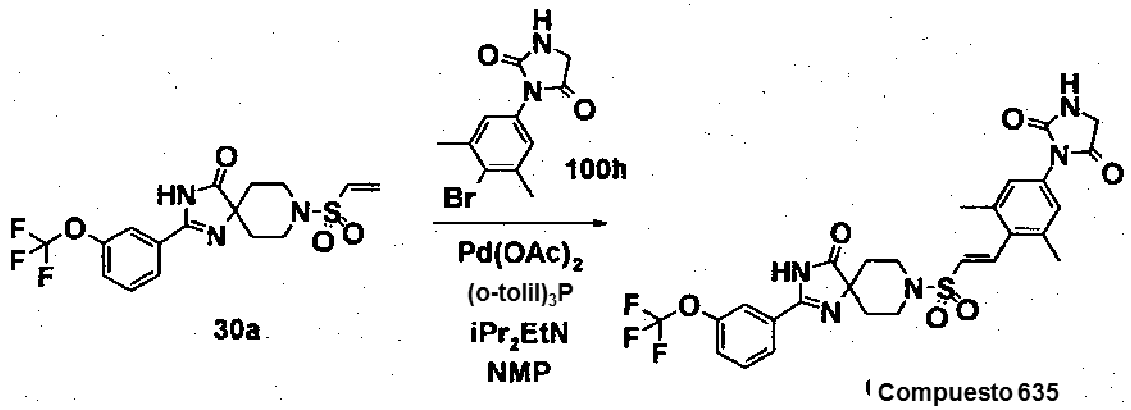
[Tabla 88]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
634		LCMS-1	2,3	457 (M+H)+

Ejemplo 116

3-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 635)

(Reacción 116-1)

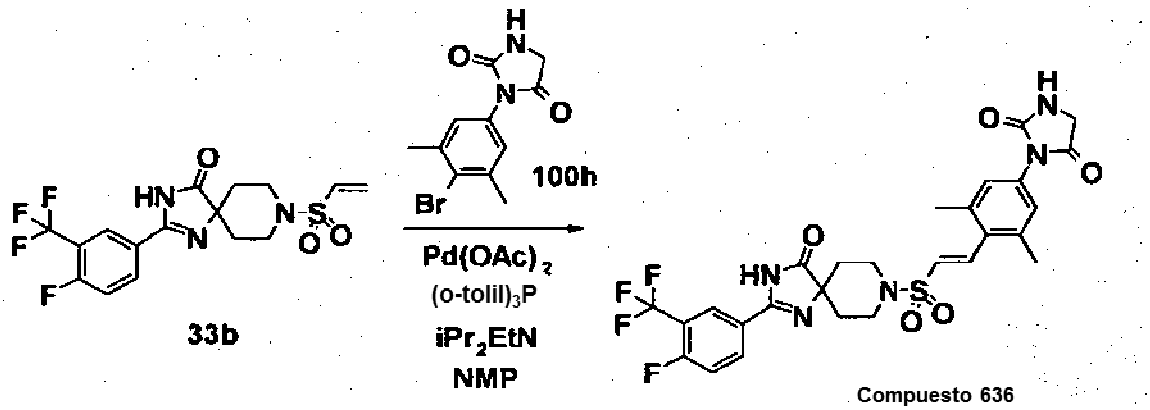


3-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando NMP como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 606 (M+H)+.

Ejemplo 117

3-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 636)

(Reacción 117-1)

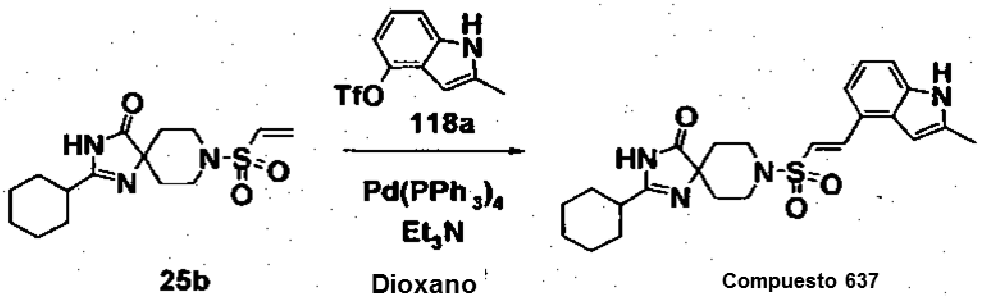


3-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando NMP como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 608 (M+H)+.

Ejemplo 118

2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 637)

(Reacción 118-1)

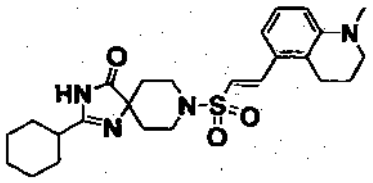


Una mezcla de 2-ciclohexil-8-etenosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100 mg, 0,307 mmol), éster del ácido 2-metil-1H-indol-4-il trifluoro-metanosulfónico (129 mg, 0,462 mmol), tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (35 mg, 30,2 µmol) y trietilamina (130 µl, 0,933 mmol) en 1,4-dioxane (1,5 ml) se calentó con agitación a 100 ℃ durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (19,3 mg, 14 %).
MS (ESI) m/z = 455 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 118 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

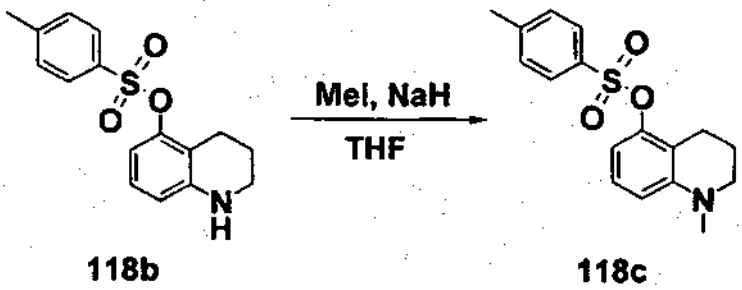
(Compuesto 638)

[Tabla 89]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
638		LCMS-A-1	1,99	471 (M+H)+

El 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico utilizado en la síntesis del Compuesto 638 se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 118-2)



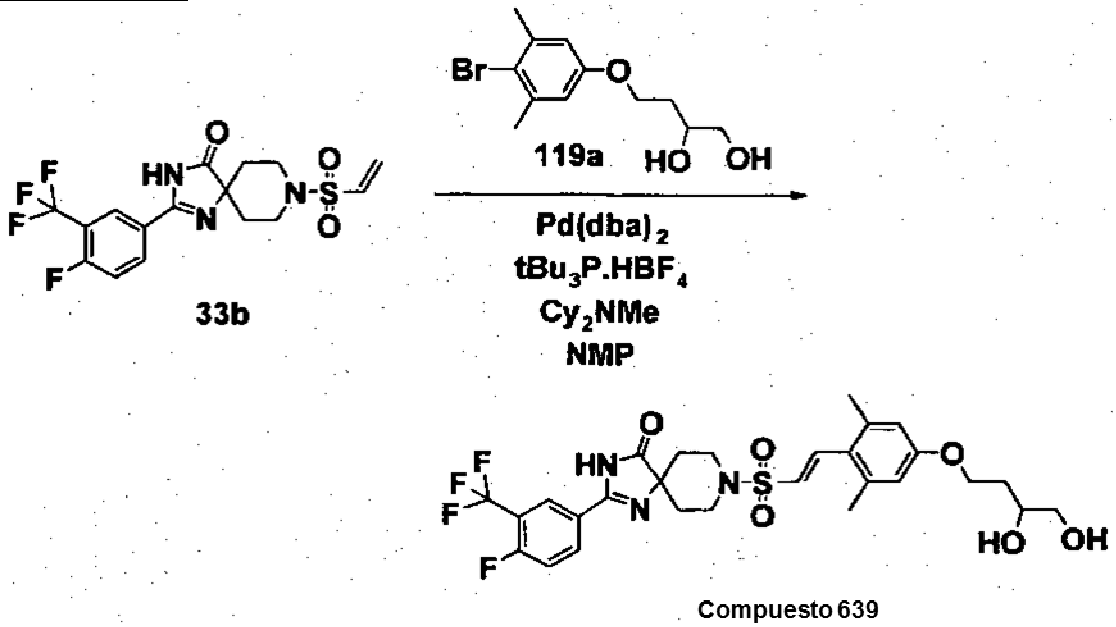
118b 118c

El 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il éster del ácido tolueno-4-sulfónico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1,92-2,02 (2H, m), 2,75-2,82 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,22-3,28 (2H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 7,03-7,10 (1H, dd, J = 8,1,8,1 Hz).

Ejemplo 119

8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 639)

(Reacción 119-1)



33b

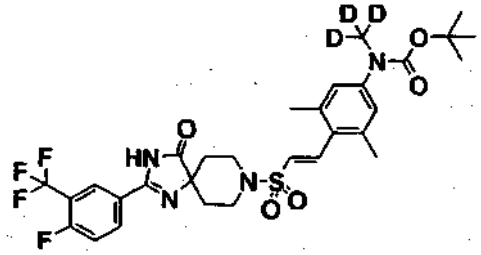
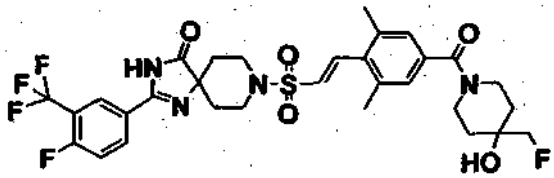
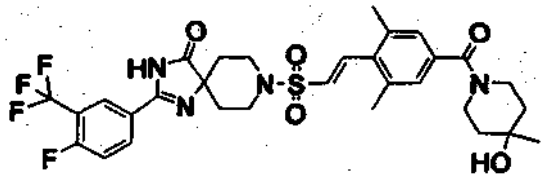
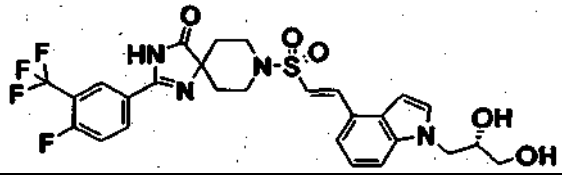
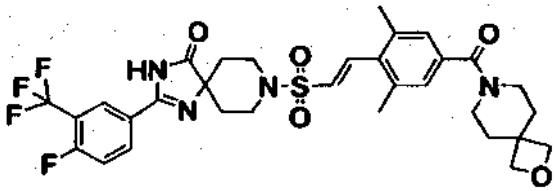
Compuesto 639

8-etenosulfonil-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (57,6 mg, 0,142 mmol), 4-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-butano-1,2-diol (49,3 mg, 0,170 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (8 mg, 0,014 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (4 mg, 0,014 mmol) se introdujeron en un vial. NMP (0,5 ml) y N-metildiciclohexilamina (36,1 µl, 0,170 mmol) se añadieron secuencialmente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla

se calentó con agitación a 100 °C durante 2,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo:diclorometano:metanol = 10:10:1) para dar 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (42,8 mg, 49 %).
MS (ESI) m/z = 614 (M+H)+.

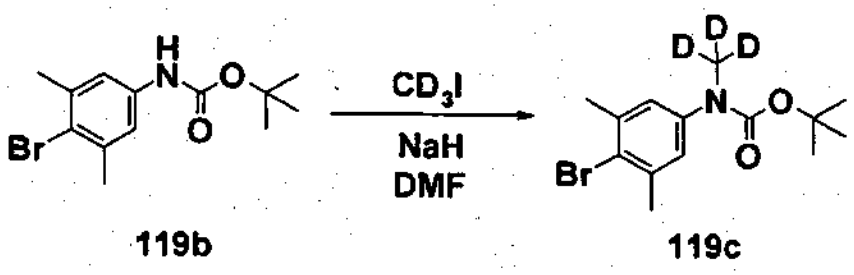
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 119 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 640 al Compuesto 644)

[Tabla 90]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
640		LCMS-F-1	1,13	642 (M+H)+
641		LCMS-F-1	0,99	669 (M+H)+
642		LCMS-C-1	2,7	651 (M+H)+
643		LCMS-C-1	2,6	595 (M+H)+
644		LCMS-F-1	1	663 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 640 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,1,1-$^2H_3$]metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 119-2)



119b 119c

Éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,1,1-$^{2}H_3$]metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 317 (M+H)+.

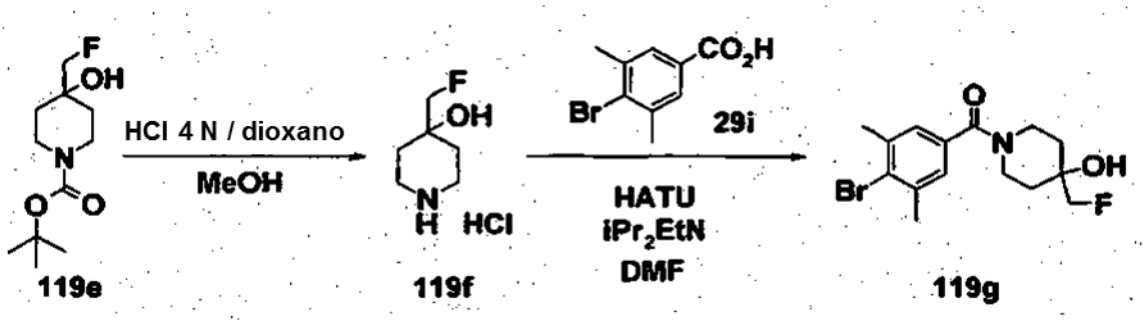
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 641 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 119-3)

119d 119e

Fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 5,6 ml 5,6 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 1-oxa-6-aza-spiro[2,5]octane-6-carboxílico (400 mg, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 36 horas. La disolución de reacción se enfrió y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (87 mg, 19 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 2,93-3,31 (m, 2H), 3,69-3,94 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,30 (s, 1H).

(Reacción 119-4)

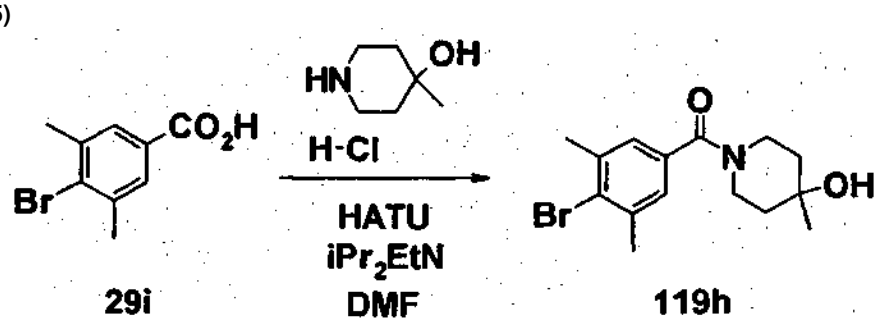


119e 119f 119g

(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 y la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 344, 346 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 642 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

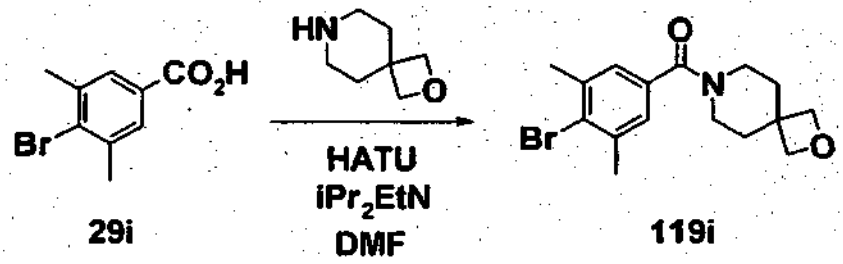
(Reacción 119-5)



(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 326, 328 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 644 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-oxa-7-aza-spiro[3,5]non-7-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 119-6)

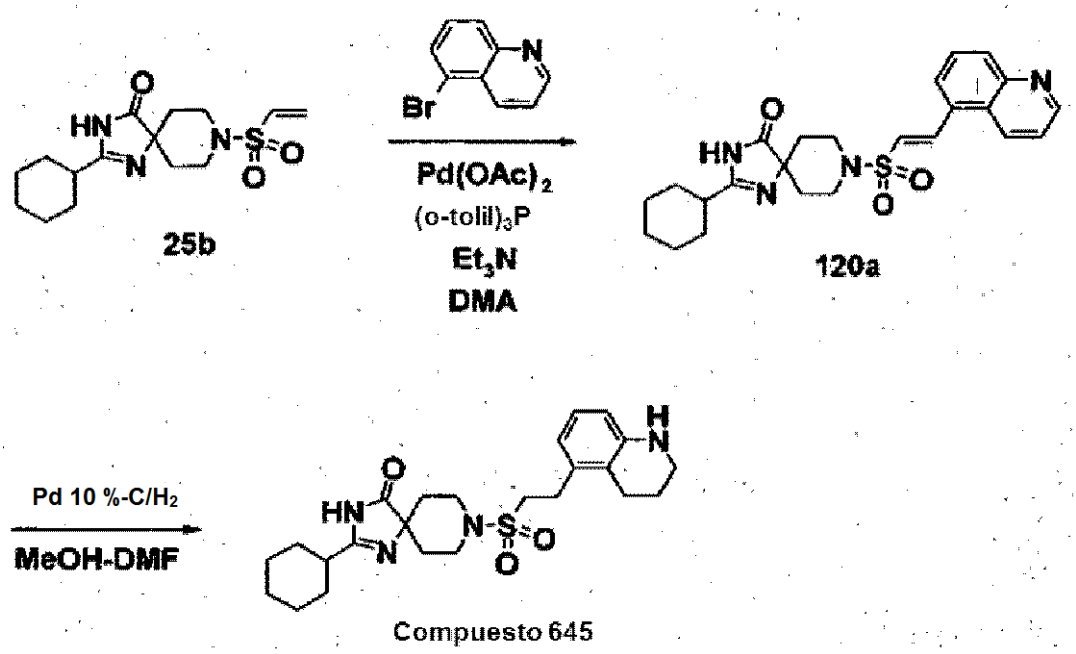


(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-oxa-7-aza-spiro[3,5]non-7-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 338, 340 (M+H)+.

Ejemplo 120

2-ciclohexil-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 645)

(Reacción 120-1)

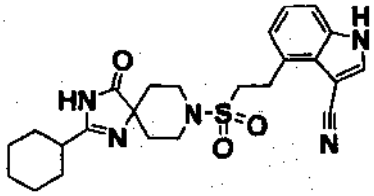
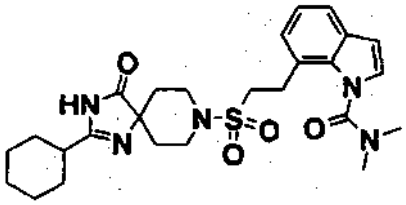
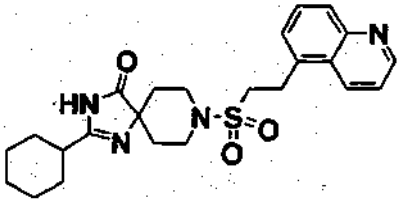
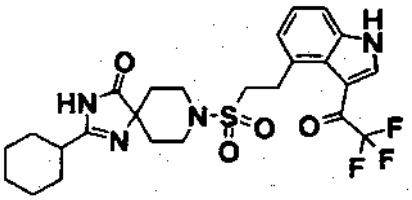
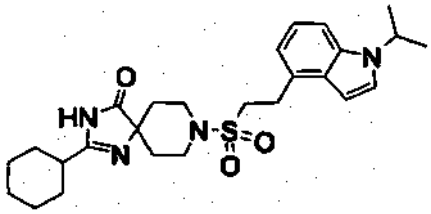
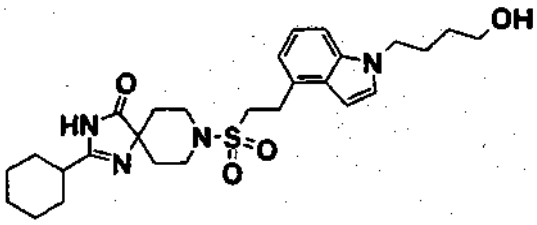


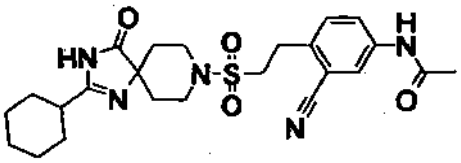
2-ciclohexil-8-[2-(1,,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 459 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 120 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 646 al Compuesto 652)

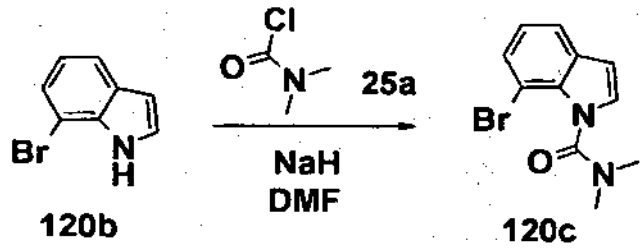
[Tabla 91]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
646		LCMS-C-1	2,42	468 (M+H)+
647		LCMS-C-1	2,60	514 (M+H)+
648		LCMS-C-1	2,47	455 (M+H)+
649		LCMS-C-1	2,70	539 (M+H)+
650		LCMS-C-1	2,88	485 (M+H)+
651		LCMS-A-1	2,05	515 (M+H)+

652		LCMS-D-1	2,07	486 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 647 (dimetilamida del ácido (7-bromo-indole-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

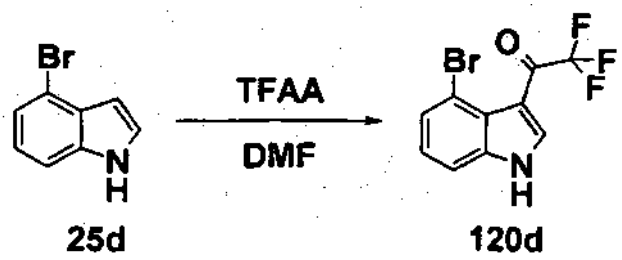
(Reacción 120-2)



La dimetilamida del ácido 7-bromo-indol-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 267, 269 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 649 (1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona) se sintetizó de la siguiente forma.

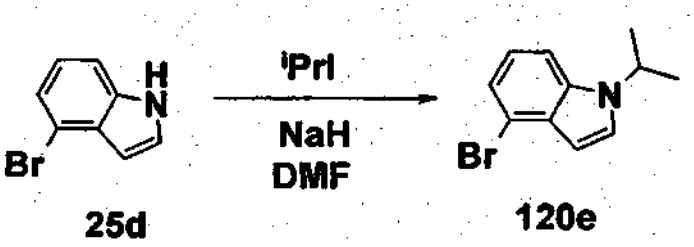
(Reacción 120-3)



Anhídrido trifluoroacético (0,08 ml, 6,12 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromoindol (1,00 g, 5,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo:hexano = 4:1. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y disolución saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (353 mg, 24 %).
MS (ESI) m/z = 292 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 650 (4-bromo-1-isopropil-1H-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

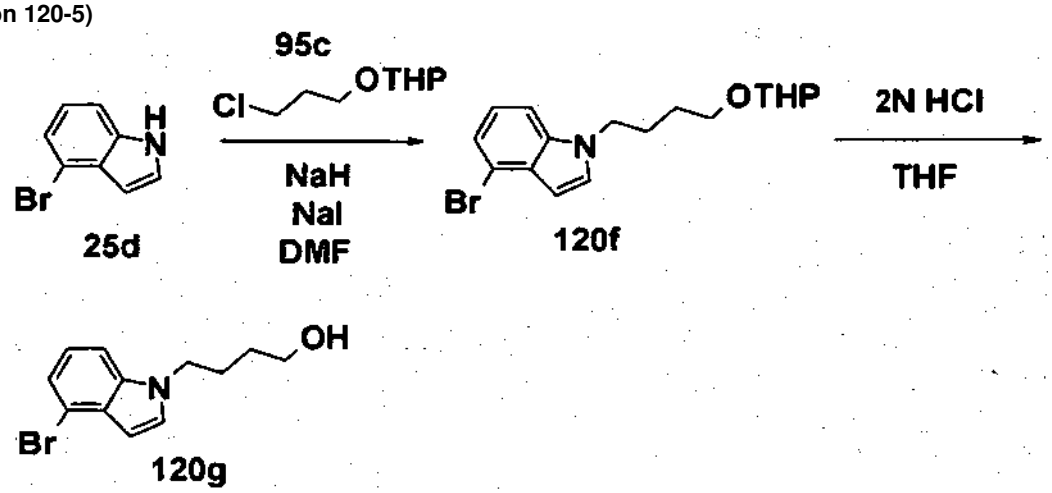
(Reacción 120-4)



4-Bromo-1-isopropil-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 238, 240 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 651 (4-(4-bromo-indol-1-il)-butan-1-ol) se sintetizó de la siguiente forma.

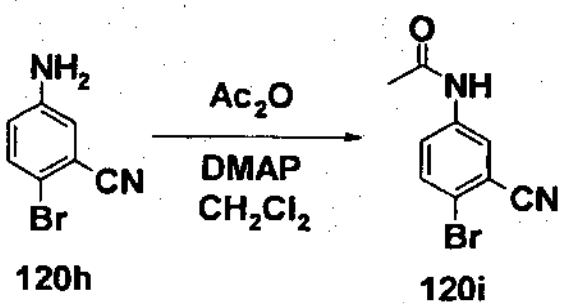
(Reacción 120-5)



4-(4-Bromo-indol-1-il)-butan-1-ol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 268, 270 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 652 (N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

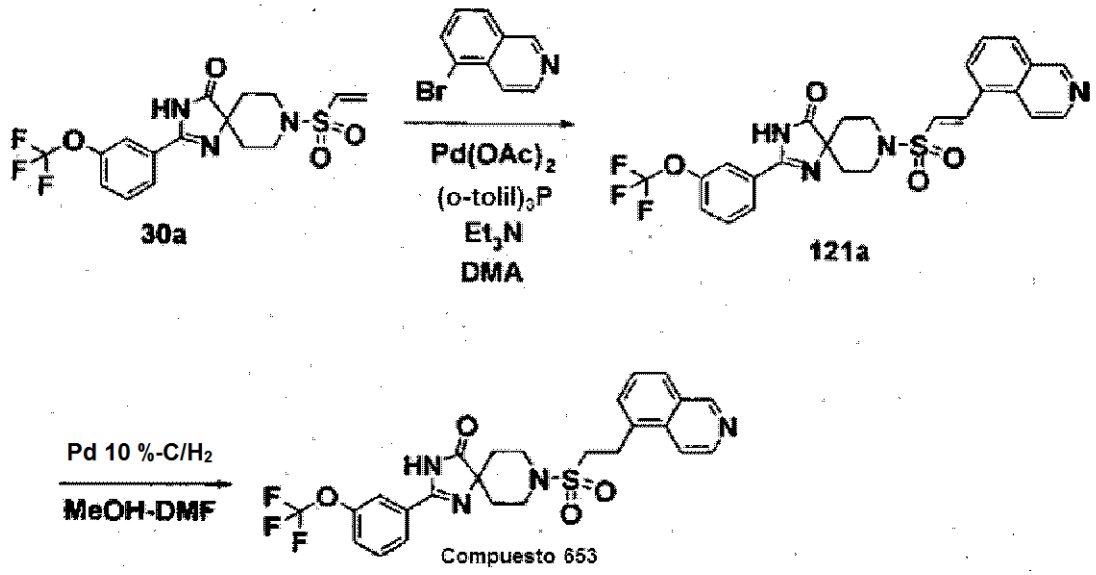
(Reacción 120-6)



N-(4-Bromo-3-ciano-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 19-2 (usando DMAP as a base) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ 10,39 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,28 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,74 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 9,15, 2,67 Hz), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 121
8-(2-Isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 653)

(Reacción 121-1)

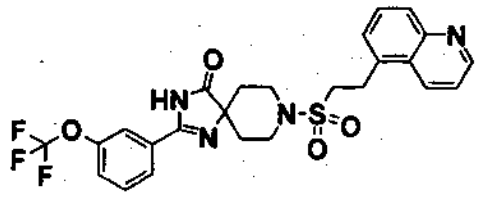


8-(2-Isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 533 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 121 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 654)

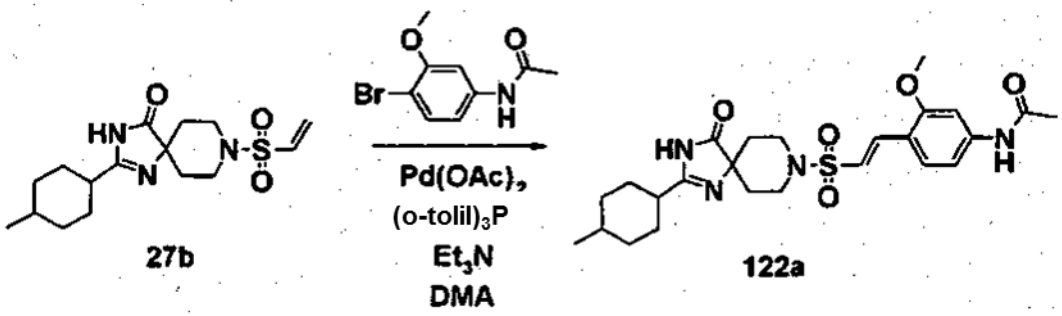
[Tabla 92]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
654		LCMS-A-1	2,02	533 (M+H)+

Ejemplo 122

N-(3-Metoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida
(Compuesto 655)

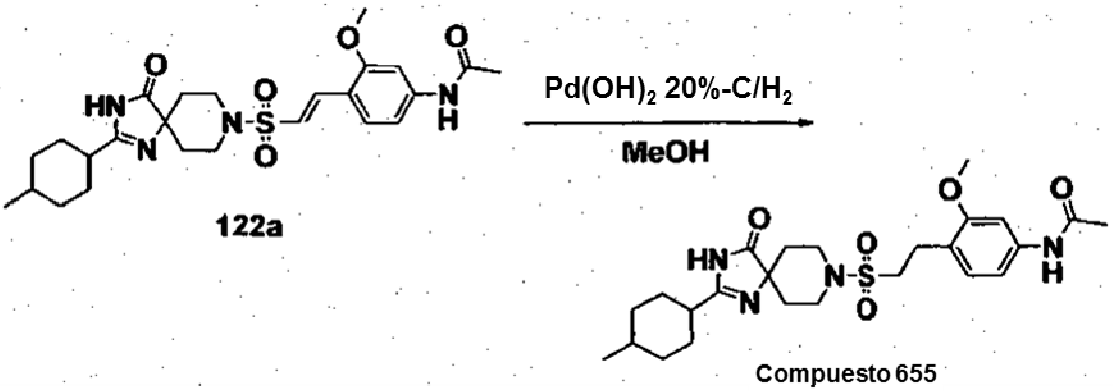
(Reacción 122-1)



N-(3-Metoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida

adecuados.
MS (ESI) m/z = 503 (M+H)+.

(Reacción 122-2)

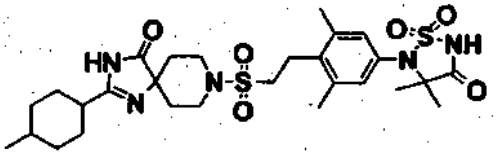


20 % Pd(OH)2-C (30 mg) se introdujo en una disolución de N-(3-metoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (31 mg, 0,0617 mmol) en metanol (5 ml), y la atmósfera se sustituyó por hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar N-(3-metoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (20 mg).
MS (ESI) m/z = 505 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 122 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

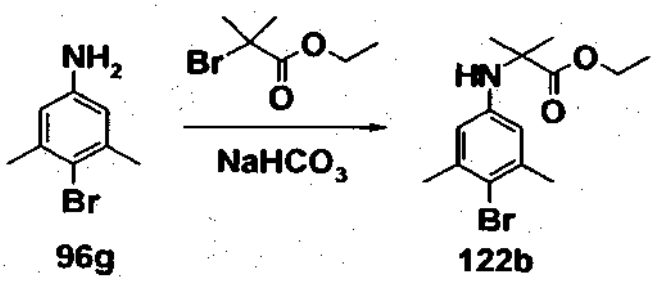
(Compuesto 656)

[Tabla 93]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
656		LCMS-D-1	1,7	608 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 656 (5-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-4,4-dimetil-1,1-dioxo-1X^6-[1,2,5]thiadiazolidin-3-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

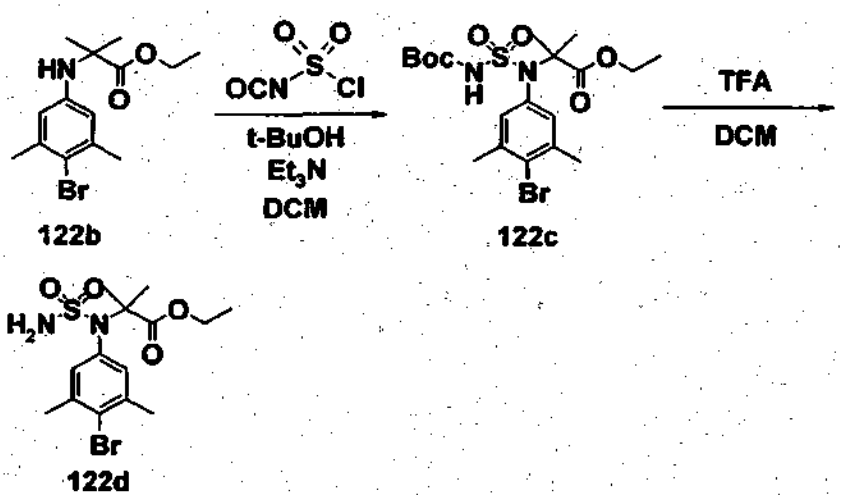
(Reacción 122-3)



Ácido etil 2-bromoisobutírico (3,7 ml, 24,99 mmol) y bicarbonato de sodio (630 mg, 7,49 mmol) se añadieron a 4-bromo-3,5-dimetil-anilina (500 mg, 2,49 mmol), y la mezcla se irradió con microondas a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar

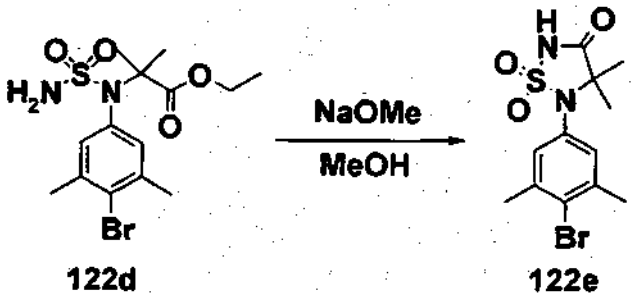
2-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)amino]-2-metil-propanoato de etilo (230 mg, 29 %).
MS (ESI) m/z = 314, 316 (M+H)+.

(Reacción 122-4)



2-[N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-sulfamoil-amino]-2-metil-propanoato se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 92-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 505 (M+H)+.

(Reacción 122-5)

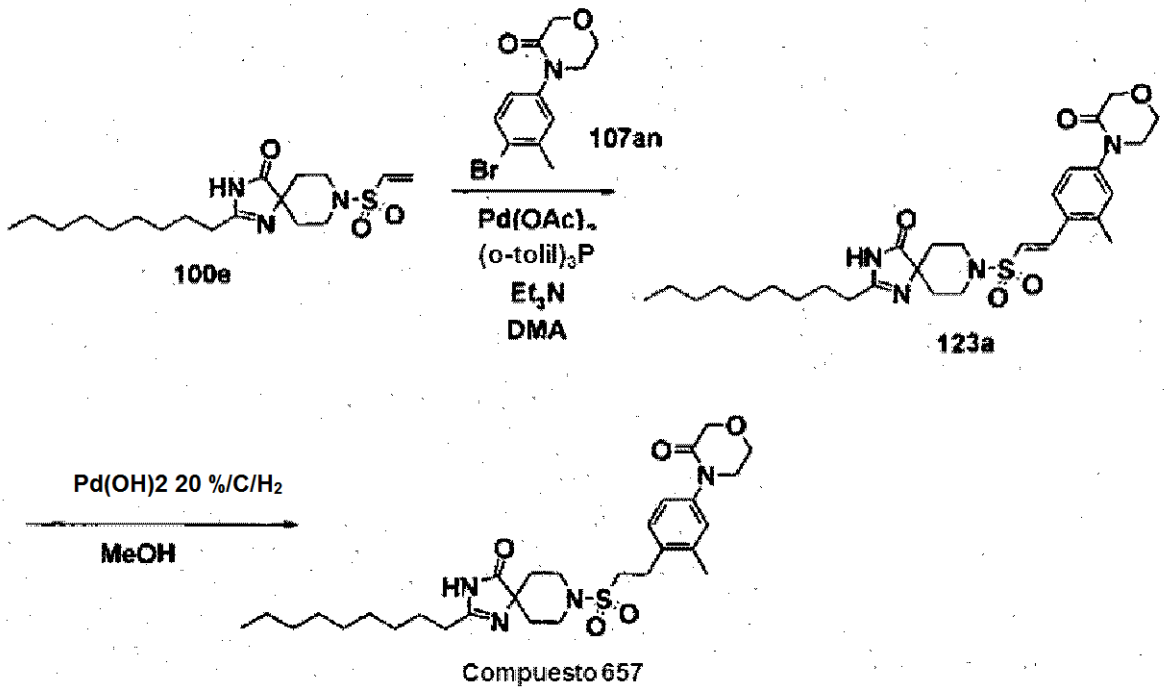


Una disolución de metóxido de sodio 2 M en metanol (4 ml, 8 mmol) se añadió a una disolución de 2-[N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-sulfamoil-amino]-2-metil-propanoato de etilo (100 mg, 0,254 mmol) en metanol (12 ml), y la mezcla se irradió con microondas a 65 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de salmuera y se concentró a presión reducida para dar 5-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-4,4-dimetil-1,1-dioxo-1X^6-[1,2,5]thiadiazolidin-3-ona (80 mg, 90 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,23 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 123

8-{2-[2-Metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 657)

(Reacción 123-1)

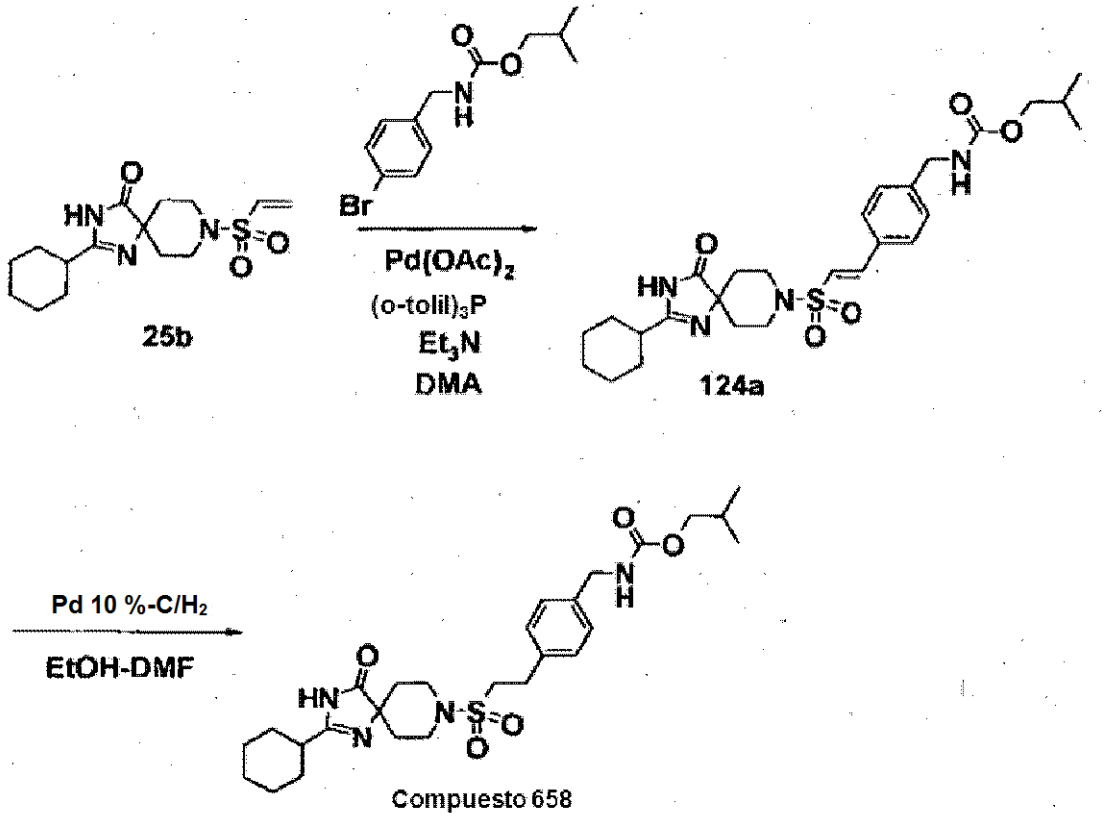


8-{2-[2-Metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 122-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 561 (M+H)+.

Ejemplo 124

Isobutil éster del ácido {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-carbámico (Compuesto 658)

(Reacción 124-1)

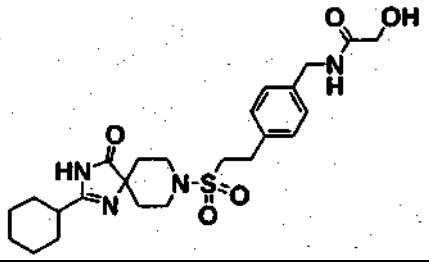
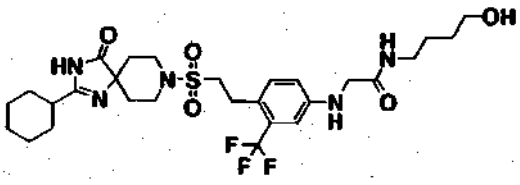


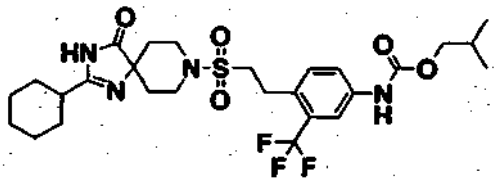
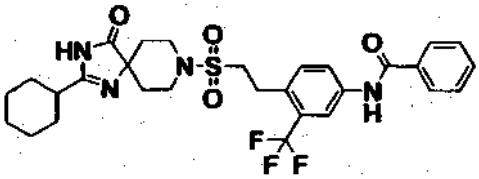
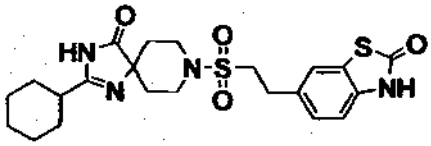
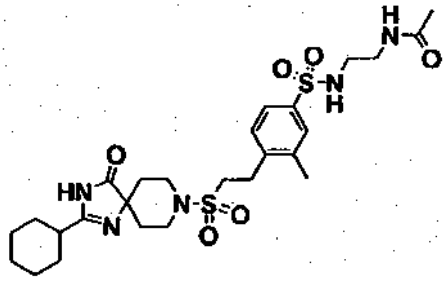
El isobutil éster del ácido {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 533 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 124 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 659 al Compuesto 664)

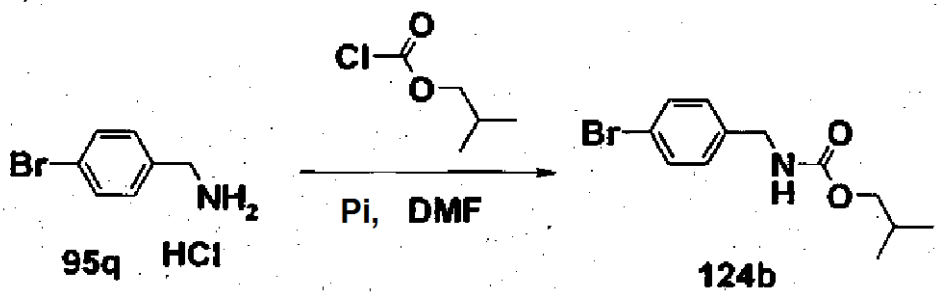
[Tabla 94]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
659		LCMS-A-1	1,62	491 (N+H)+
660		LCMS-C-1	2,40	616 (M+H)+

661		LCMS-C-1	2,98	587 (M+H)+
662		LCMS-C-1	2,82	591 (M+H)+
663		LCMS-C-1	2,37	477 (M+H)+
664		LCMS-C-1	2,20	582 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 658 (éster isobutílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

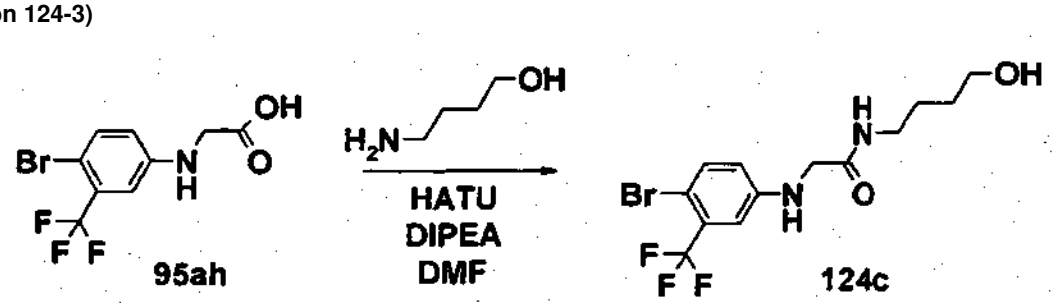
(Reacción 124-2)



Cloroformiato de isobutilo (0,152 ml, 1,17 mmol) se añadió a una disolución de clorhidrato de 4-bromo-bencilamina (200 mg, 0,899 mmol) y piridina (0,182 ml, 2,25 mmol) en DMF (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución acuosa de HCl 1 N a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar el isobutil éster del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico (180 mg, 70 %).
MS (ESI) m/z = 286, 288 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 660 (2-(4-bromo-3-trifluorometil-fenilami-no)-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

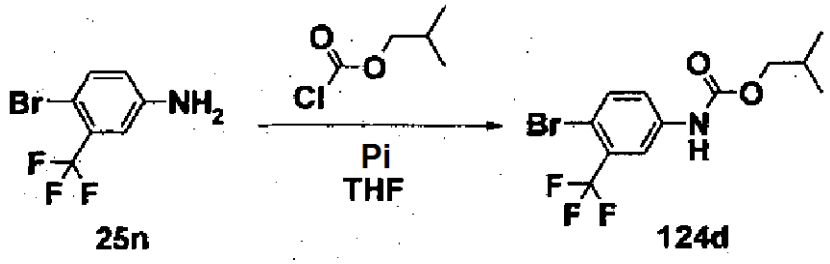
(Reacción 124-3)



2-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenilamino)-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 369 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 661 (isobutil éster del ácido (4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

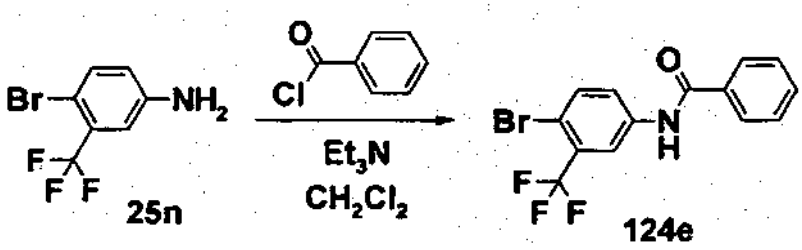
(Reacción 124-4)



El isobutil éster del ácido(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 124-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 338 (M-H)-.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 662 (N-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-benzamida) se sintetizó de la siguiente forma.

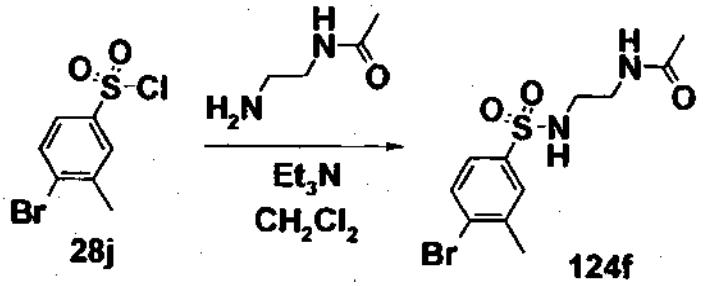
(Reacción 124-5)



N-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenil)-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 344 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 664 (N-[2-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonilamino)-etil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 124-6)

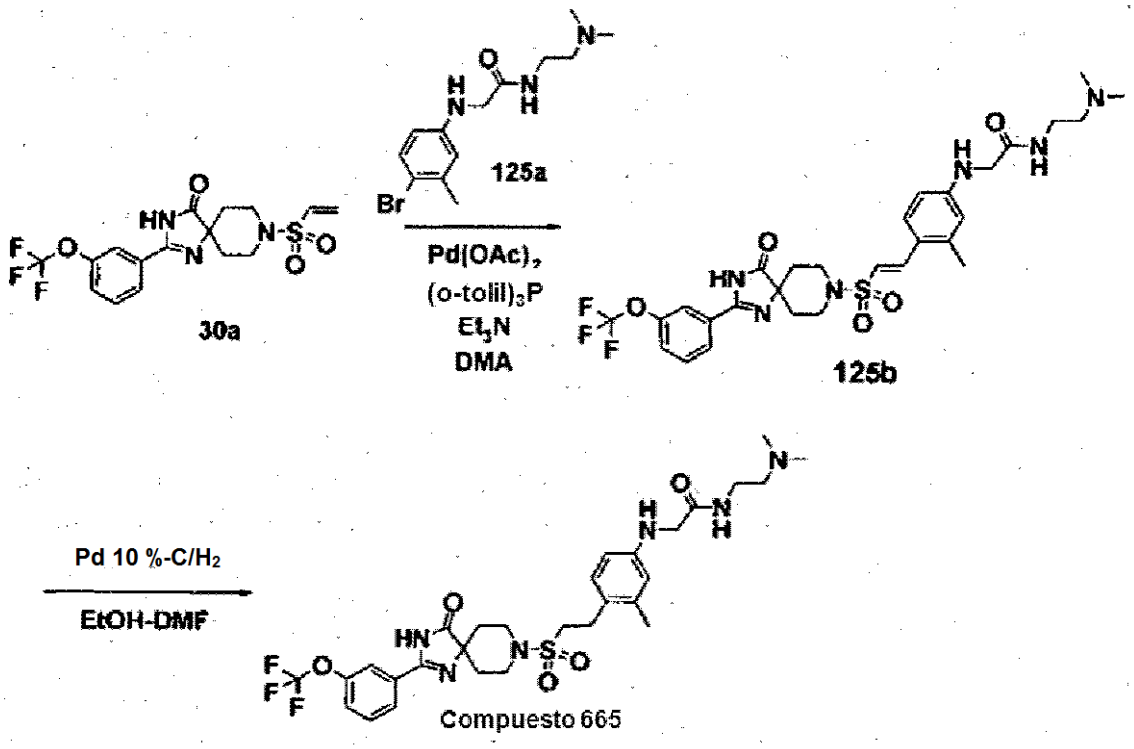


N-[2-(4-Bromo-3-metil-bencenosulfonilamino)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 335 (M+H)+.

Ejemplo 125

N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida (Compuesto 665)

(Reacción 125-1)

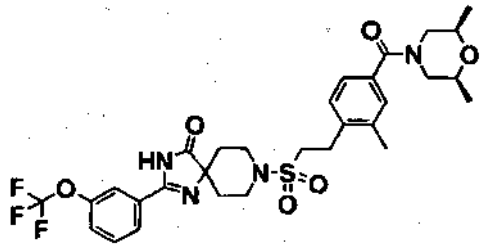


N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-l-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 639 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 125 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

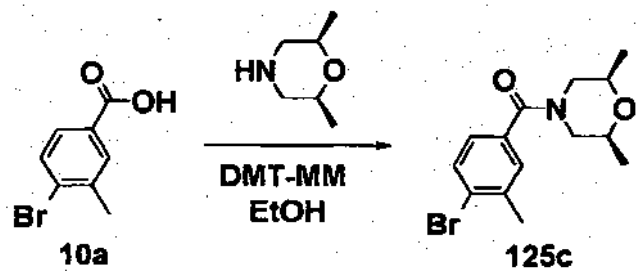
(Compuesto 666)

[Tabla 95]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
666		LCMS-A-1	2,60	637 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 666 ((4-bromo-3-metil-fenil)-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 125-2)

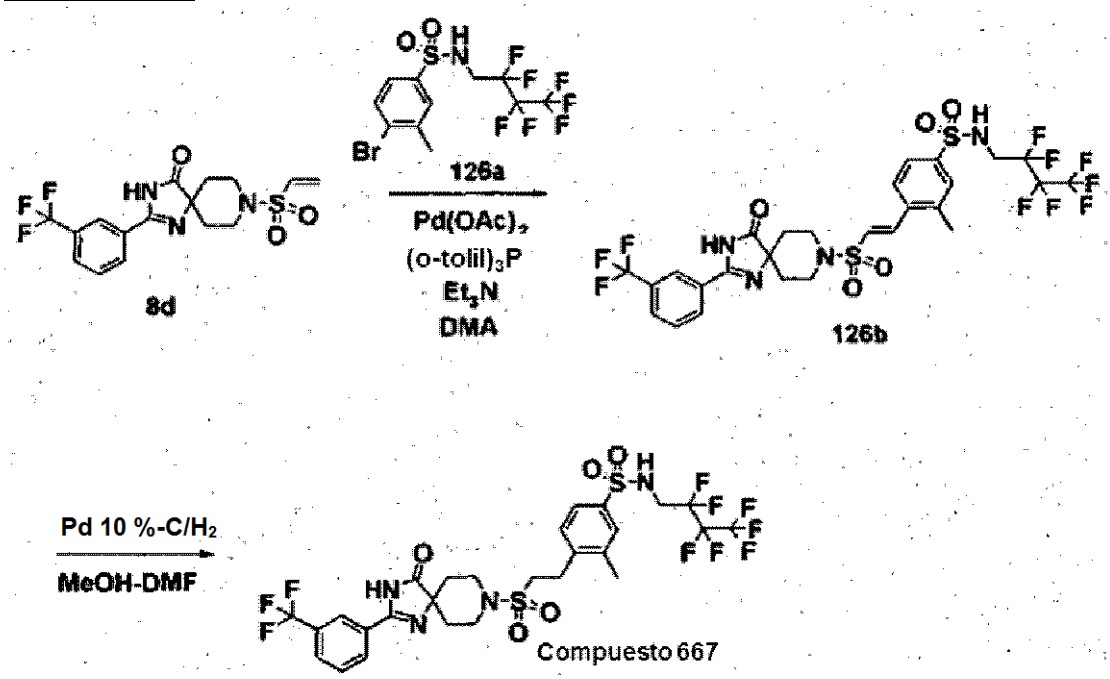


(4-Bromo-3-metil-fenil)-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 312, 314 (M+H)+.

Ejemplo 126

N-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida (Compuesto 667)

(Reacción 126-1)

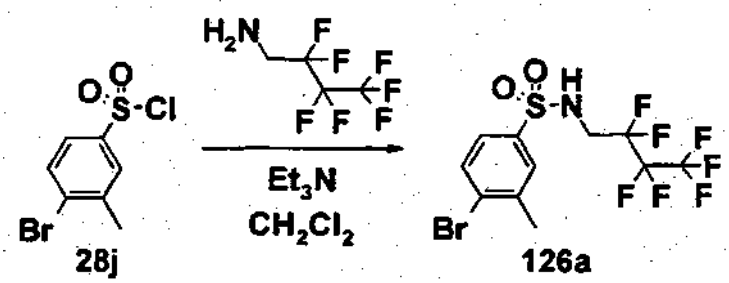


N-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluoro-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulf

onil]-etil}-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 741 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 667 (4-bromo-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-3-metil-bencenosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 126-2)

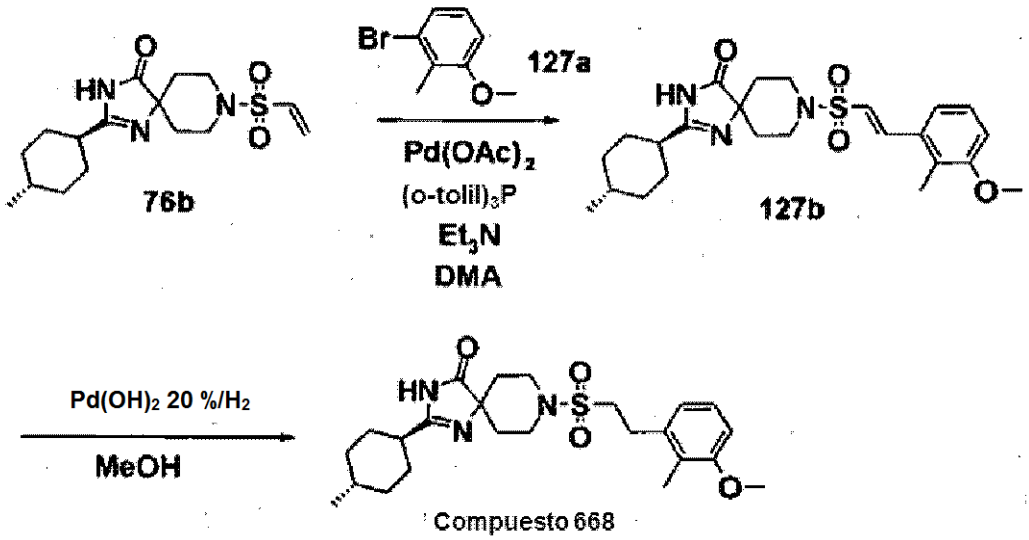


4-Bromo-N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-3-metil-bencenosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 454, 456 (M+Na)+.

Ejemplo 127

8-[2-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 668)

(Reacción 127-1)

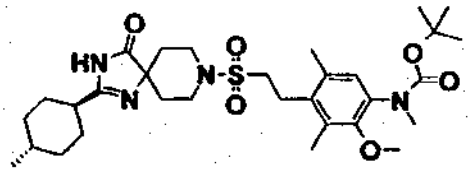


8-[2-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 462 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 127 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

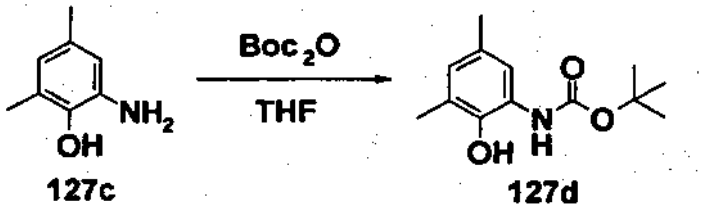
(Compuesto 669)

[Tabla 96]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
669		LCMS-F-1	1,1	605 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 669 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

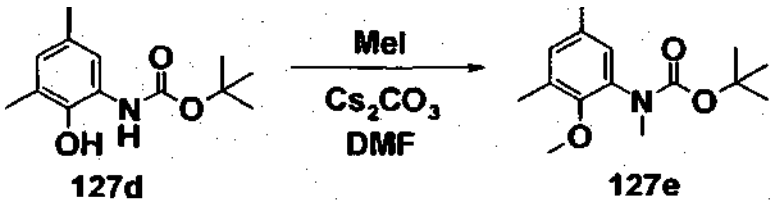
(Reacción 127-2)



Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,32 ml, 5,75 mmol) a una disolución de 2-amino-4,6-dimetil-fenol (731,8 mg, 5,335 mmol) en THF (3,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-carbámico como un sólido de color púrpura (1,234 g, 97 %).

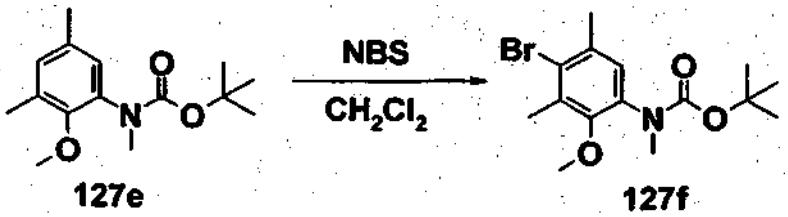
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,24 (3H, s), 6,54 (1H, br), 6,71 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,74 (1H, br).

(Reacción 127-3)



El éster terc-butílico del ácido (2-Metoxi-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 (usando carbonato de cesio como base) usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30-1,56 (9H, br), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,76 (1H, br), 6,87 (1H, s).

(Reacción 127-4)



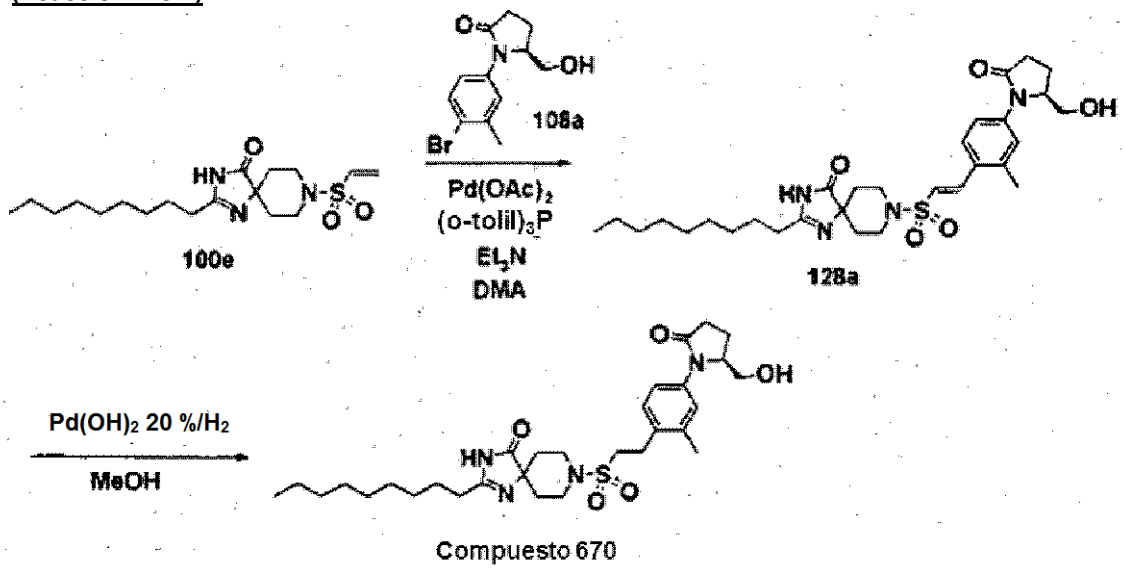
Se añadieron N-bromosuccinimida (326 mg, 1,83 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico (456 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (1,8 ml) a 0 ℃, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se ajustó a pH 9 y se lavó con agua y una disolución acuosa de NaOH 1 N (1 ml), y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico como un sólido incoloro (545 mg, 92 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30-1,56 (9H, br), 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,82-7,07 (1H, br).

Ejemplo 128

8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 670)

(Reacción 128-1)

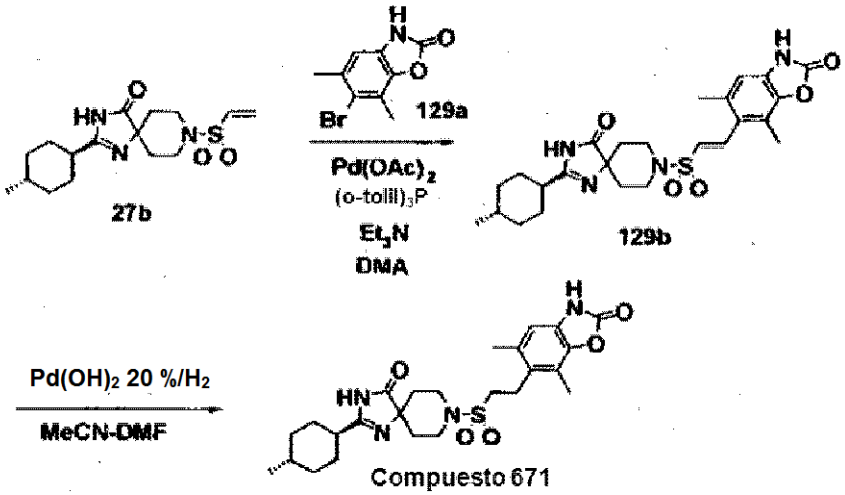


8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 575 (M+H)+.

Ejemplo 129

8-[2-(5,7-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 671)

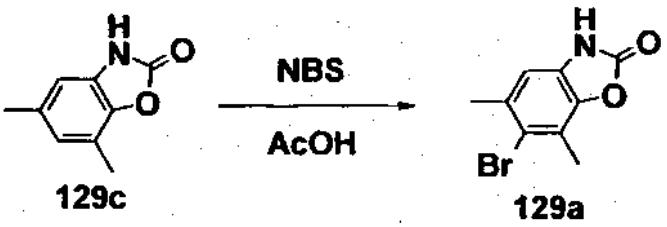
(Reacción 129-1)



8-[2-(5,7-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 122-2 (usando MeCN-DMF como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 503 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 129 (6-bromo-5,7-dimetil-3H-benzoxazol-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 129-2)



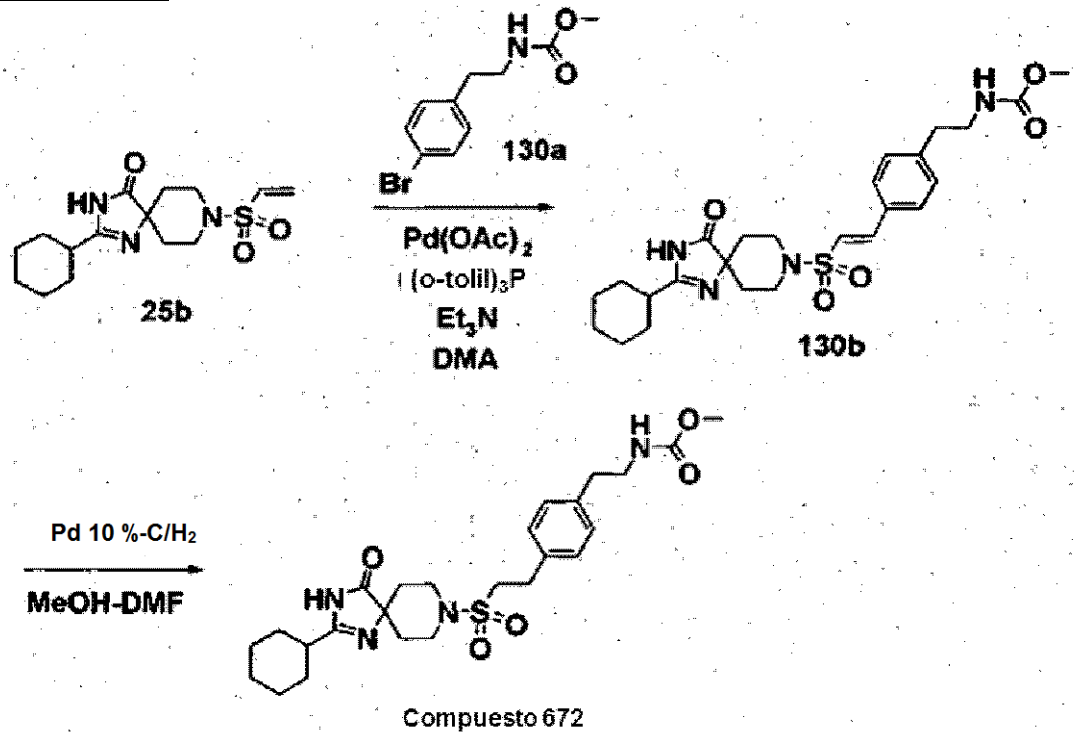
6-Bromo-5,7-dimetil-3H-benzoxazol-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 127-4 (usando ácido acético como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 242, 244 (M+H)+.

Ejemplo 130

Éster metílico del ácido -[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-etil)-carbámico

(Compuesto 672)

(Reacción 130-1)

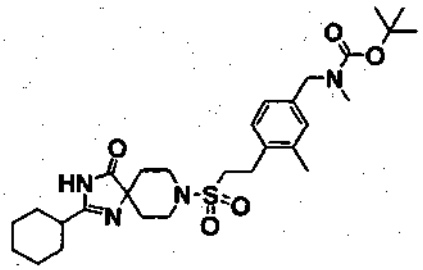


El éster metílico del ácido (2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-etil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 505 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 130 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

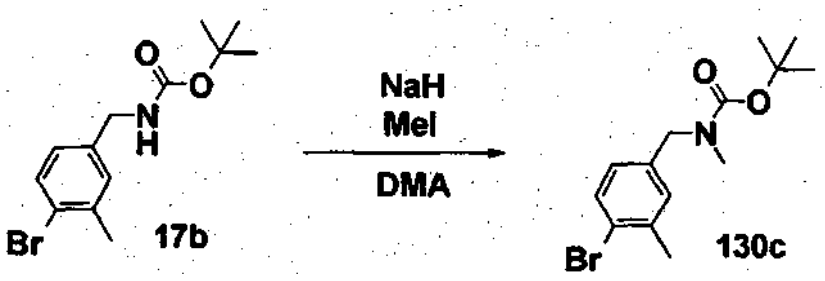
(Compuesto 673)

[Tabla 97]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
673		LCMS-C-1	2,93	559 (M-H)-

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 673 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 130-2)

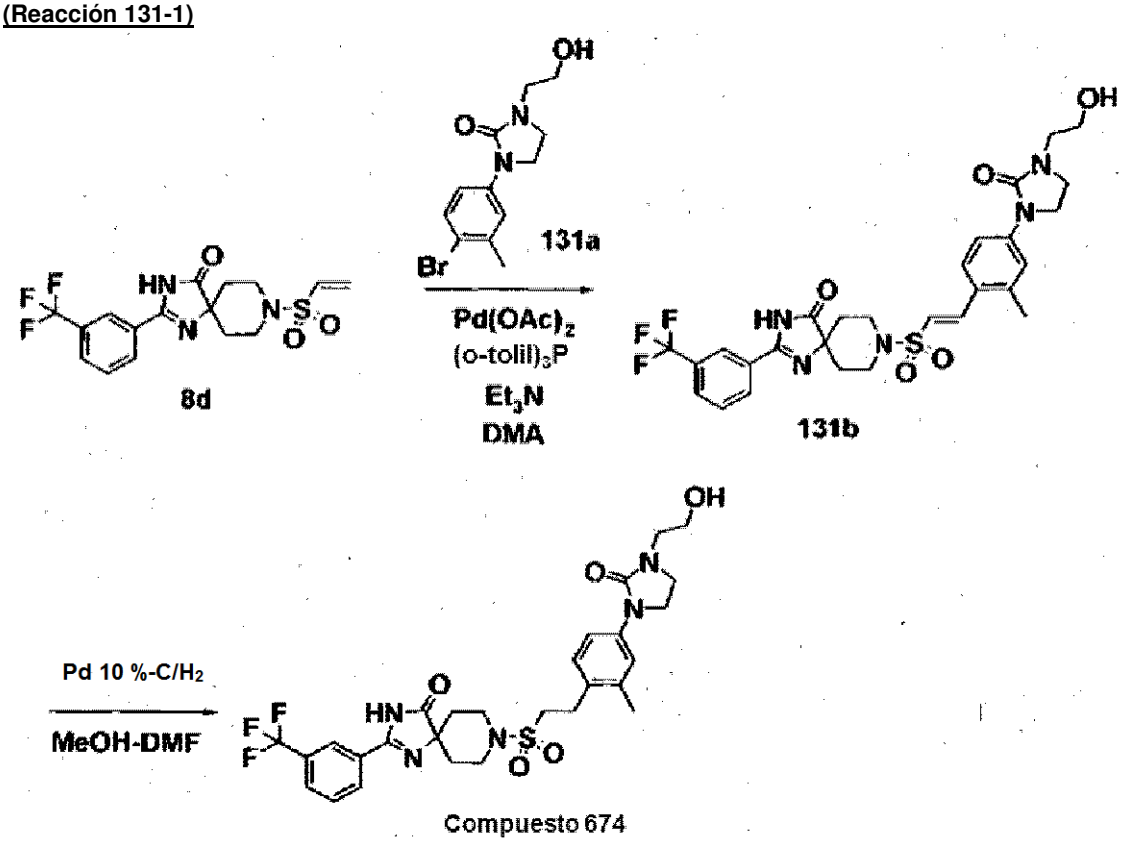


El éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-3-metil-bencil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 336, 338 (M+Na)+.

Ejemplo 131

8-(2-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 674)

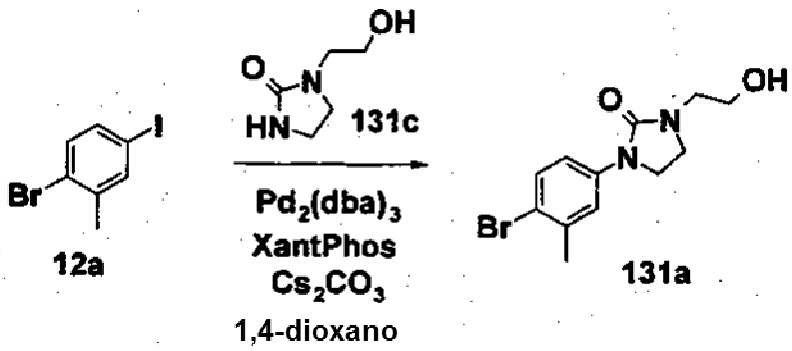
(Reacción 131-1)



8-(2-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro [4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 608 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 674 (1-(4-bromo-3-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-imidazolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 131-2)

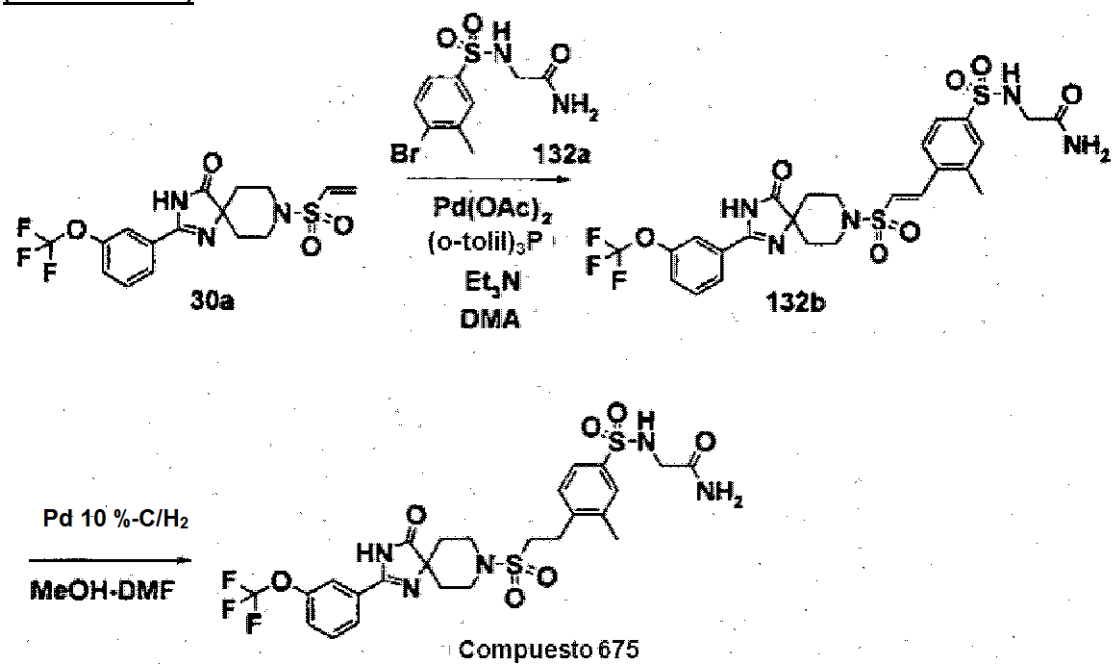


1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-imidazolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 29-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 299, 301 (M+H)+.

Ejemplo 132

2-(3-Metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonilamino)-acetamida (Compuesto 675)

(Reacción 132-1)

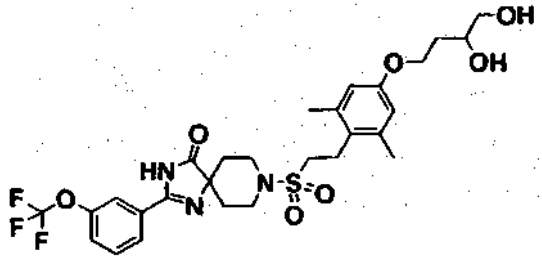


2-(3-Metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 632 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 132 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

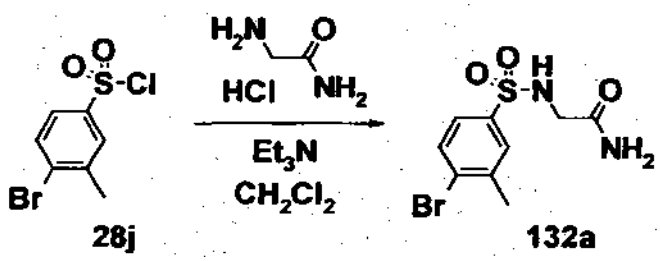
(Compuesto 676)

[Tabla 98]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
676		LCMS-C-1	2,70	614 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 675 (2-(4-bromo-3-metil-bencenosulfonilami-no)-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 132-2)



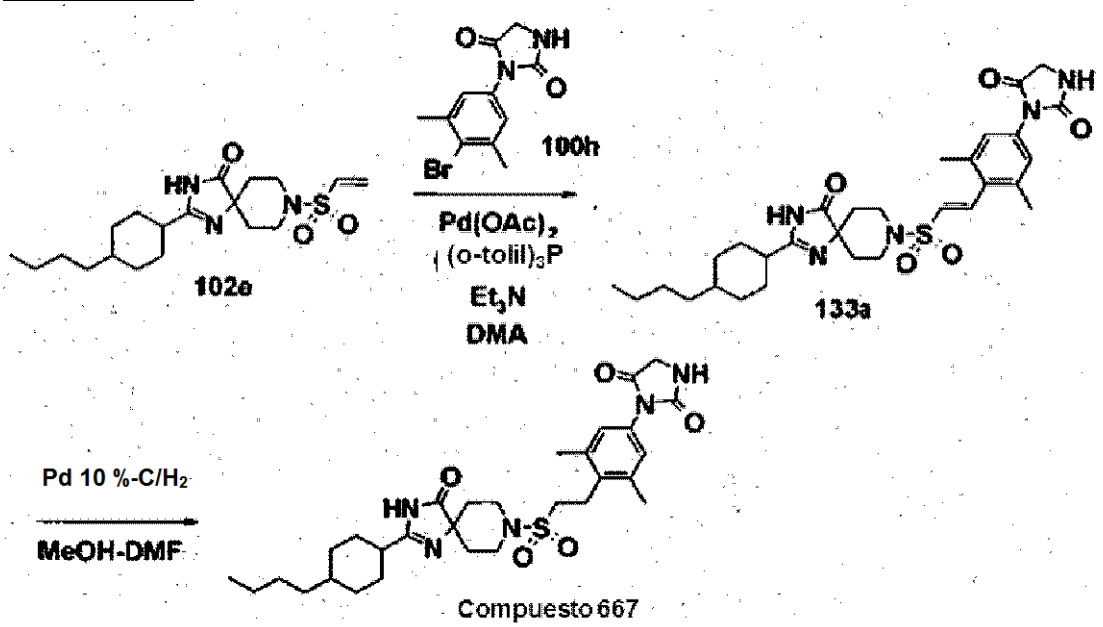
2-(4-Bromo-3-metil-bencenosulfonilamino)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 307, 309 (M+H)+.

Ejemplo 133

3-(4-{2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazoli-dina-2,4-diona (Compuesto 677)

(Reacción 133-1)

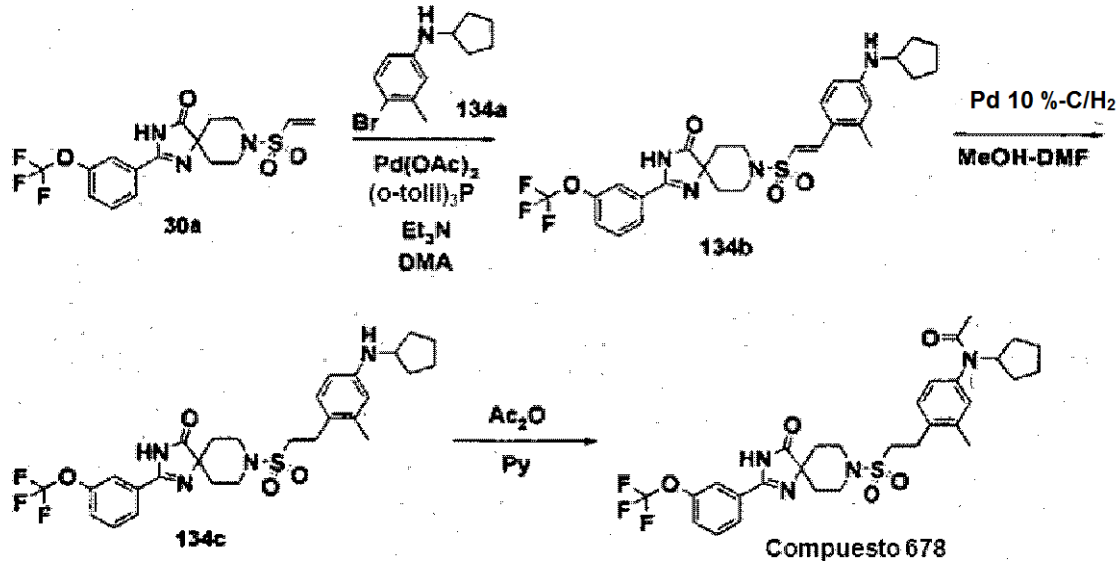


3-(4-{2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 42-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 586 (M+H)+.

Ejemplo 134

N-ciclopentil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 678)

(Reacción 134-1)

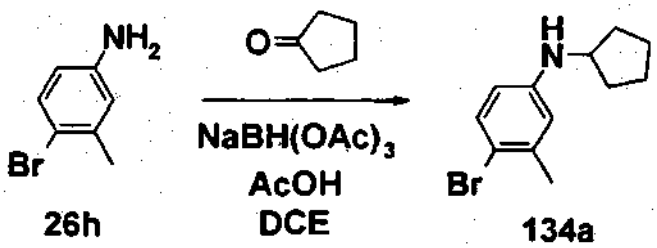


N-ciclopentil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-ac

etamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-2 y Reacción 12-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 621 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 678 ((4-bromo-3-metil-fenil)-ciclopentil-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 134-2)



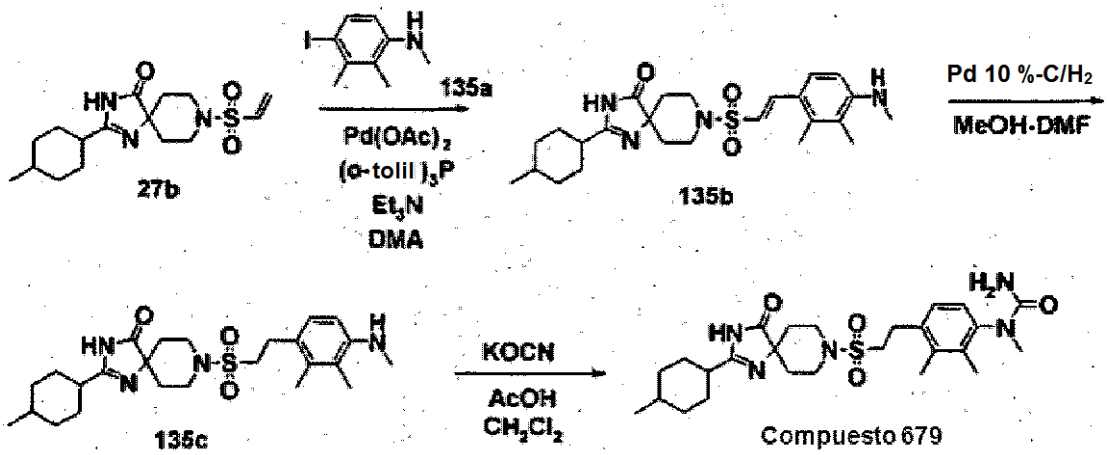
(4-Bromo-3-metil-fenil)-ciclopentil-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 254, 256 (M+H)+.

Ejemplo 135

1-(2,3-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea

(Compuesto 679)

(Reacción 135-1)

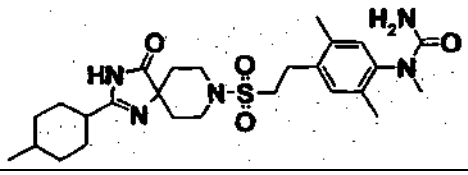


1-(2,3-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 518 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 135 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

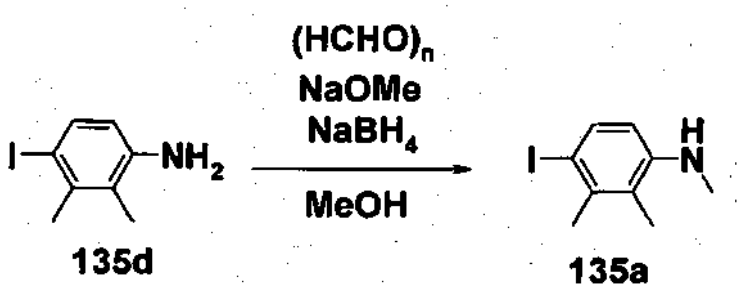
(Compuesto 680)

[Tabla 99]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
680		LCMS-C-1	2,58	518 (M+H)+

El reactivo de yoduro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 679 (4-yodo-N,2,3-trimetil-anilina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 135-2)

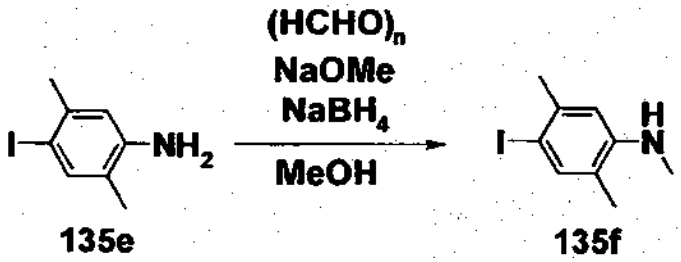


Una disolución de metóxido de sodio al 28 % en metanol (0,694 ml, 6,07 mmol) se añadió a una disolución de 4-yodo-2,3-dimetil-anilina (500 mg, 2,02 mmol) y paraformaldehído (121 mg, 4,05 mmol) en metanol (8,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió borohidruro de sodio (153 mg, 4,05 mmol) en mayor cantidad, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 N a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar 4-yodo-N,2,3-trimetil-anilina (146 mg, 88 %).

MS (ESI) m/z = 262 (M+H)+.

El reactivo de yoduro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 680 ((4-yodo-2,5-dimetil-fenil)-metil-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 135-3)



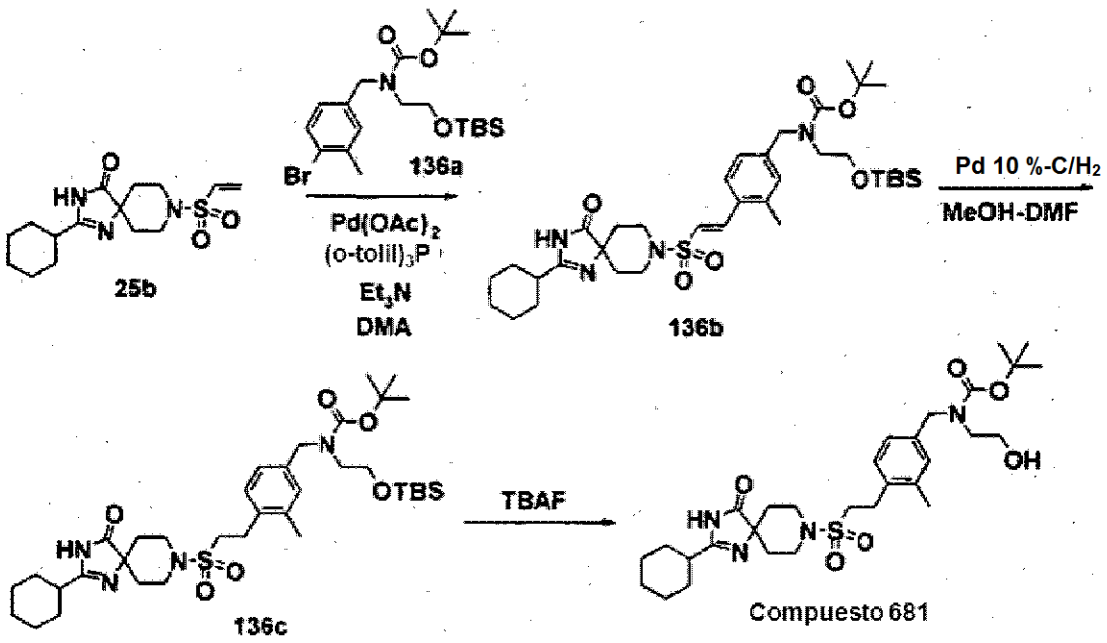
(4-Yodo-2,5-dimetil-fenil)-metil-amina se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 135-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 262 (M+H)+.

Ejemplo 136

Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencilH2-hidroxi-etil)-carbámico (Compuesto 681)

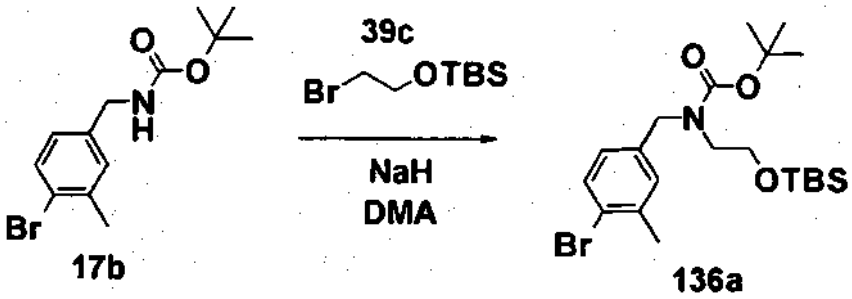
(Reacción 136-1)



El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencilH2-hidroxi-etil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-2 y Reacción 39-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 589 (M-H)-.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 681 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-[2-(tert-butyld-imetil-silanyloxi)-etil]-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 136-2)

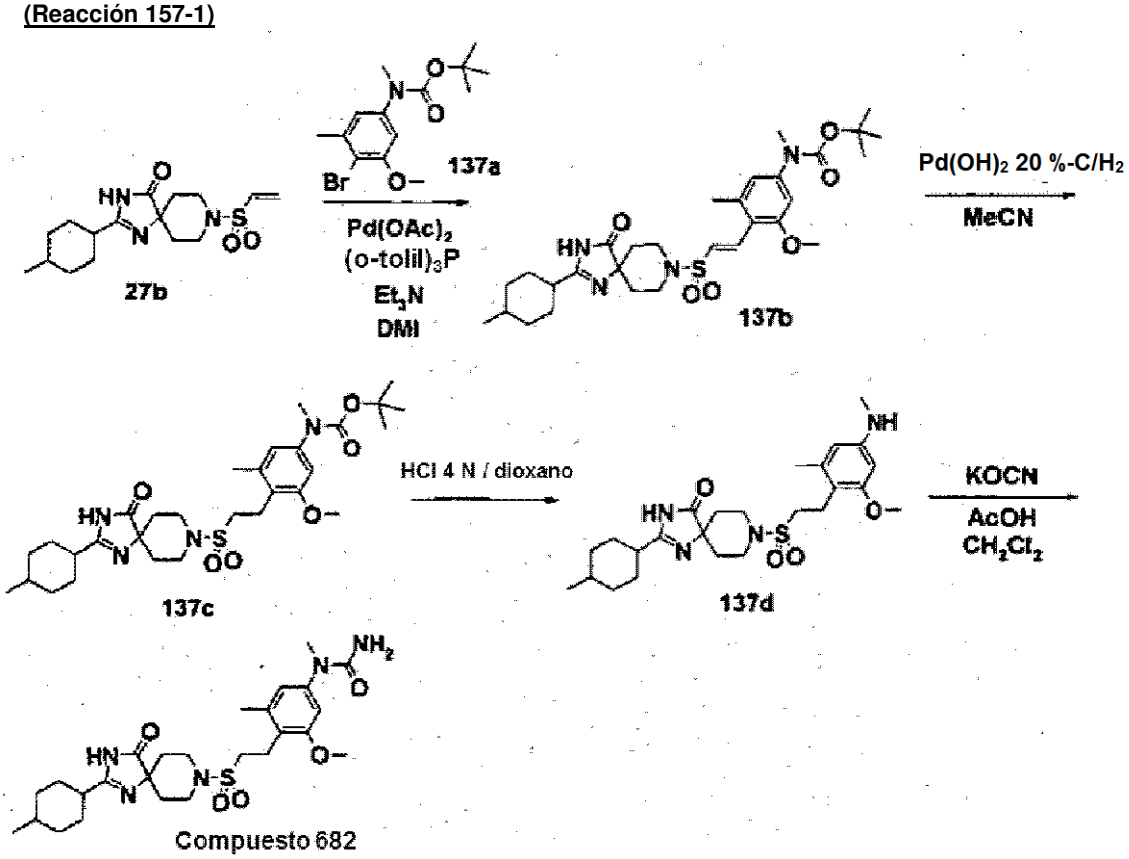


El éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 472, 474 (M+H)+.

Ejemplo 137

1-(3-Metoxi-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 682)

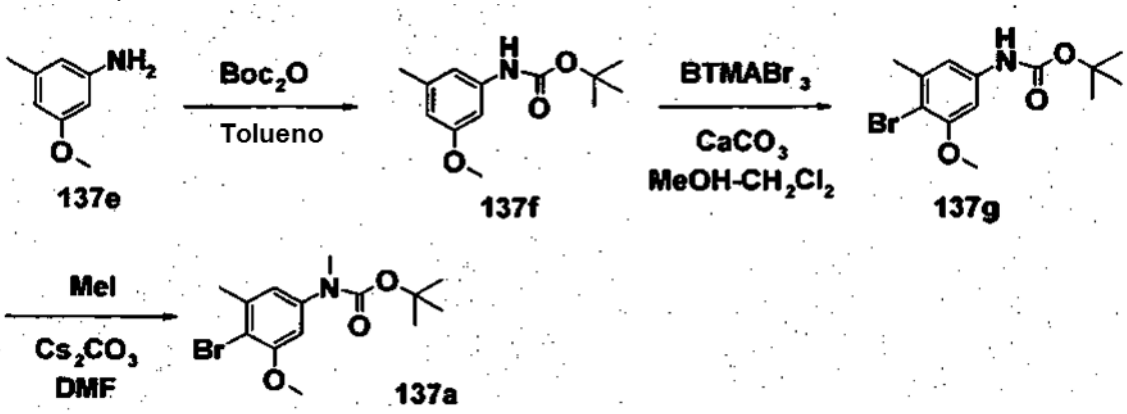
(Reacción 157-1)



1-(3-Metoxi-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando DMI como disolvente), la Reacción 122-2 (usando acetonitrilo como disolvente), la Reacción 5-3 y la Reacción 89-2 (usando KOCN como reactivo) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 534 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 682 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metoxi-5-metil-fenil)-metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 137-2)

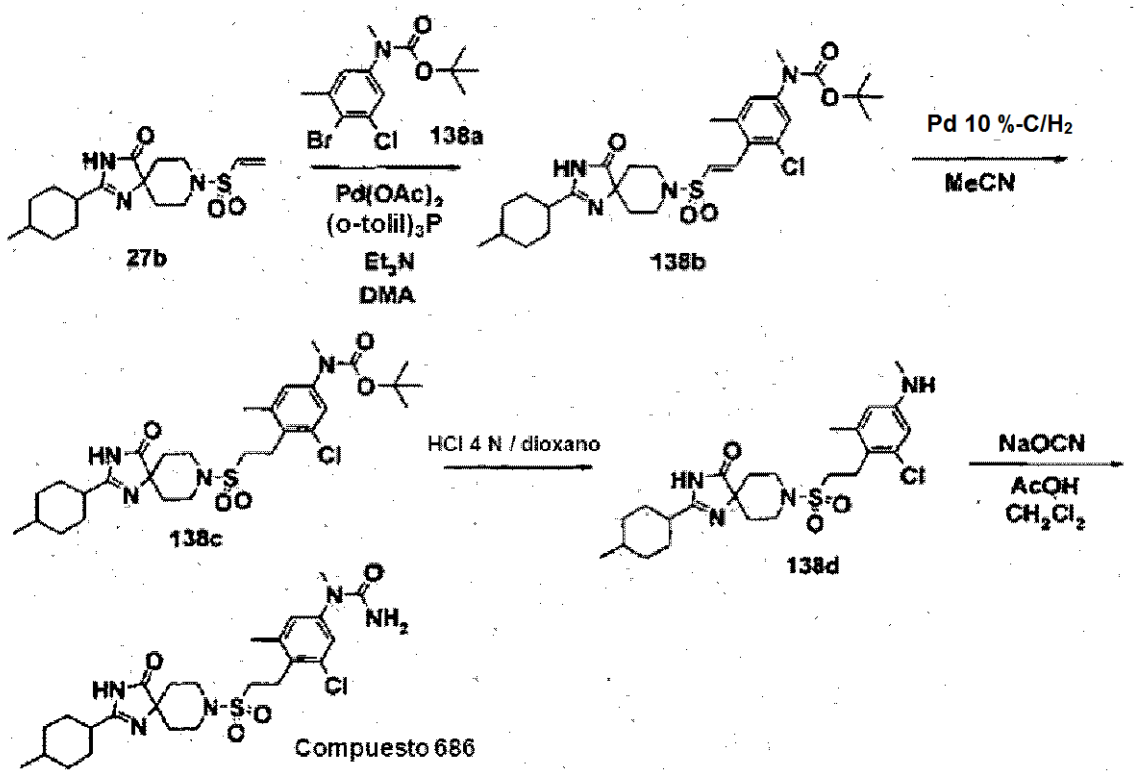


El éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-3-metoxi-5-metil-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 127-2 (usando tolueno como disolvente), la Reacción 26-2 y la Reacción 26-4 (usando carbonato de cesio como reactivo) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (9H, s), 2,42 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,77 (1H, J = 4,0 Hz).

Ejemplo 138

1-(3-cloro-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 683)

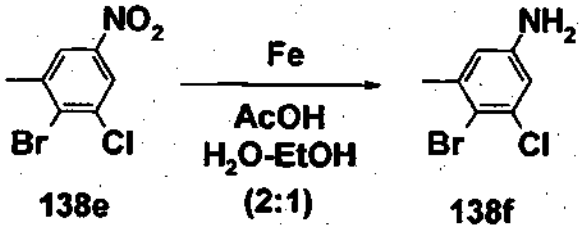
(Reacción 138-1)



1-(3-cloro-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 42-1, Reacción 5-3 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 538 (M+H)+.

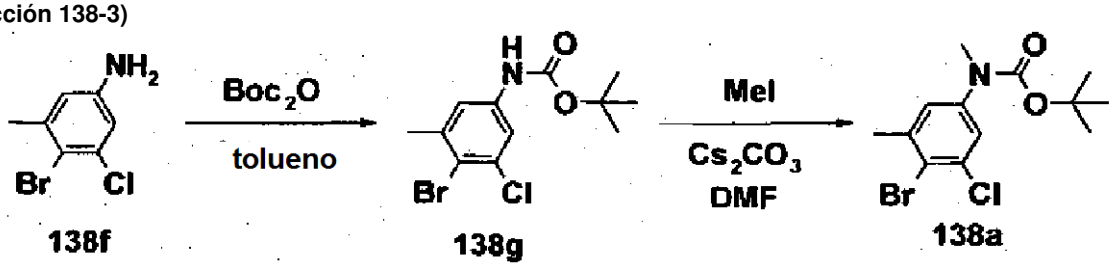
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 683 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-cloro-5-metil-fenil)-metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 138-2)



Hierro (2,34 g, 41,8 mmol) y ácido acético (0,80 ml, 14,0 mmol) se añadieron a una disolución mezclada de 2-bromo-1-cloro-3-metil-5-nitro-benceno (3,50 g, 14,0 mmol) en etanol (15 ml)-agua (31 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante una hora, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se lavó con acetato de etilo y agua. El filtrado se concentró a presión reducida. se añadió acetato de etilo a continuación, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces, y las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico, El residuo resultante se concentró a presión reducida para dar 4-bromo-3-cloro-5-metil-fenilamina como un sólido de color marrón claro (3,01 g, 98 %).
MS (ESI) m/z = 220, 222 (M+H)+.

(Reacción 138-3)

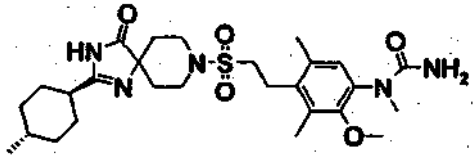


El éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-3-cloro-5-metil-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 127-2 (usando tolueno como disolvente) y la Reacción 26-4 (usando carbonato de cesio como base) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 2,44 (3H, s), 3,22 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz).

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 138 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 684)

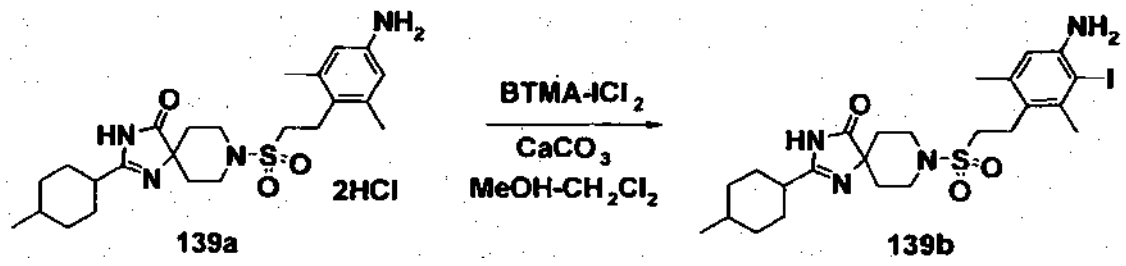
[Tabla 100]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
684		LCMS-F-1	0,94	548 (M+H)+

Ejemplo 139

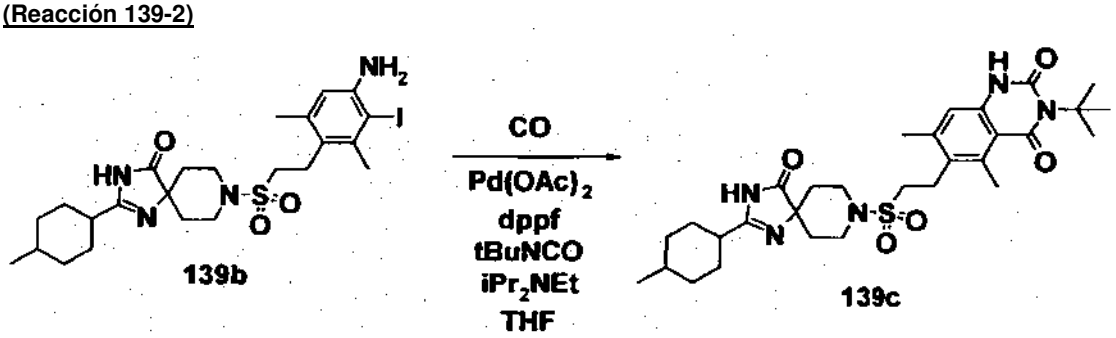
5,7-Dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 685)

(Reacción 139-1)



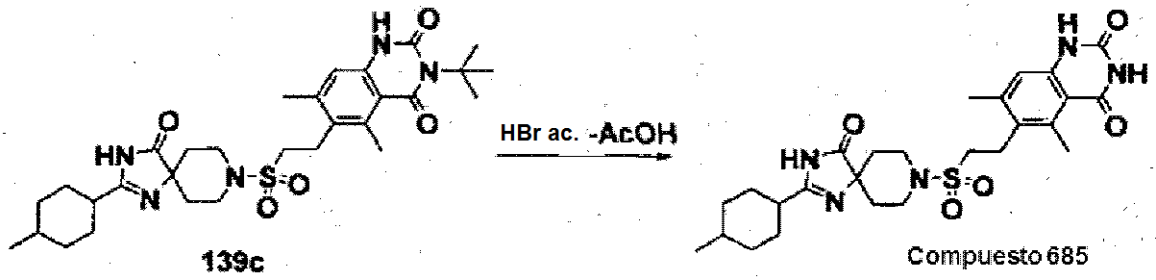
Dicloroyodato de benciltrimetilamonio (324 mg, 0,930 mmol) se añadió a una mezcla de diclorhidrato de 8-[2-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (530 mg, 1,03 mmol) y carbonato de calcio (517 mg, 5,17 mmol) en metanol (6 ml)-diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, y se añadieron a continuación una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de salmuera, y el material insoluble se filtró después a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 8-[2-(4-amino-3-iodo-2,6-dimetil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un sólido de color amarillo claro (337 mg, 62 %).
MS (ESI) m/z = 587 (M+H)+.

(Reacción 139-2)



Una mezcla de 8-[2-(4-amino-3-iodo-2,6-dimetil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (15 mg, 0,0256 mmol), acetato de paladio (II) (1,1 mg, 5,11 µmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (2,2 mg, 5,11 µmol), isocianato de terc-butilo (12 µl, 0,0767 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13 µl, 0,0767 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó con agitación durante 12 horas en un recipiente de presión precintado en condiciones de 4 atm y 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono. Después de volver a temperatura ambiente, acetato de paladio (II) (2,2 mg, 10,22 µmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4,4 mg, 10,22 µmol), isocianato de terc-butilo (24 µl, 0,153 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (26 µl, 0,153 mmol) se añadieron a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó con agitación durante 14 horas en un recipiente de presión precintado en condiciones de 4 atm y 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono. Después de volver a temperatura ambiente, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa para dar 3-tert-butil-5,7-dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona como un sólido de color amarillo claro (3,3 mg, 22 %).
MS (ESI) m/z = 586 (M+H)+.

(Reacción 139-3)

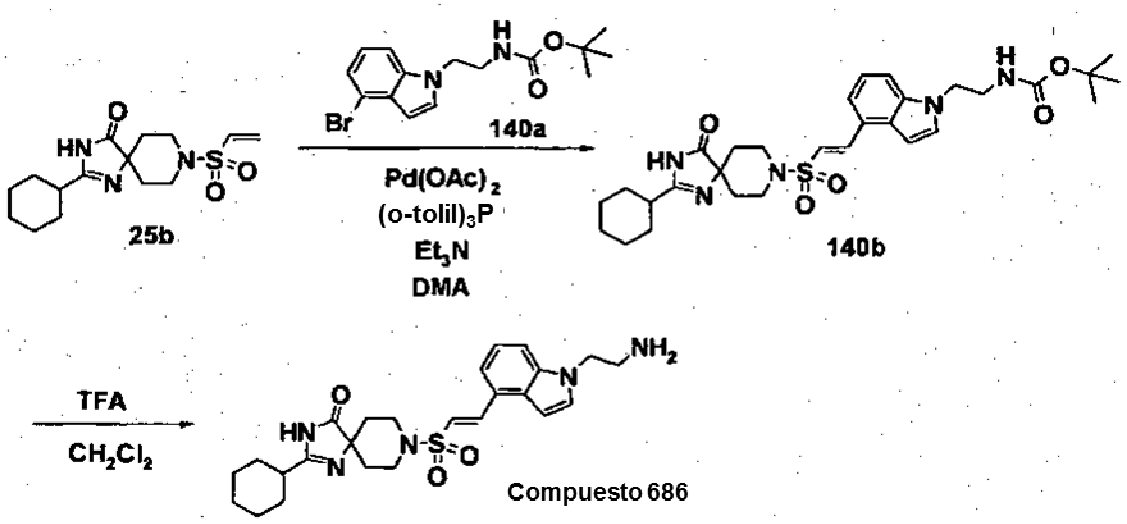


Una disolución acuosa de bromuro de hidrógeno (80 µl) se añadió a una disolución mezclada de 3-tert-butil-5,7-dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona (3,3 mg, 3,41 µmol) en ácido acético (80 µl), y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa para dar 5,7-dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona como un sólido de color amarillo claro (1,2 mg, 44 %).
MS (ESI) m/z = 530 (M+H)+.

Ejemplo 140

8-{(E)-2-[1-(2-Amino-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 686)

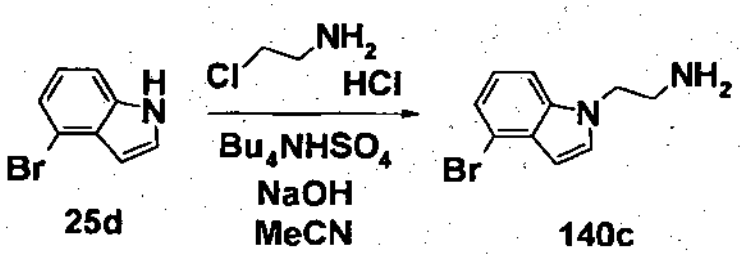
(Reacción 140-1)



8-{(E)-2-[1-(2-Amino-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 484 (M+H)+.

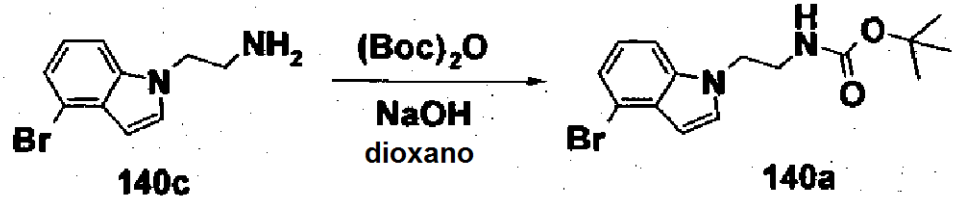
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 686 (éster terc-butílico del ácido [2-(4-bromo-indol-1-il)-etil]-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 140-2)



Hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (41,0 mg, 0,121 mmol) e hidróxido de sodio (210 mg, 5,25 mmol) se añadieron a una disolución de 4-bromo-1H-indol (0,30 ml, 2,39 mmol) en acetonitrilo (0,80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió clorhidrato de 2-cloroetiletilamina (334 mg, 2,88 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante siete horas. Después de enfriarse, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 2-(4-bromo-indol-1-il)-etilamina (222 mg, 39 %).
MS (ESI) m/z = 239, 241 (M+H)+.

(Reacción 140-3)



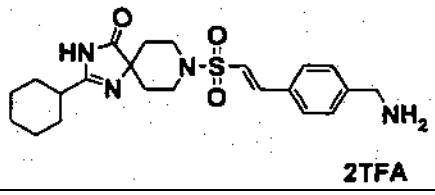
Una disolución acuosa de NaOH 2 N (0,47 ml, 0,94 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (223 mg, 1,02 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de 2-(4-bromo-indol-1-il)-etilamina (222 mg, 0,928 mmol) en dioxano (0,47 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (solo diclorometano) para dar el éster terc-butílico del ácido [2-(4-bromo-indol-1-il)-etil]-carbámico (292 mg, 93 %).
MS (ESI) m/z = 361.363 (M+Na)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 140 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 687)

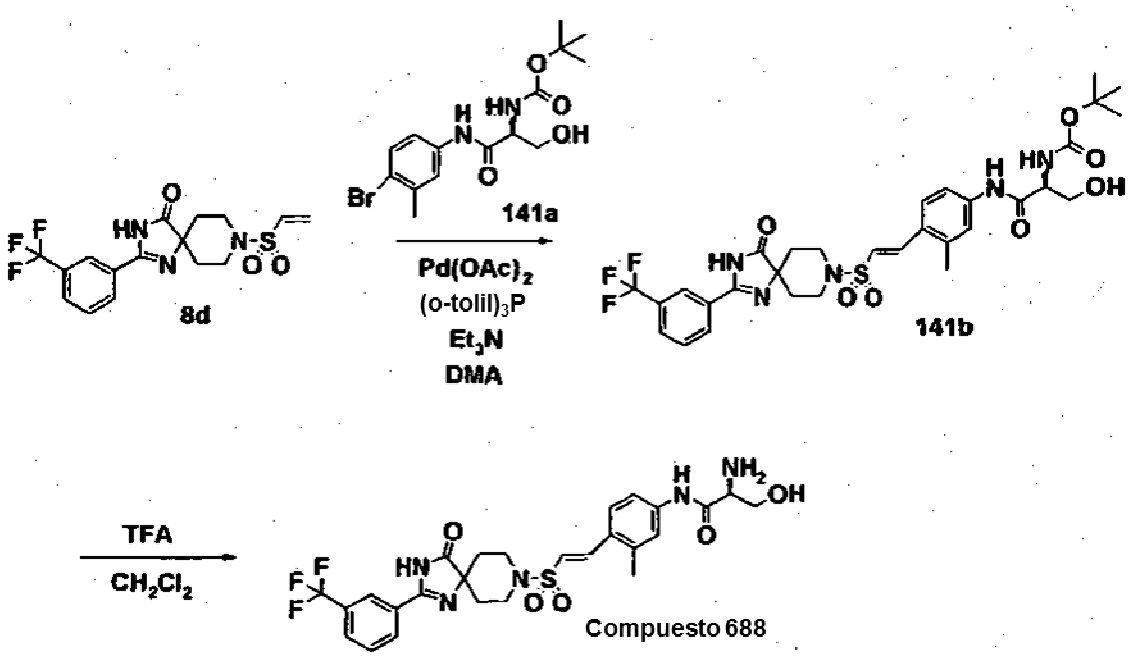
[Tabla 101]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS Tiempo de retención (min) MS (m/z)		
687	 2TFA	LCMS-C-1	1,98	431 (M+H)+

Ejemplo 141

(S)-2-Amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-propionamida (Compuesto 688)

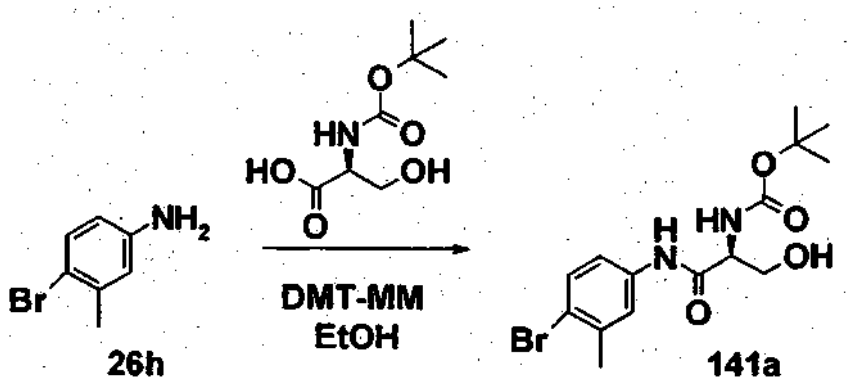
(Reacción 141-1)



(S)-2-Amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-propionamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 580 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 688 (éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-2-hidroxi-etil]-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 141-2)

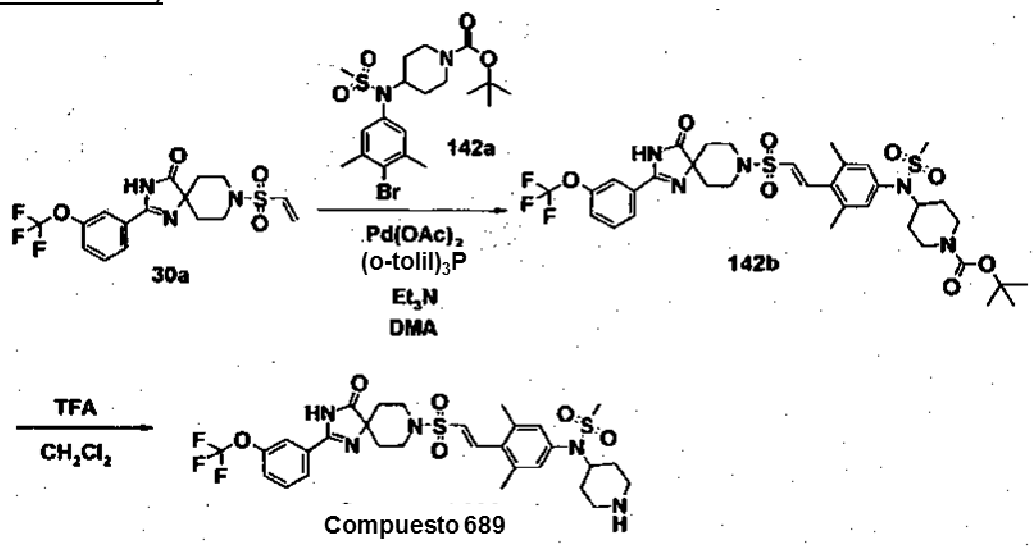


El éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-Bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-2-hidroxi-etil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 317, 219 (M-tBu+H+H)+.

Ejemplo 142

N-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida (Compuesto 689)

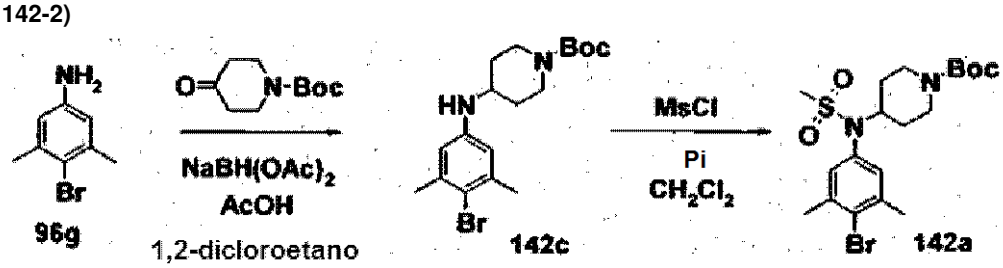
(Reacción 142-1)



N-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 684 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 142 éster terc-butílico del ácido (4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-metanosulfonil-amino]-piperidina-1-carboxílico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 142-2)



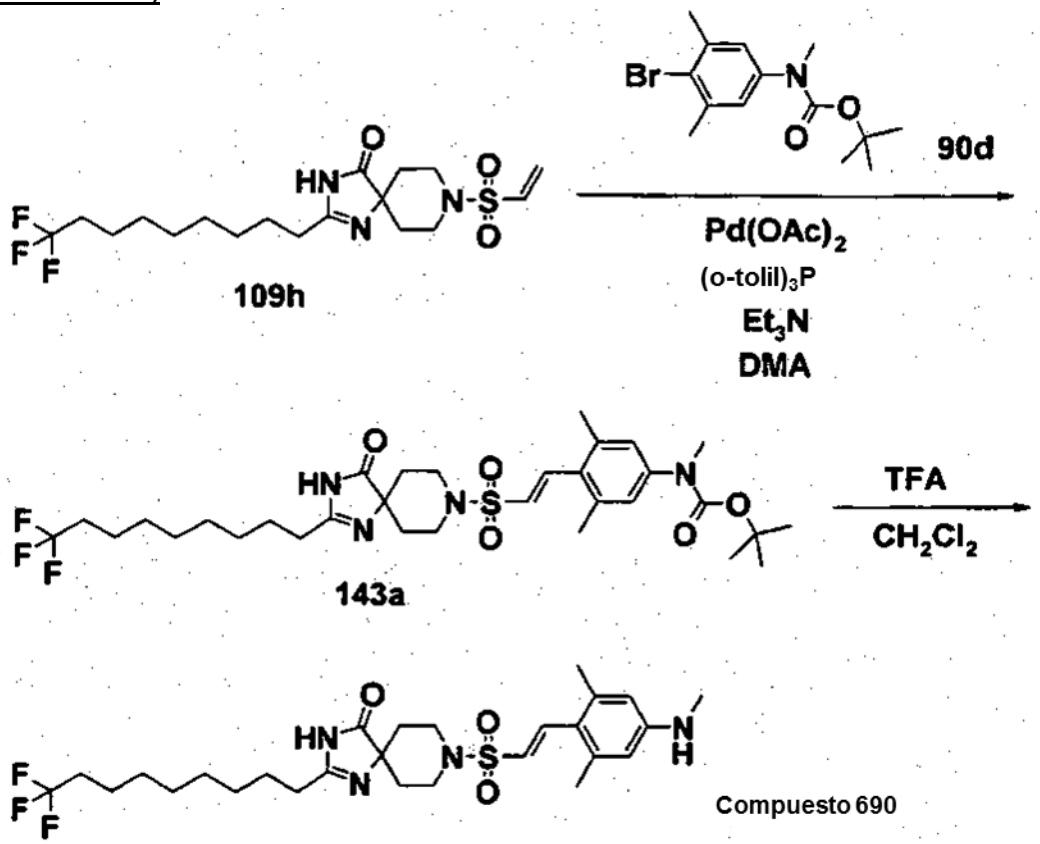
El éster terc-butílico del ácido 4-[(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-metanosulfonil-amino]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 y la Reacción 6-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 461.463 (M+H)+.

Ejemplo 143

8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

(Compuesto 690)

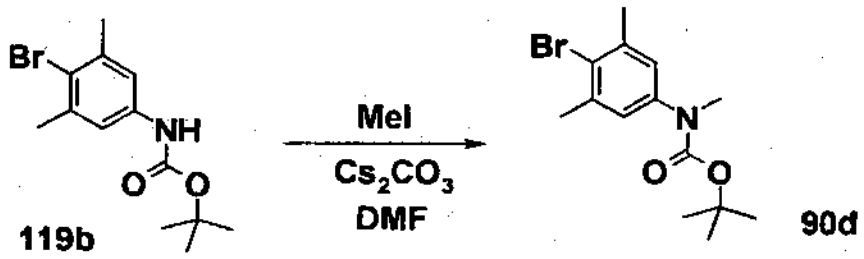
(Reacción 143-1)



8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 557 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 690 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 143-2)



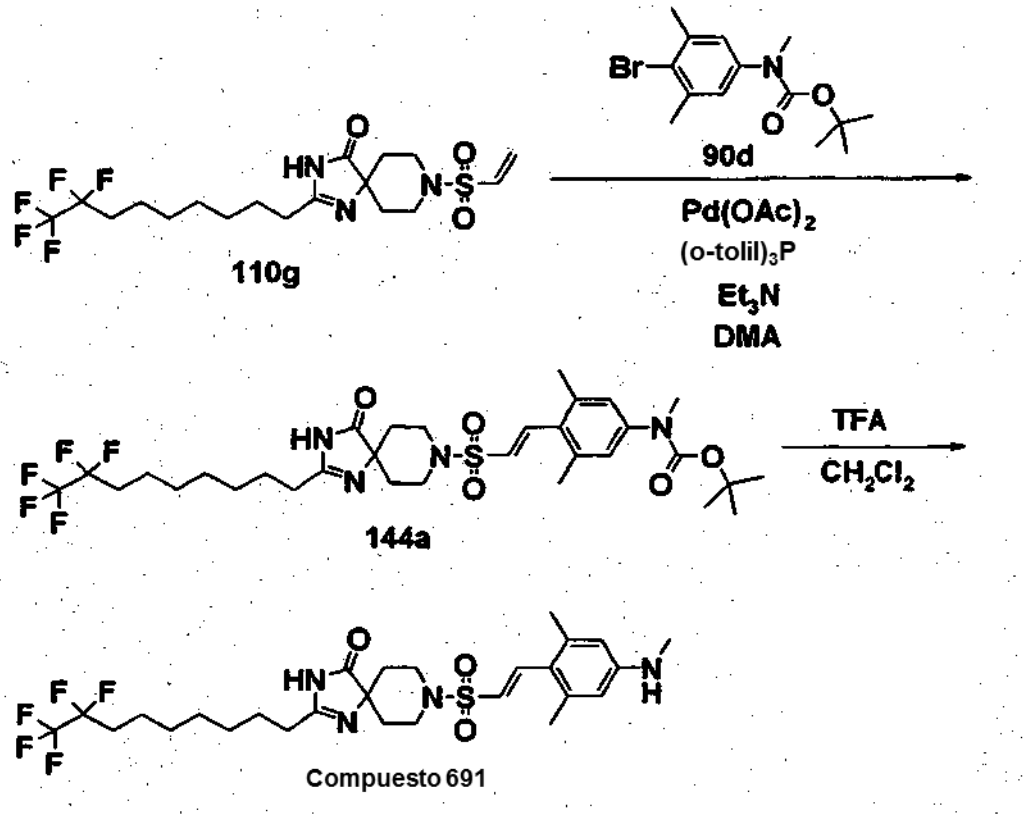
Yodometano (20,5 ml, 329 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-carbámico (47,5 g, 158 mmol) y carbonato de cesio (80,6 g, 247 mmol) en DMF (165 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 27 horas. Además, carbonato de cesio (26,9 g, 82,6 mmol) y

yodometano (20,5 ml, 329 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó adicionalmente durante tres días. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico (9,34 g, 92 %).
MS (ESI) m/z = 258, 260 (M-tBu+H+H)+.

Ejemplo 144

8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 691)

(Reacción 144-1)

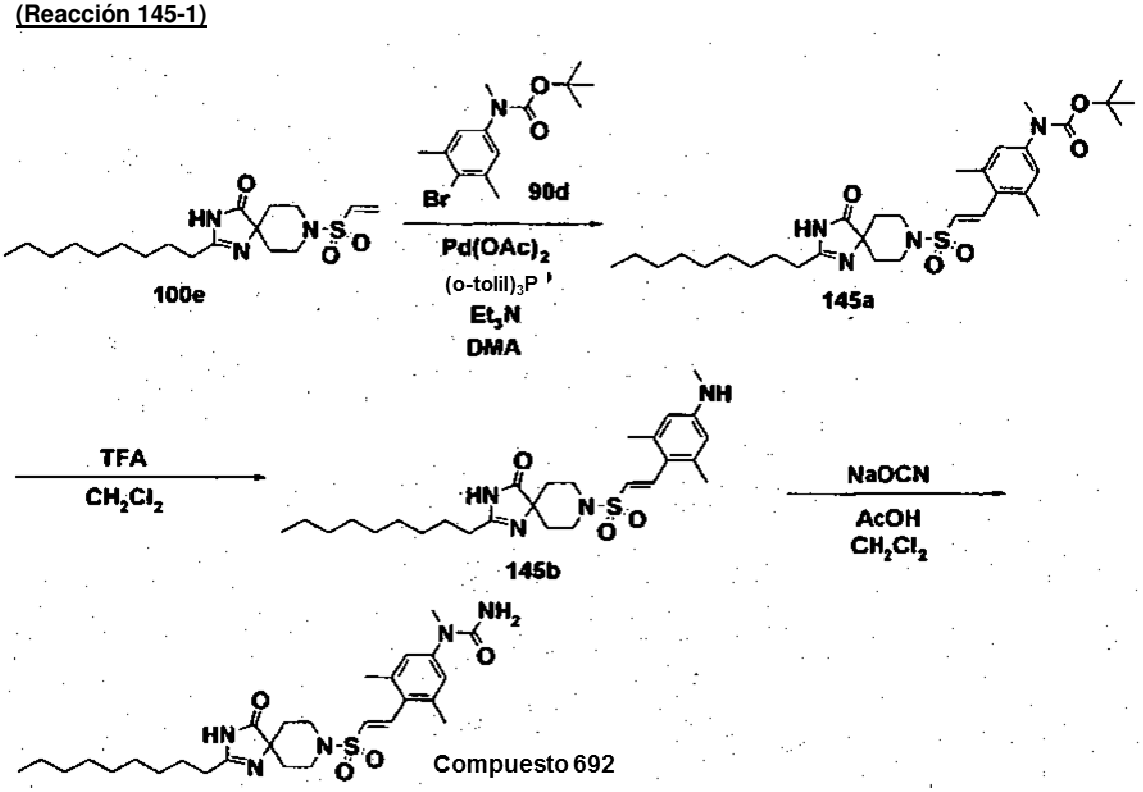


8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 7-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 593 (M+H)+.

Ejemplo 145

1-{3,5-Dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 692)

(Reacción 145-1)

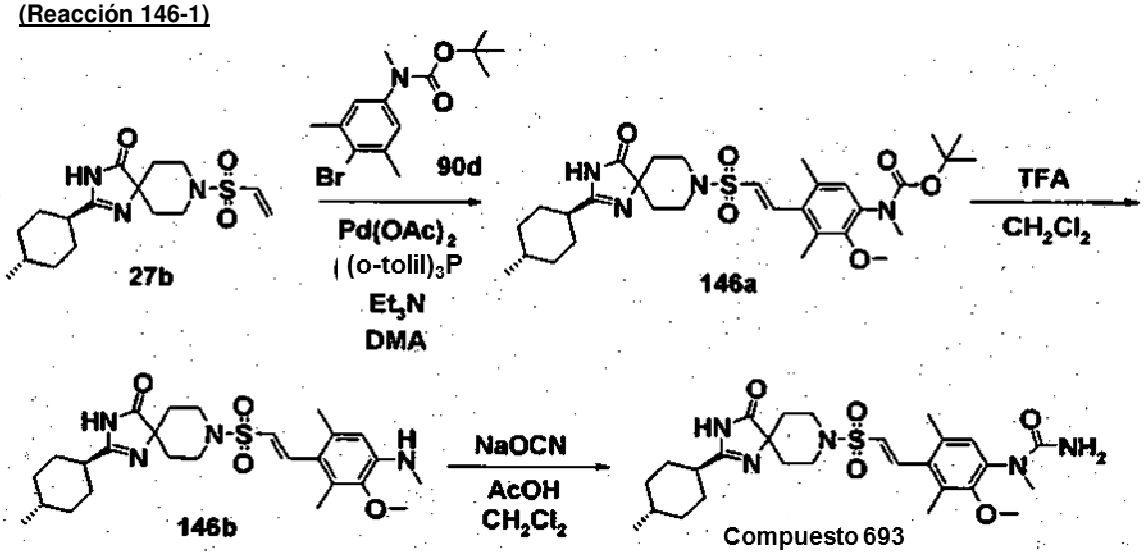


1-{3,5-Dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 7-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 546 (M+H)+.

Ejemplo 146

1-(2-Metoxi-3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 693)

(Reacción 146-1)

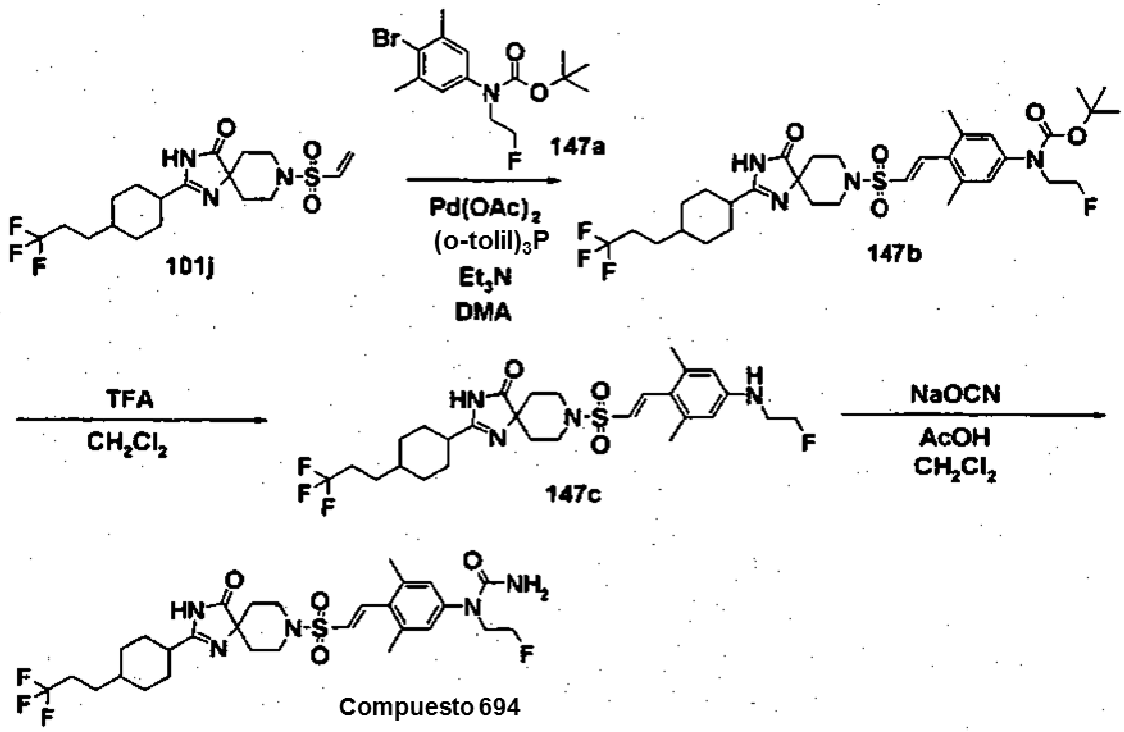


1-(2-Metoxi-3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 7-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 546 (M+H)+.

Ejemplo 147

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-fluoro-etil)-urea (Compuesto 694)

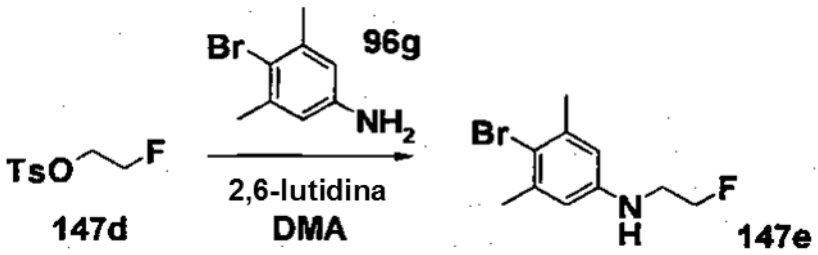
(Reacción 147-1)



1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-fluoro-etil)-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 7-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 630 (M+H)+.

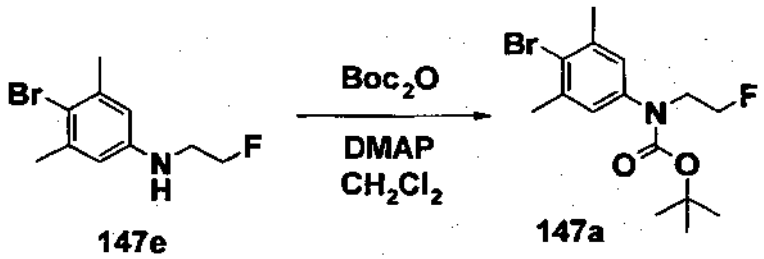
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 694 (éster terc-butílico del ácido(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-fluoro-etil)-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 147-2)



Una disolución de 4-bromo-3,5-dimetil-fenilamina (400 mg, 2 mmol), 2-fluoro-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (567 mg, 2,6 mmol) y 2,6-lutidina (429 mg, 4,0 mmol) en DMA (5 ml) se calentó con agitación a 120 °C durante cuatro horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-fluoro-etil)-amina (262 mg, 53 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,39 (s, 2H), 4,68 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 4,52 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 3,92 (brd, 1H), 3,45 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 3,36 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 2,34 (s, 3H).

(Reacción 147-3)

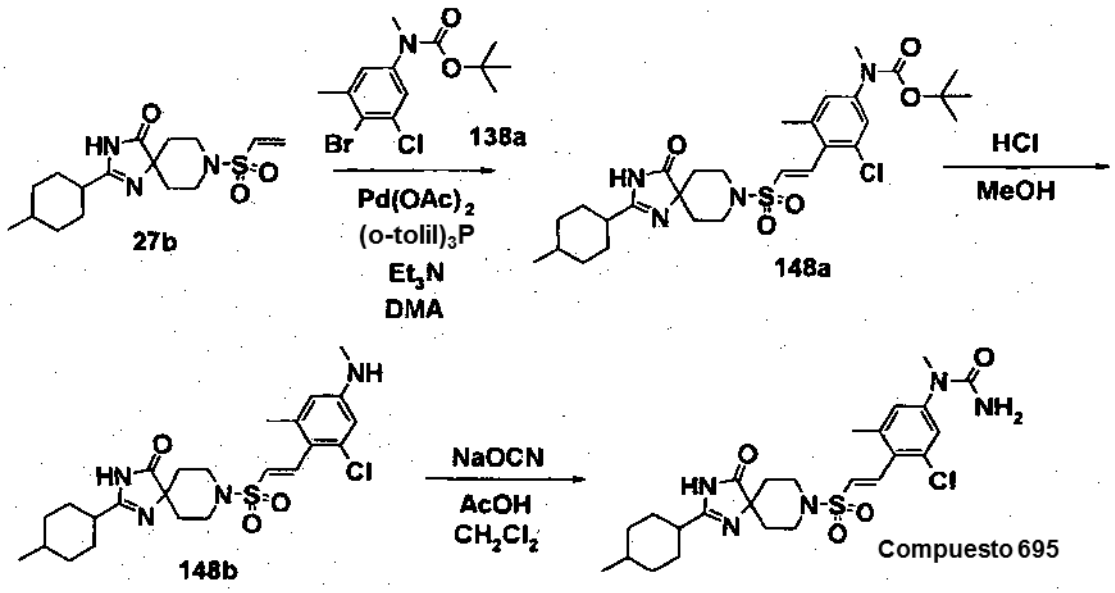


El éster terc-butílico del ácido (4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-fluoro-etil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 19-2 (usando DMAP as a base) usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,97 (s, 2H), 4,64 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 4,48 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 3,9 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 3,82 (t, 1H, J = 4,96 Hz), 2,39 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 148

1-(3-cloro-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 695)

(Reacción 148-1)

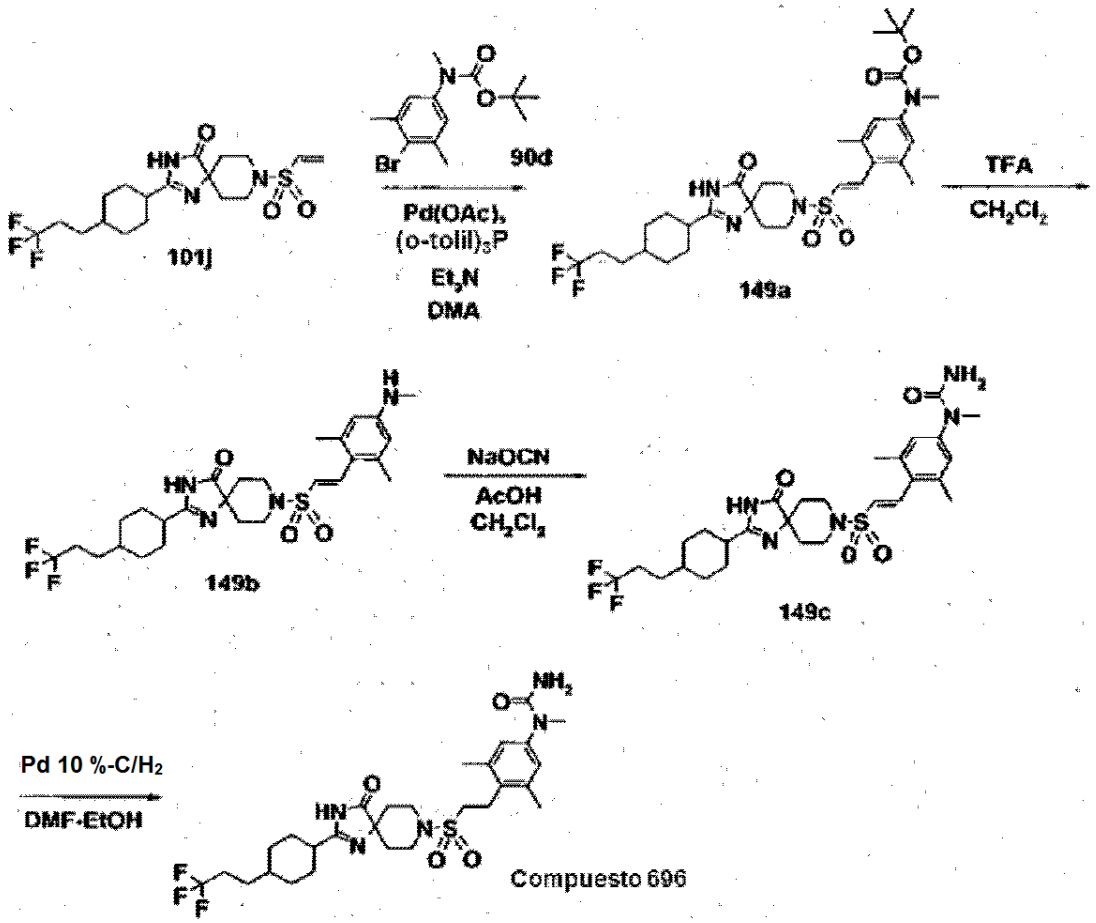


1-(3-cloro-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 50-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 630 (M+H)+.

Ejemplo 149

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 696)

(Reacción 149-1)

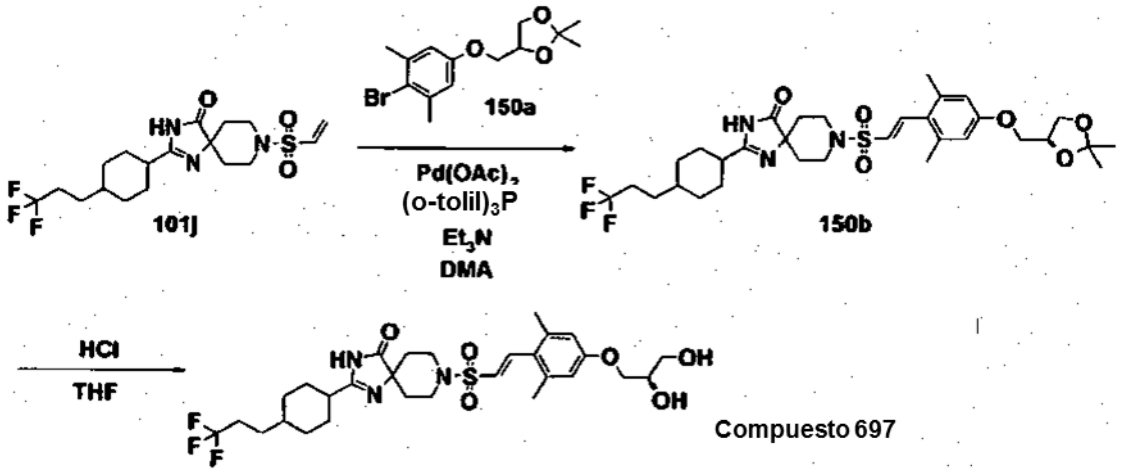


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 7-2, Reacción 89-2 y Reacción 42-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

Ejemplo 150

8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 697)

(Reacción 150-1)

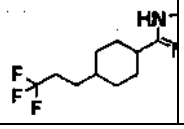


8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 616 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 150 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 698)

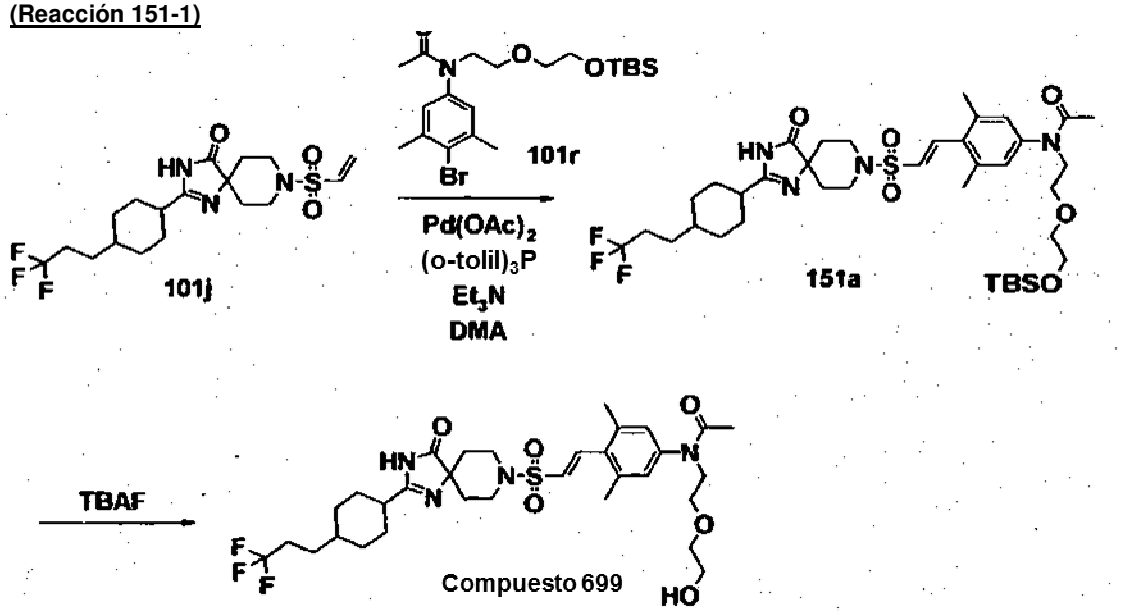
[Tabla 102]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
698		LCMS-D-1	2,56	660 (M+H)+

Ejemplo 151

N-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (Compuesto 699)

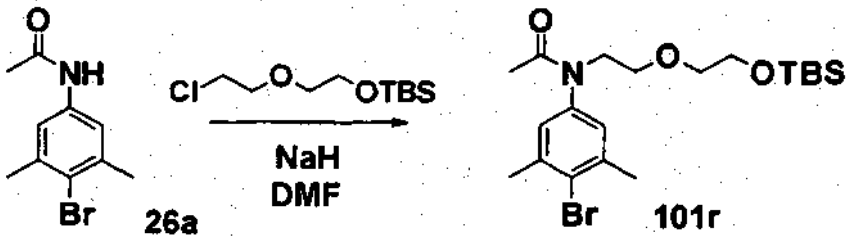
(Reacción 151-1)



N-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 671 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 699 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etil}-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 151-2)



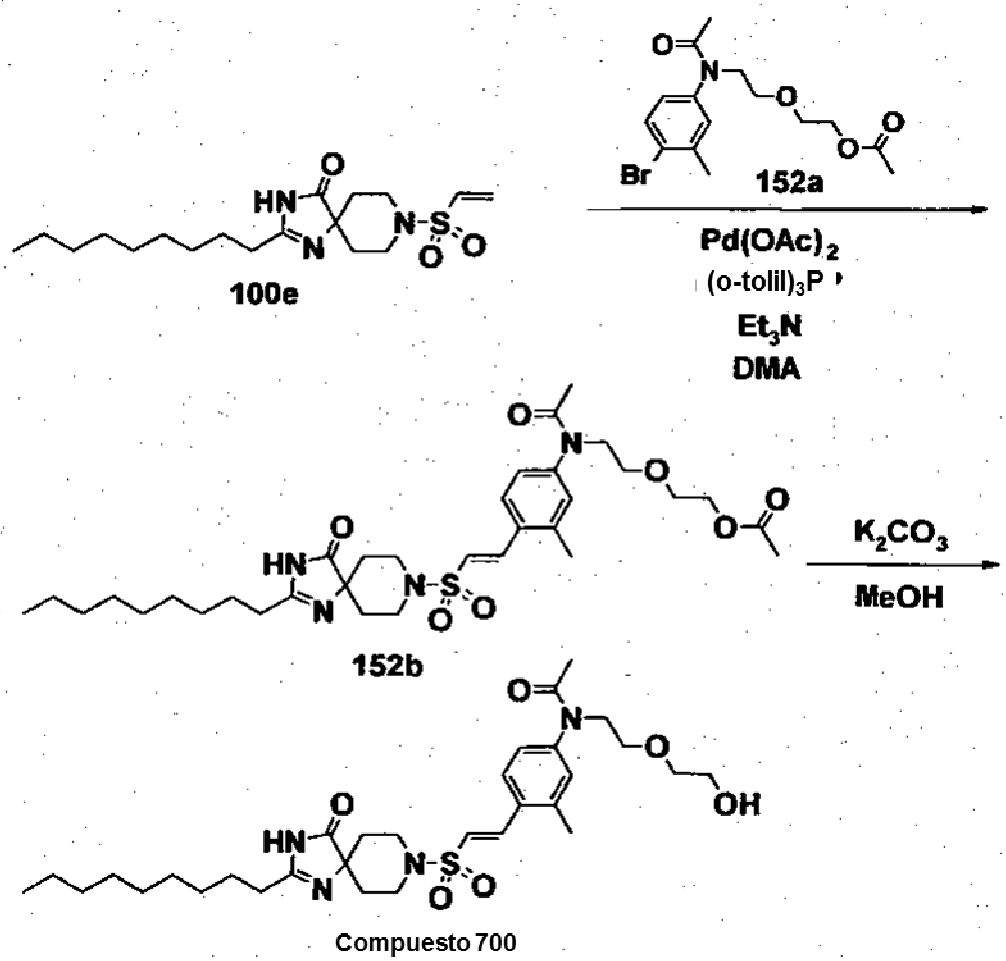
N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-{2-[2-(tert-butyldimetil-silaniloxi)-etoxi]-etil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,95 (s, 2H), 3,81 (dd, 2H, J = 6,10, 5,72 Hz), 3,70 (dd, 2H, J = 4,95, 5,34 Hz), 3,58 (dd, 2H, J = 5,72, 6,10 Hz), 3,46 (dd, 2H, J = 5,72, 4,95 Hz), 2,41 (s, 6H), 1,83 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 152

N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-acetamida (Compuesto 700)

(Reacción 152-1)



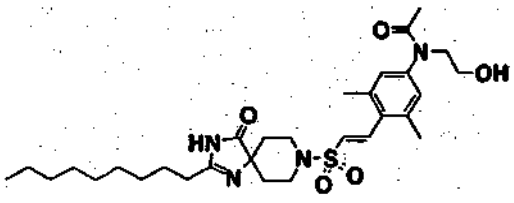
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfo-nil)-vinil]-fenil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 605 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 152 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

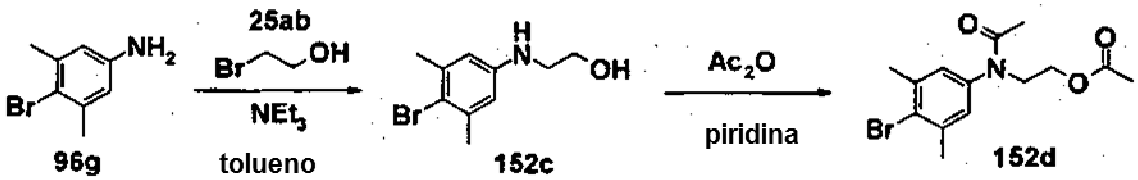
(Compuesto 701)

[Tabla 103]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
701		LCMS-A-1	2,44	575 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 701 (2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 152-2)

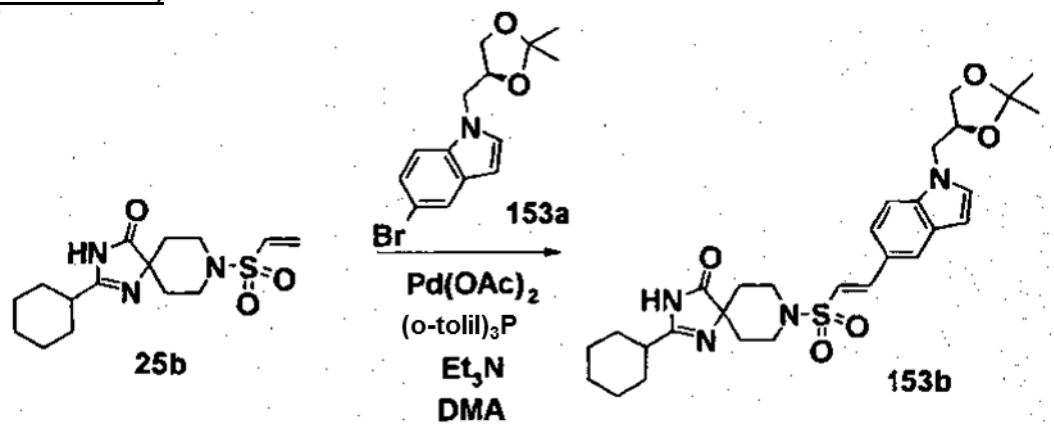


El 2-[acetil-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-12 y la Reacción 12-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 328, 330 (M+H)+.

Ejemplo 153

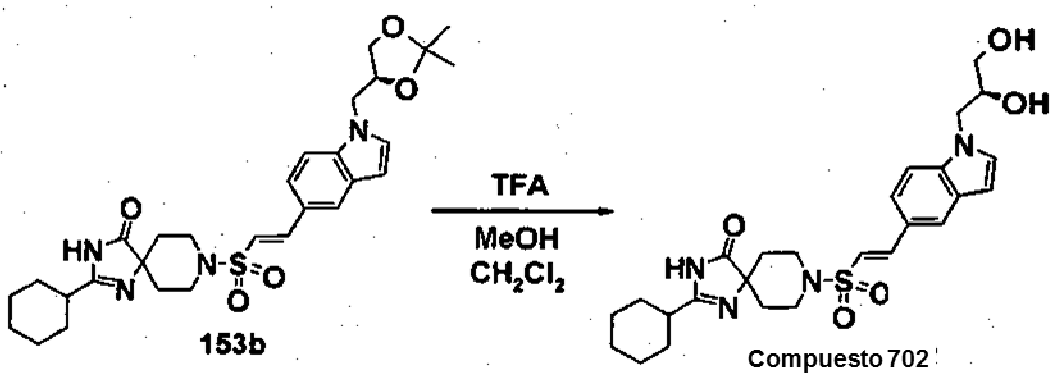
2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 702)

(Reacción 153-1)



2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 555 (M+H)+.

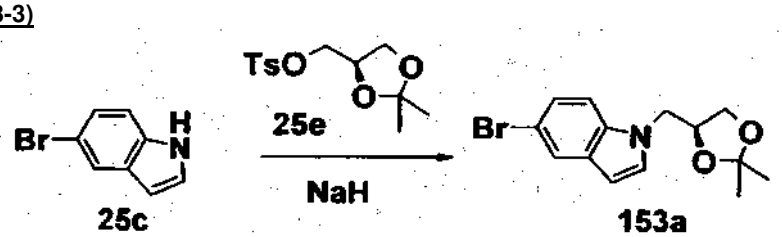
(Reacción 153-2)



2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (41,9 mg, 0,0755 mmol) se disolvió en una disolución mixta de cloruro de metileno-metanol (1:1, 1,5 ml). Se añadió a continuación ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante dos días. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante P-TLC (acetato de etilo-metanol) para dar 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (33,4 mg, 86 %).
MS (ESI) m/z = 515 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 702 (5-bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 153-3)

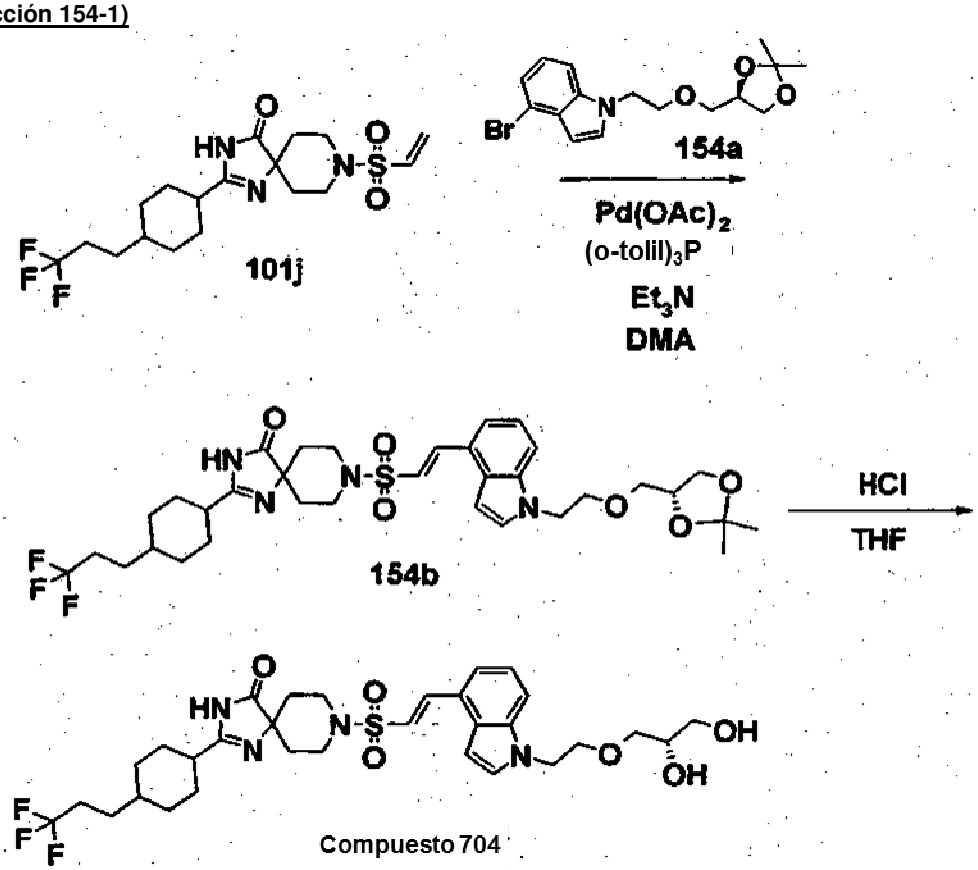


5-Bromo-1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 310 (M+H)+.

Ejemplo 154

8-((E)-2-{1-[2-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-etil]-1H-indol-4-il}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 704)

(Reacción 154-1)

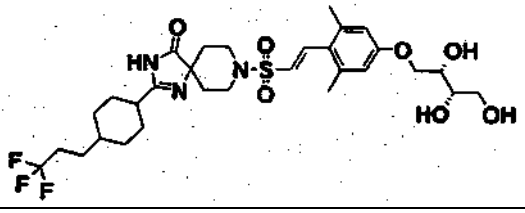
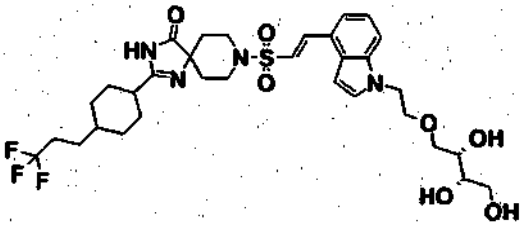


8-((E)-2-{l-[2-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-etil]-IH-indol-4-il}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoropro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 655 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 154 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

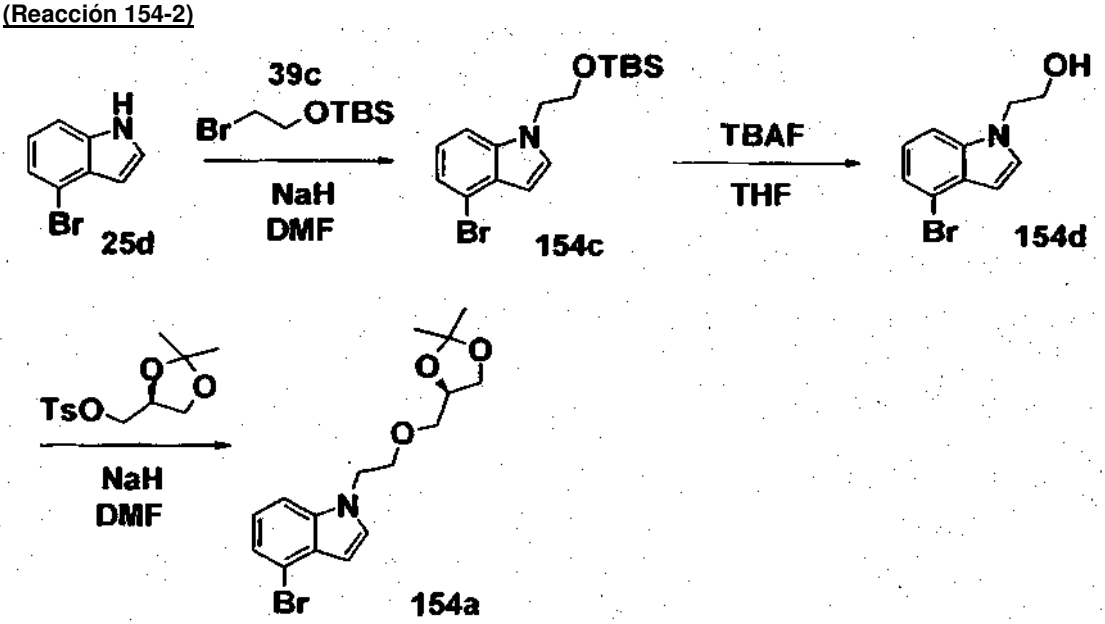
(Compuestos 705 al Compuesto 706)

[Tabla 104]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
705		LCMS-D-1	2,14	646 (M+H)+
706		LCMS-D-1	2,15	685 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 704 (4-bromo-1-[2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxo-lan-4-ilmetoxi)-etil]-IH-indole) se sintetizó de la siguiente forma.

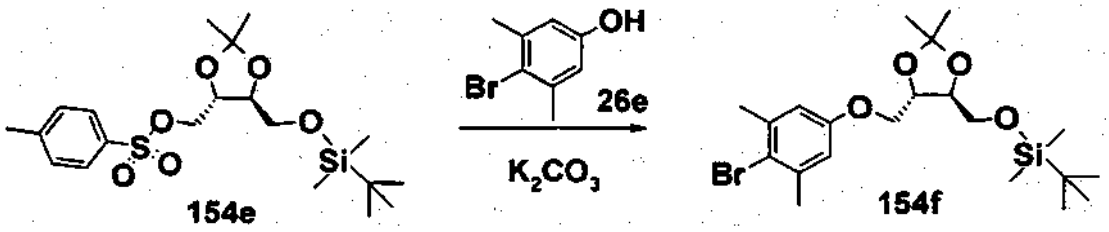
(Reacción 154-2)



4-Bromo-1-[2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-etil]-1H-indole se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3, Reacción 39-2 y Reacción 20-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 354.356 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 705 ([(4S,5S)-5-(4-bromo-3,5-dimetil-phe-noximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-tert-butil-dimetil-silano) se sintetizó de la siguiente forma.

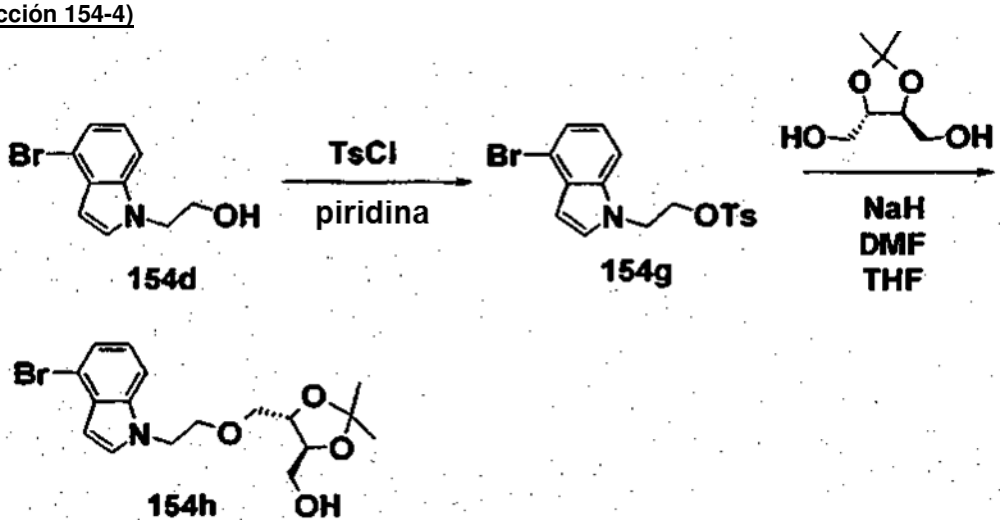
(Reacción 154-3)



[(4S,5S)-5-(4-Bromo-3,5-dimetil-phenoximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-tert-butil-dimetil silano se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,67 (s, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,13-3,73 (m, 5H), 2,36 (s, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 706 ({(4S,5S)-5-[2-(4-bromo-indol-1-il)-etoximetil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il}-metanol) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 154-4)

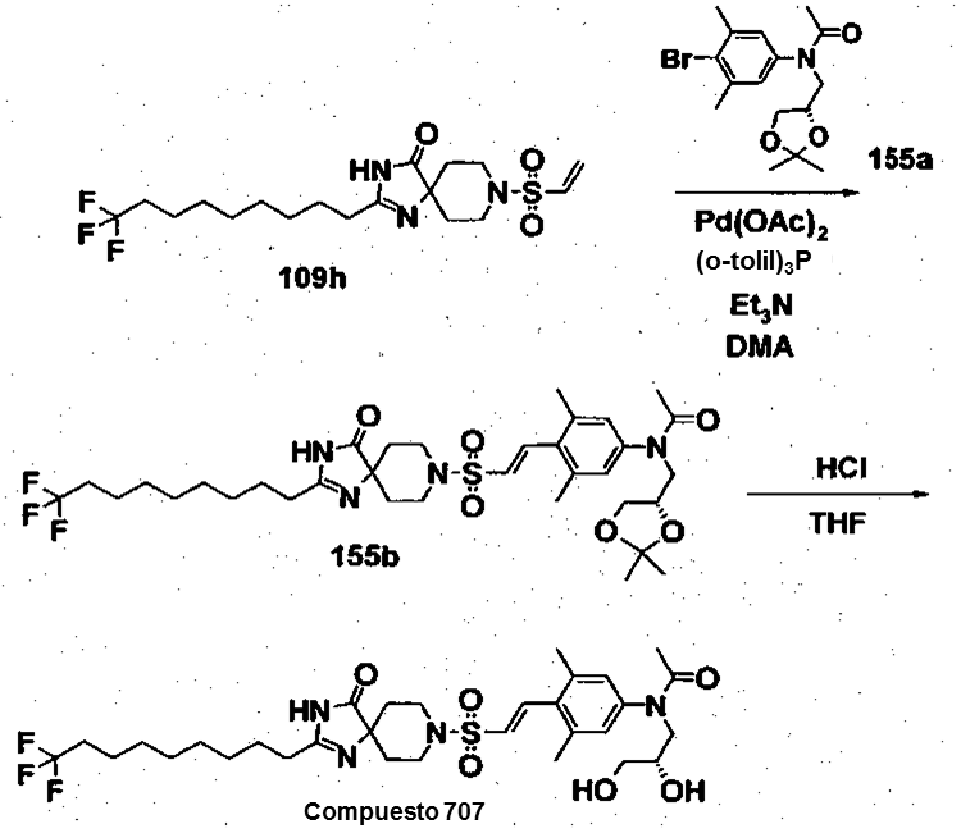


{(4S,5S)-5-[2-(4-Bromo-indol-1-il)-etoximetil]-2,2-dimetil-[l,3]dioxolan-4-il}-metanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 6-1 y la Reacción 20-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,28 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,30 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,94 (m, 1H), 3,84-3,41 (m, 7H), 1,91 (s a, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 155

N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 707)

(Reacción 155-1)

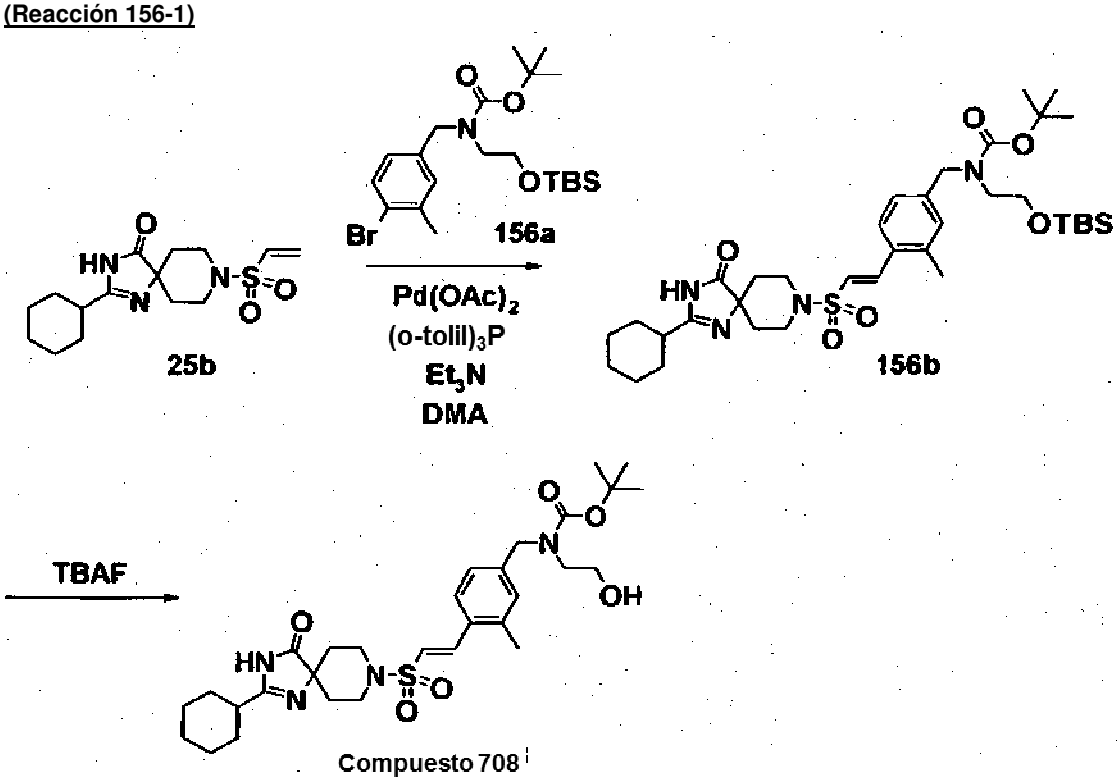


N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 659 (M+H)+.

Ejemplo 156

Éster terc-butílico del ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil}-(2-hidroxi-etil)-carbámico (Compuesto 708)

(Reacción 156-1)

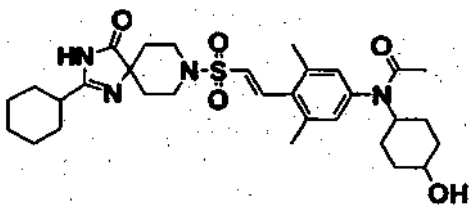
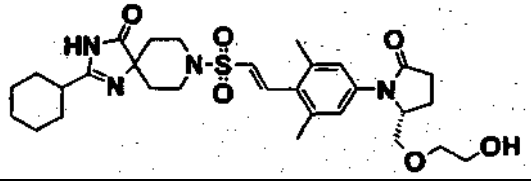


El éster terc-butílico del ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil-2-hidroxi-etil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 589 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 156 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

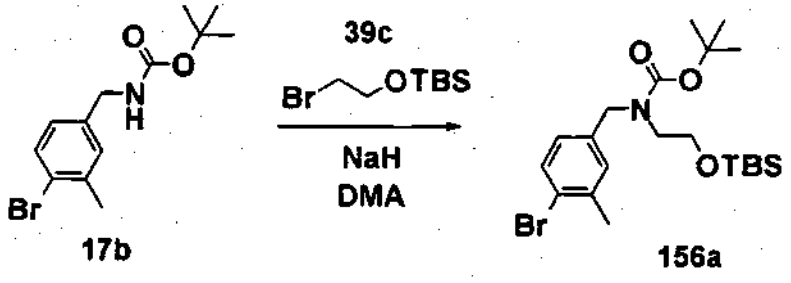
(Compuestos 709 al Compuesto 710)

[Tabla 105]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
709		LCMS-D-1	2,34	585 (M+H)+
710		LCMS-D-1	2,53	587 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 708 (éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbámico) se sintetizó de la siguiente forma.

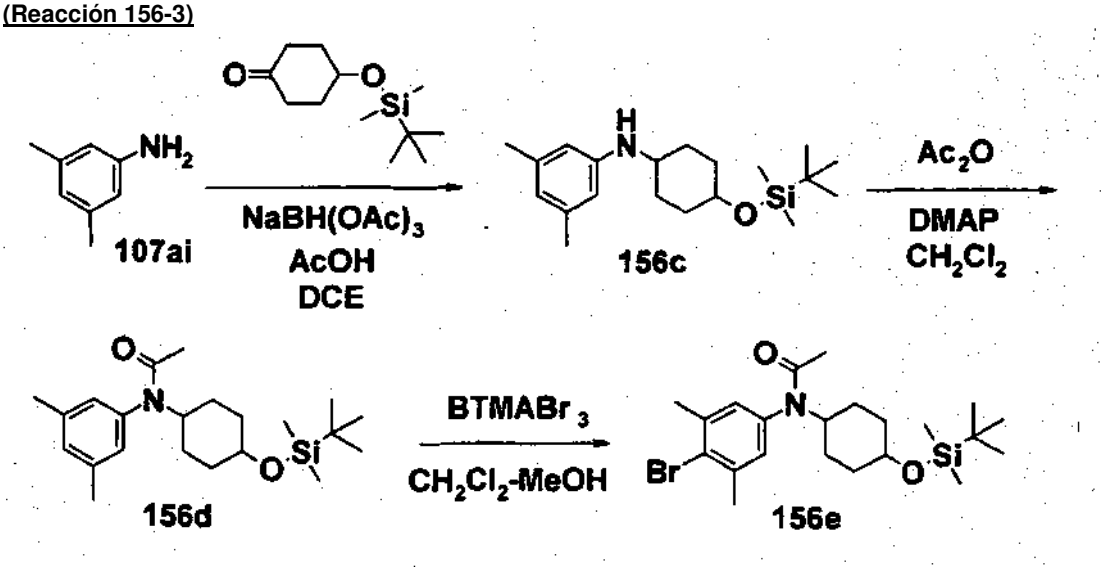
(Reacción 156-2)



El éster terc-butílico del ácido (4-bromo-3-metil-bencil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 472, 474 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 709 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

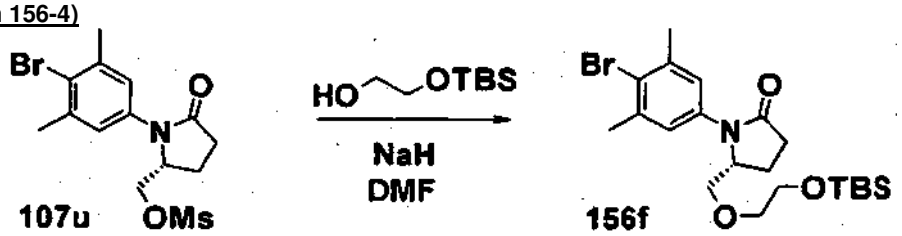
(Reacción 156-3)



N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1, Reacción 19-2 (usando DMAP como base) y la Reacción 26-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 454, 456 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 710 ((R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoximetil]-pirrolidin-2-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 156-4)



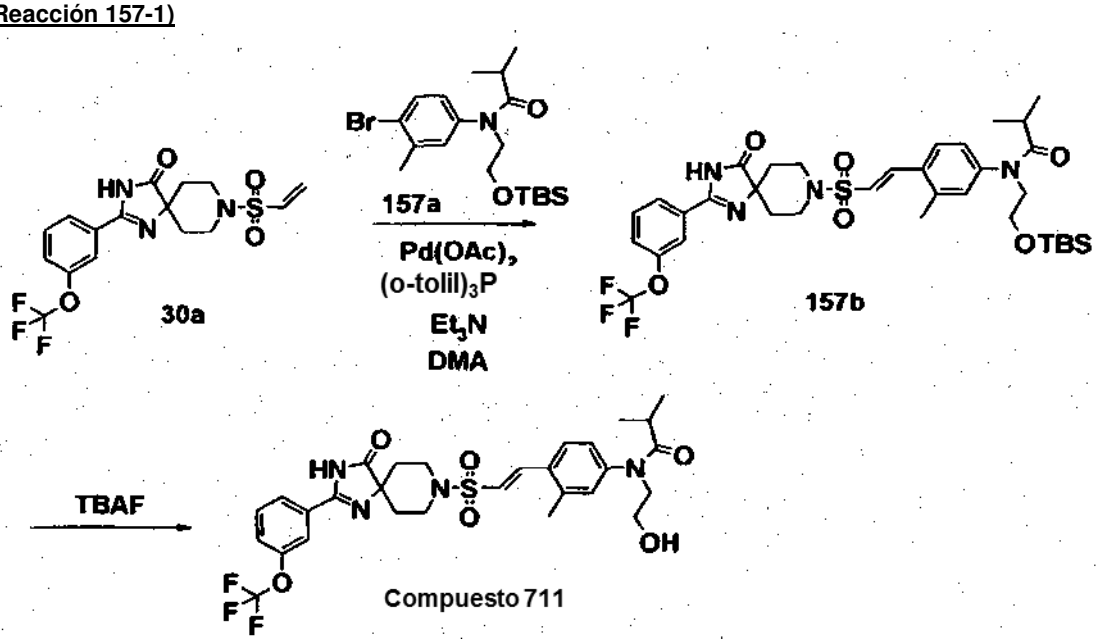
(R)-1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoximetil]-pirrolidin-2-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,07 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 4,96 Hz), 3,44 (m, 2H), 3,40 (t, 2H, J = 4,96 Hz), 2,52 (m,

2H), 2,36 (s, 6H), 2,17 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplo 157

N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-isobutilamida (Compuesto 711)

(Reacción 157-1)

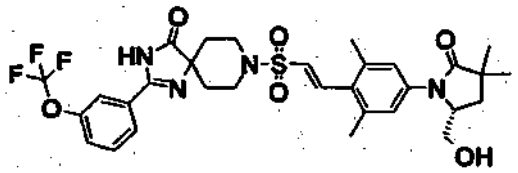
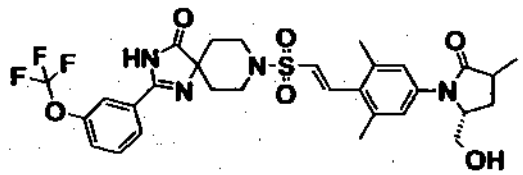
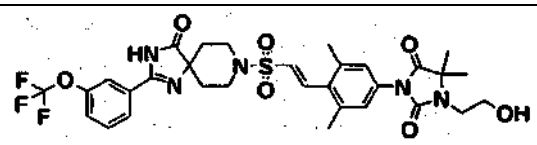


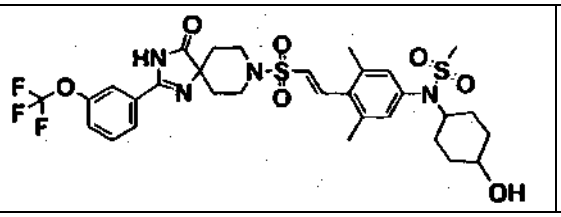
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-isobutilamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 623 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las del Ejemplo 157 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 712 al Compuesto 715)

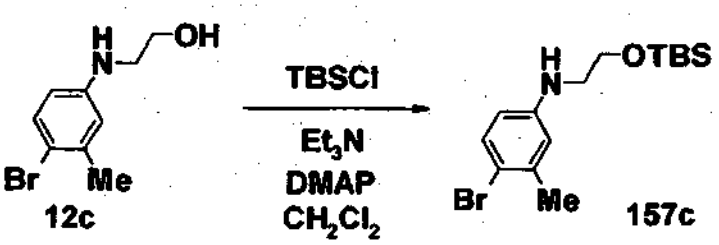
[Tabla 106]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
712		LCMS-D-1	2,90	649 (M+H)+
713		LCMS-D-1	2,90	635 (M+H)+
714		LCMS-D-1	3,20	678 (M+H)+

715		LCMS-D-1	3,30	699 (M+H)+

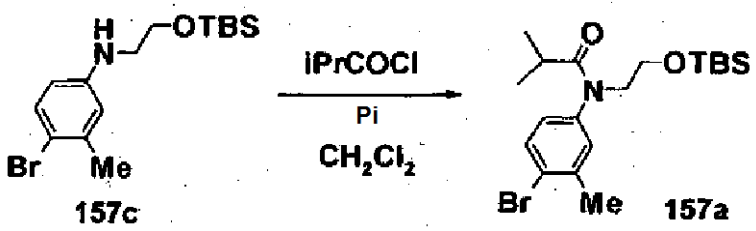
El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 711 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-isobutylamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 157-2)



Trietilamina (0,39 ml, 2,80 mmol), dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol) y terc-butil-dimetil-cloro-silano (319 mg, 2,11 mmol) se añadieron a una disolución de 2-(4-bromo-3-metil-fenilamino)-etanol (430 mg, 1,87 mmol) en diclorometano (3,8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar (4-bromo-3-metil-fenil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-amina (629 mg, 98 %). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,18 (2H, dd, J = 5,7 y 5,1 Hz), 3,80 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,01 (1H, dull t, J = 5,7 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,7 Hz).

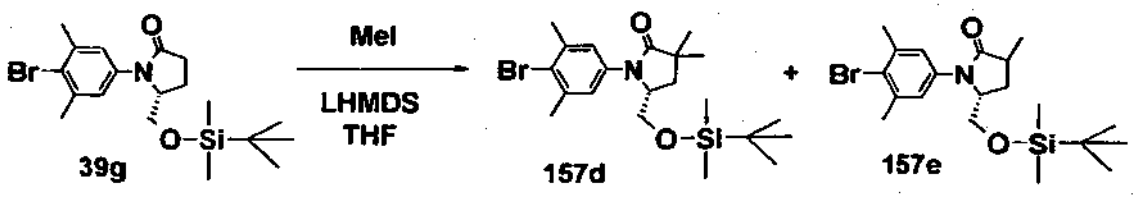
(Reacción 157-3)



N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-isobutilamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 105-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,41 (3H, s), 2,47 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 3,74 (4H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Los reactivos de bromuro de arilo utilizados en la síntesis del Compuesto 712 y el Compuesto 713 ((R)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona y (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-pirrolidin-2-ona) se sintetizaron de la siguiente forma.

(Reacción 157-4)

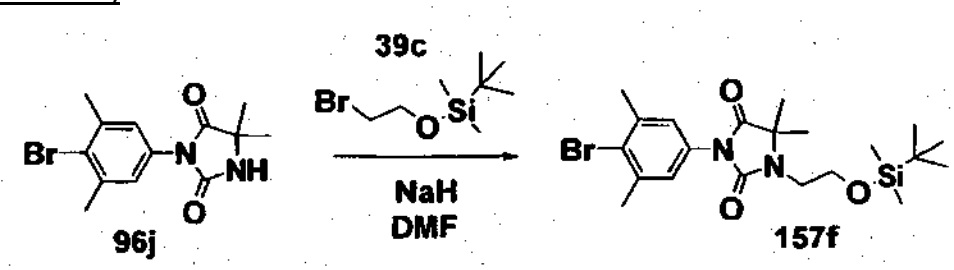


LHMDS 1 M (0,61 ml, 0,61 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-metil)pirrolidin-2-ona (119 mg, 0,29 mmol) en THF (2,4 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Una disolución de yodometano (38 µl, 0,62 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante tres horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución

acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar una mezcla de (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (minoritario) y (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-pirrolidin-2-ona (mayoritario) (629 mg, 98 %). Este se llevó a la reacción de Heck sin una separación y purificación completas.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 714 ((3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona) se sintetizó de la siguiente forma.

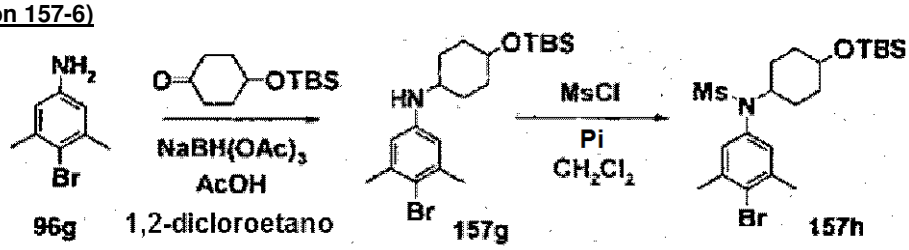
(Reacción 157-5)



(3-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,11 (s, 2H), 3,85 (t, 2H, d = 6,0 Hz), 3,43 (t, 2H, d = 6,0 Hz), 2,42 (s, 6H), 1,49 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 715 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-metanosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 157-6)

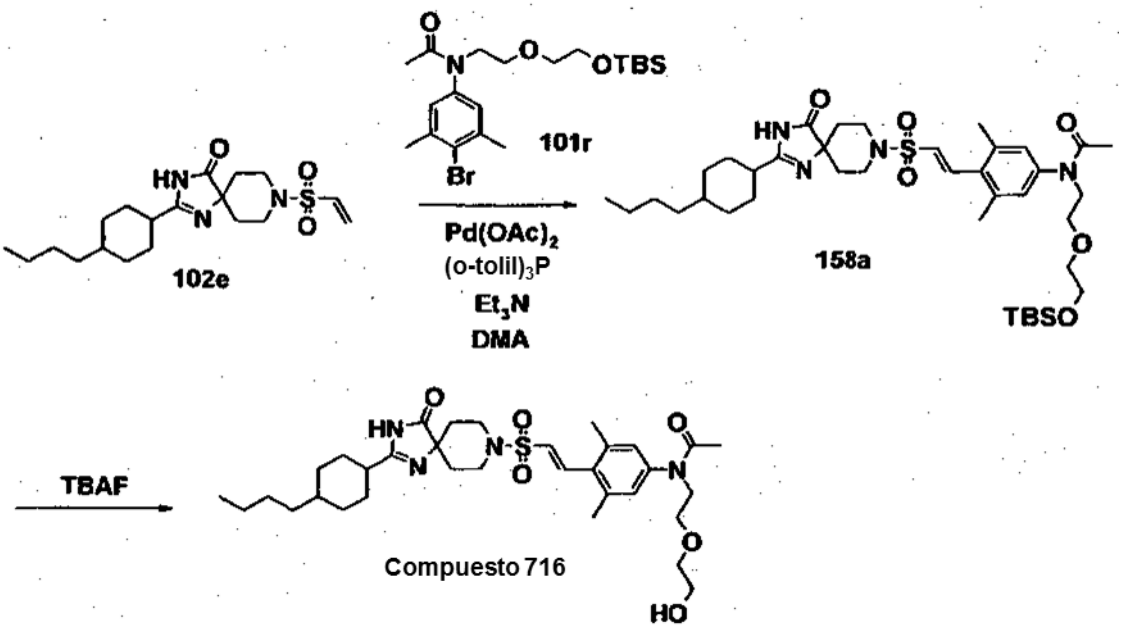


N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 y la Reacción 6-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 490, 492 (M+H)+.

Ejemplo 158

N-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (Compuesto 716)

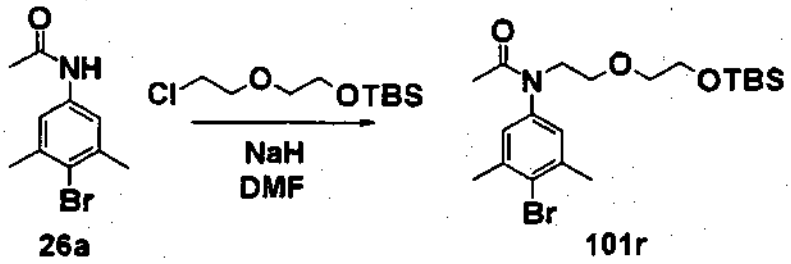
(Reacción 158-1)



N-(4-{(E)-2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 631 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 716 (N-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etil}-acetamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 158-2)

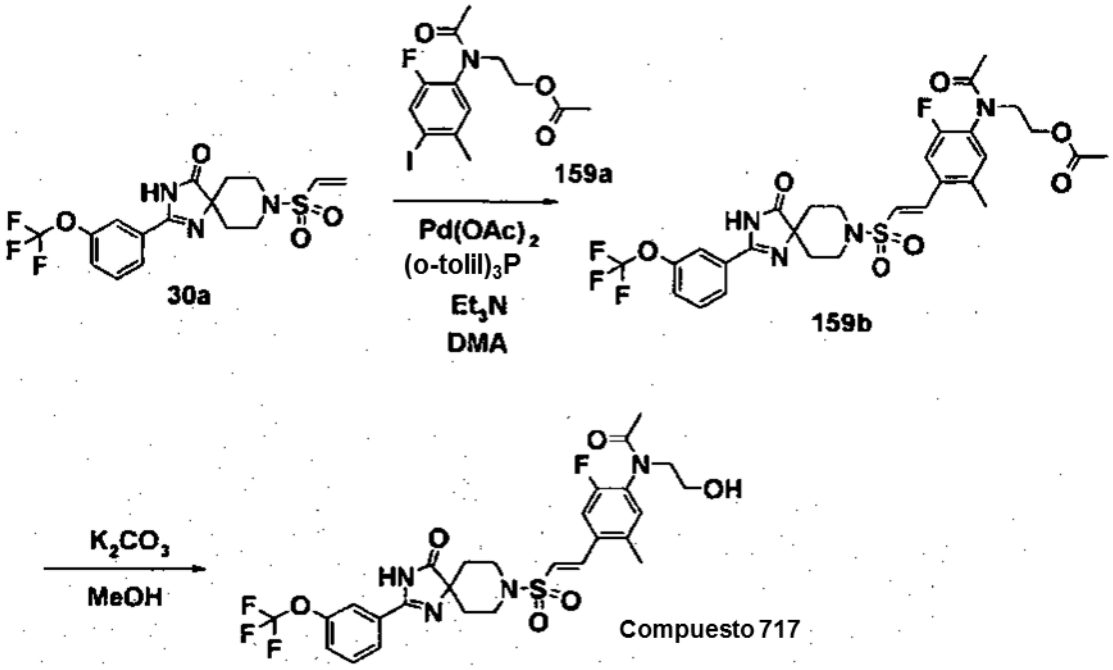


N-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-N-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,95 (s, 2H), 3,81 (dd, 2H, J = 6,10, 5,72 Hz), 3,70 (dd, 2H, J = 4,95, 5,34 Hz), 3,58 (dd, 2H, J = 5,72, 6,10 Hz), 3,46 (dd, 2H, J = 5,72, 4,95 Hz), 2,41 (s, 6H), 1,83 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 159

N-(2-Fluoro-5-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (Compuesto 717)

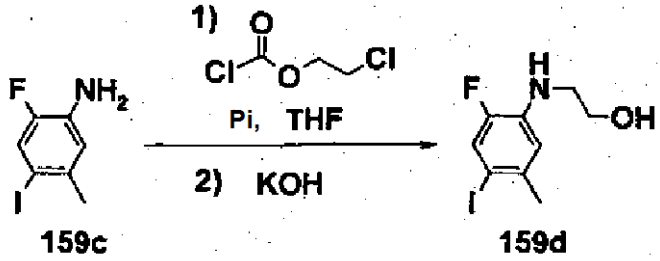
(Reacción 159-1)



N-(2-Fluoro-5-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 and Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+.

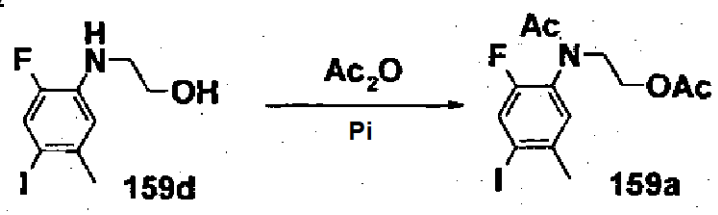
El reactivo de yoduro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 717 (2-[acetil-(2-fluoro-4-iodo-5-metil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 159-2)



Piridina (0,87} ml, 10,78 mmol) se añadió a una disolución de 2-fluoro-4-yodo-5-metil-fenilamina (1082,9 mg, 4,314 mmol) en THF (10,8 ml). cloroformiato de 2-cloroetilo (0,47 ml, 4,53 mmol) se añadió a continuación gota a gota y la mezcla se agitó durante la noche. Hidróxido potásico (968,2 mg, 17,25 mmol) y etanol (10,8 ml) se añadieron posteriormente, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó después por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(2-fluoro-4-iodo-5-metil-fenilamino)-etanol como un sólido de color marrón claro (1217,0 mg, 96 %).
MS (ESI) m/z = 296 (M+H)+.

(Reacción 159-3)

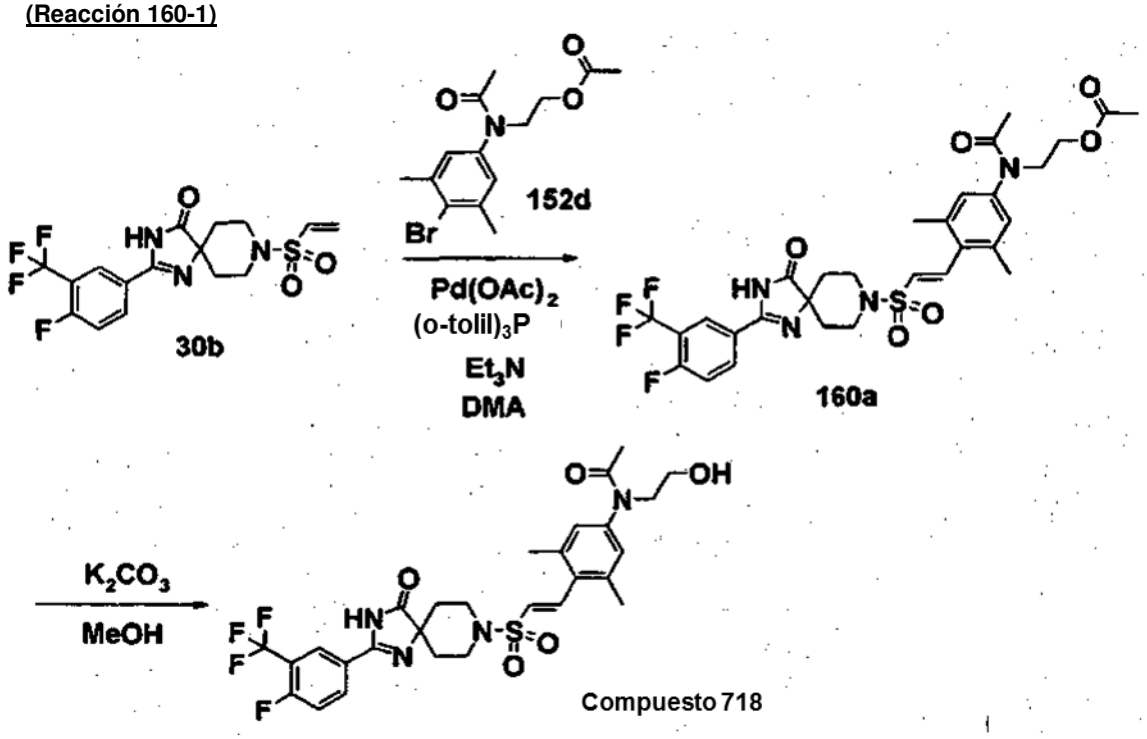


El 2-[acetil-(2-fluoro-4-yodo-5-metil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 402 (M+Na)+.

Ejemplo 160

N-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil) -N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (Compuesto 718)

(Reacción 160-1)

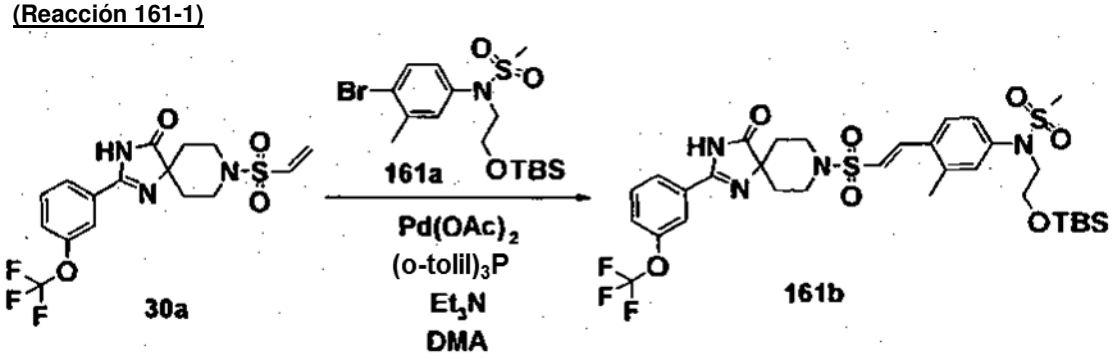


N-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil) -N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 12-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 611 (M+H)+.

Ejemplo 161

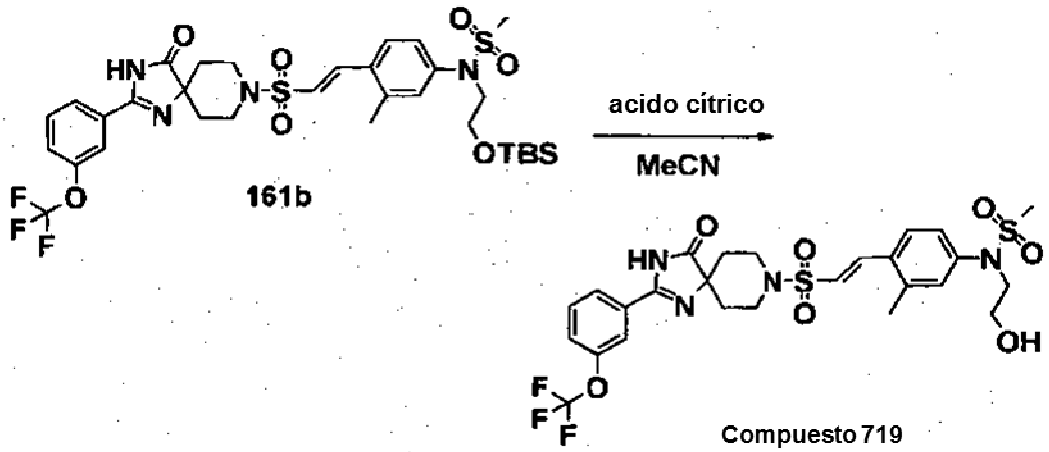
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil} -fenil)-metanosulfonamida (Compuesto 719)

(Reacción 161-1)



N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,70 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,32 (2H, m), 3,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,81 (4H, m), 6,67 (1H, J = 15,3 Hz), 7,27 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,84 (1H, s), 10,24 (1H, brs),

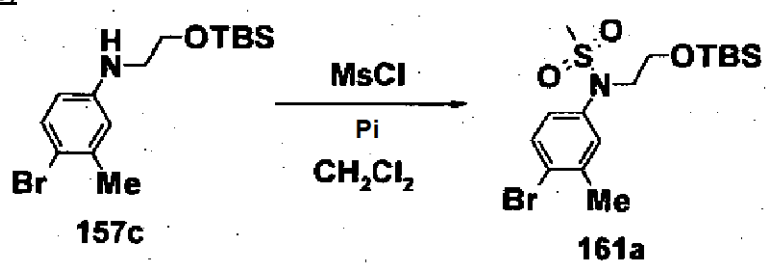
(Reacción 161-2)



Una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (0,14 ml, 0,067 mmol) se añadió a una disolución de N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida (14,3 mg, 0,0192 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida (12,5 mg, 100 %).
MS (ESI) m/z = 631 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 719 (N-(4-bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metanosulfonamida) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 161-3)

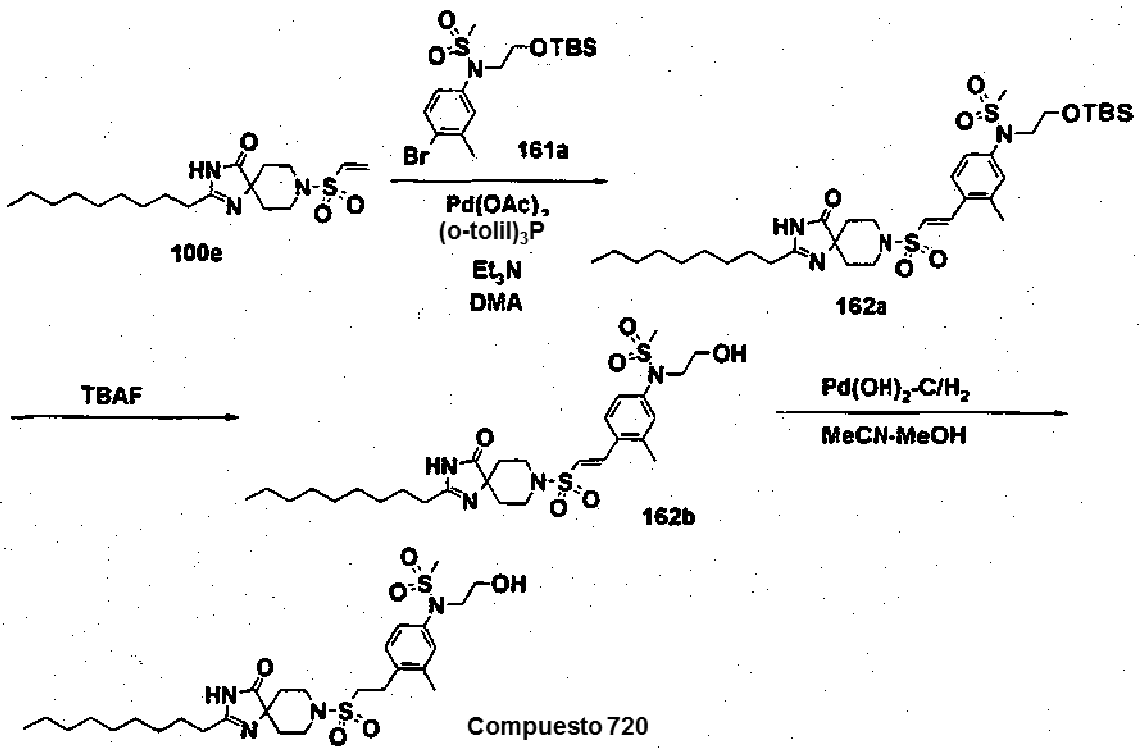


N-(4-Bromo-3-metil-fenil)-N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 6-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,75 (2H, m), 7,05 (1H, ddd, J = 8,5, 2,5, 0,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 162

N-(2-hidroxi-etil)-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-metanosulfonamida (Compuesto 720)

(Reacción 162-1)

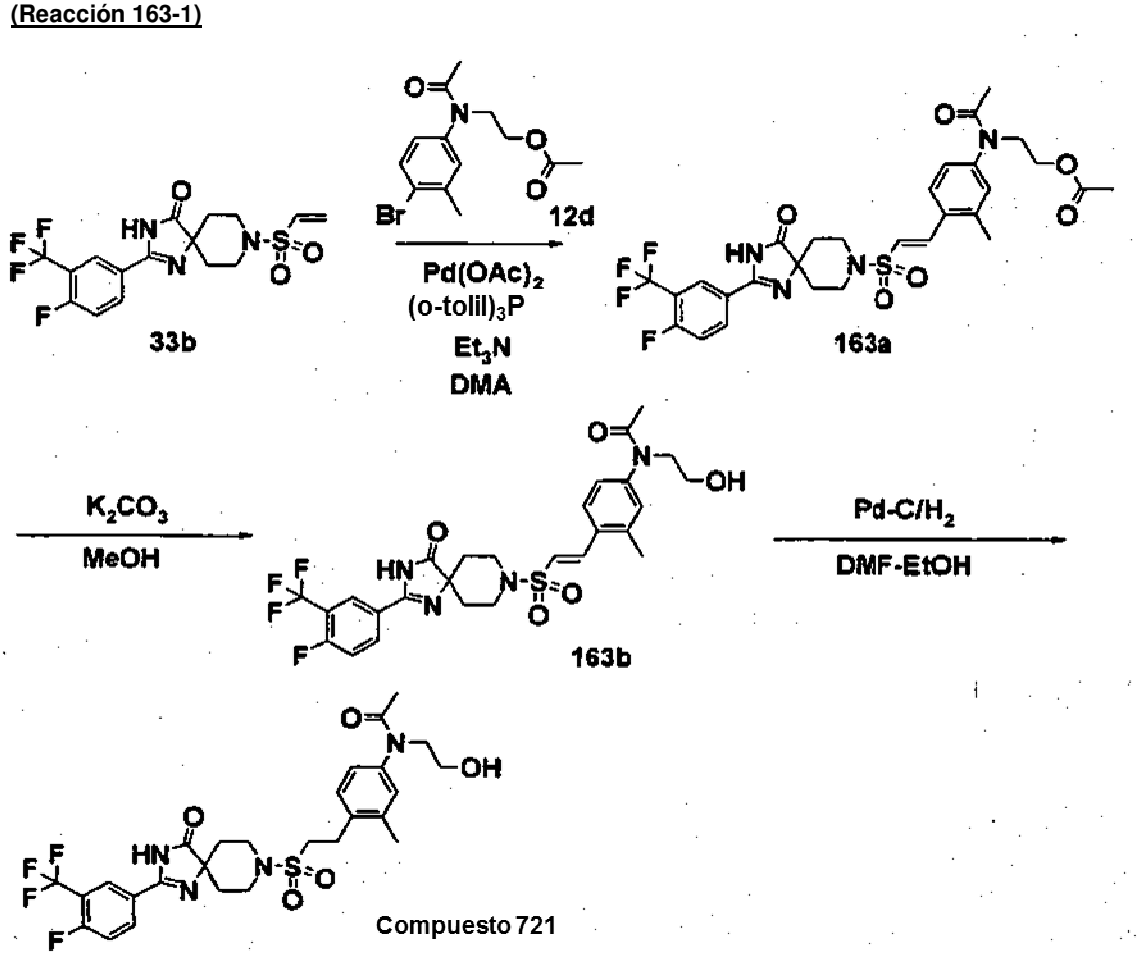


N-(2-hidroxi-etil)-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-metanosulfonamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 39-2 y Reacción 122-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 599 (M+H)+.

Ejemplo 163

N-(4-{2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (Compuesto 721)

(Reacción 163-1)

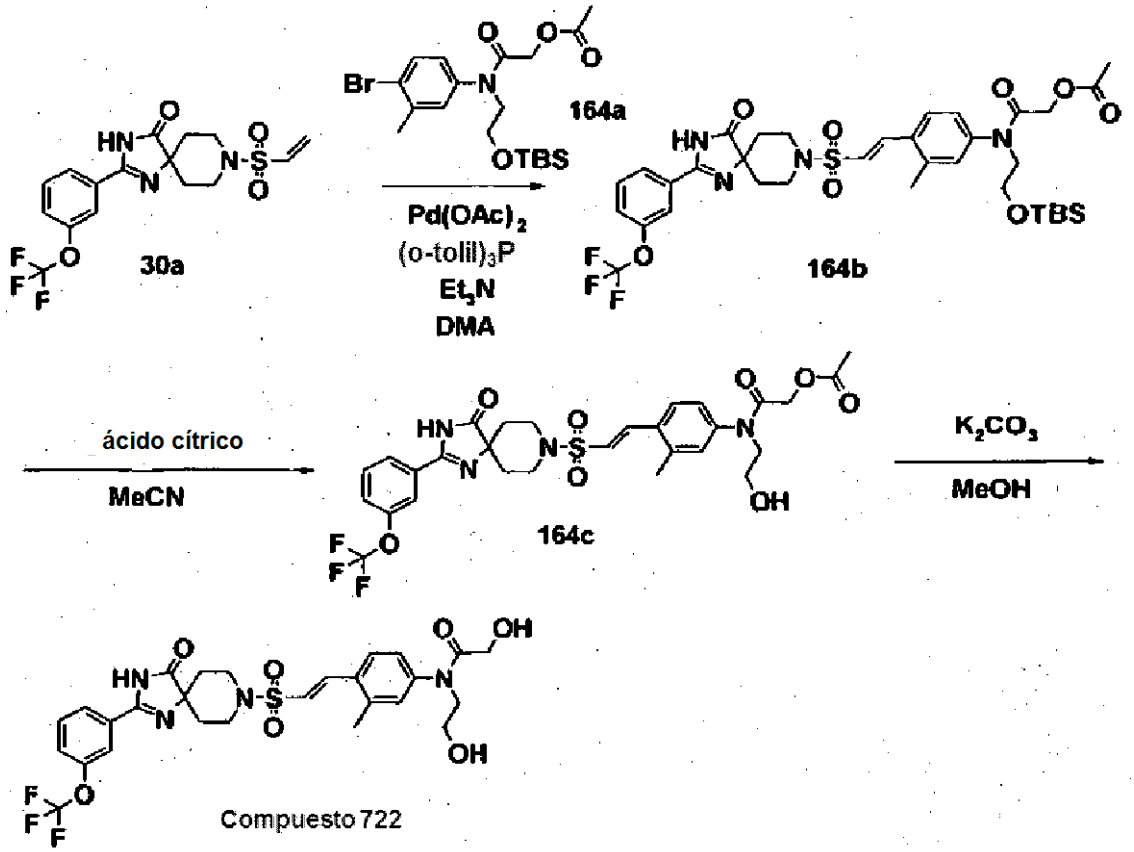


N-(4-{2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 12-5 y Reacción 42-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 599 (M+H)+.

Ejemplo 164

2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 722)

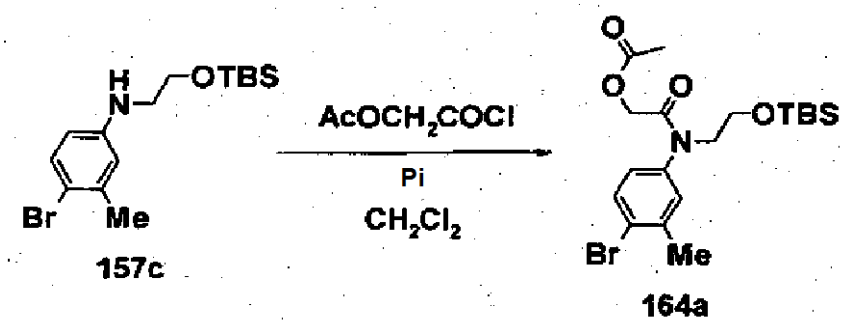
(Reacción 164-1)



2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 161-2 y Reacción 12-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 611 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 722 ({(4-bromo-3-metil-fenil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbamoyl}-metil éster del ácido acético) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 164-2)

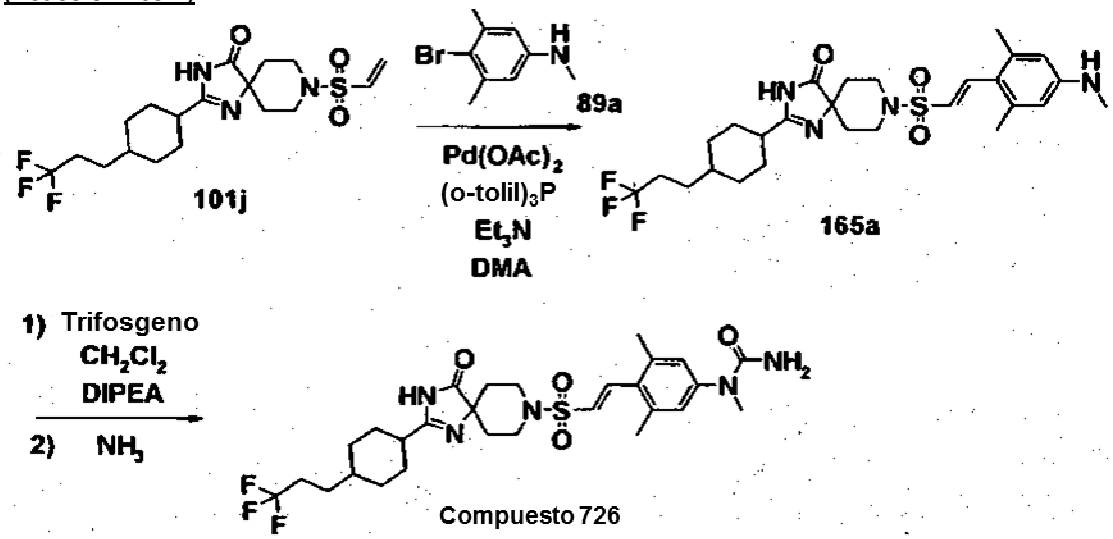


El {(4-bromo-3-metil-fenil)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbamoyl}-metil éster del ácido acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 105-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (6H, s), 0,86 (9H, s), 2,13 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,76 (4H, s), 4,36 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 165

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 723)

(Reacción 165-1)

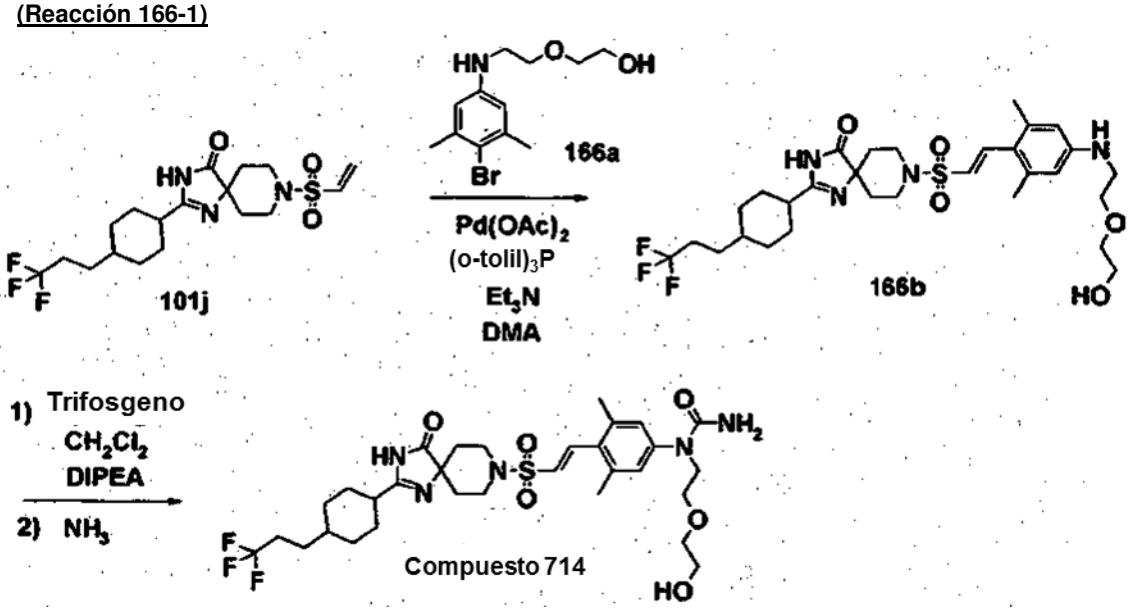


(1) N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 81-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+.

Ejemplo 166

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea (Compuesto 724)

(Reacción 166-1)

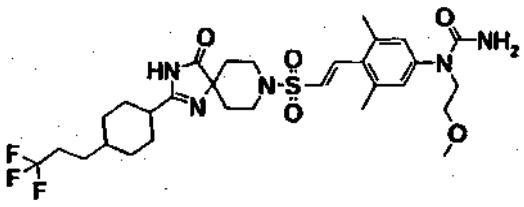


1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 81-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 672 (M+H)+

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 166 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

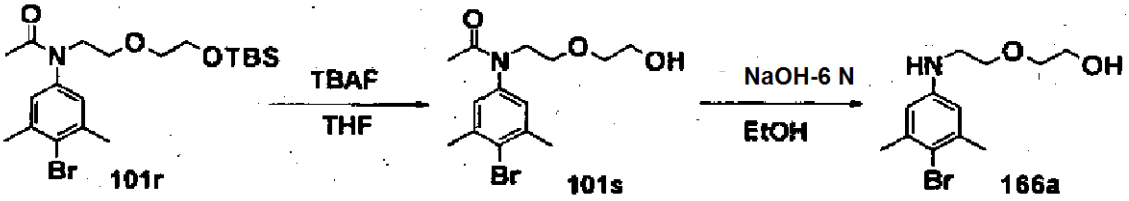
(Compuesto 725)

[Tabla 107]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
725		LCMS-D-1	2,32	642 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 724 (2-[2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilamino)-etoxi]-etanol) se sintetizó de la siguiente forma.

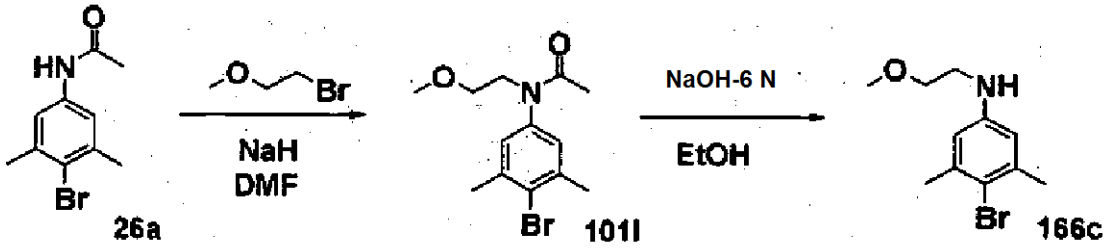
(Reacción 166-2)



2-[2-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenilamino)-etoxi]-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 y la Reacción 96-16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 288, 290 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 725 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-metoxi-etil)-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 166-3)

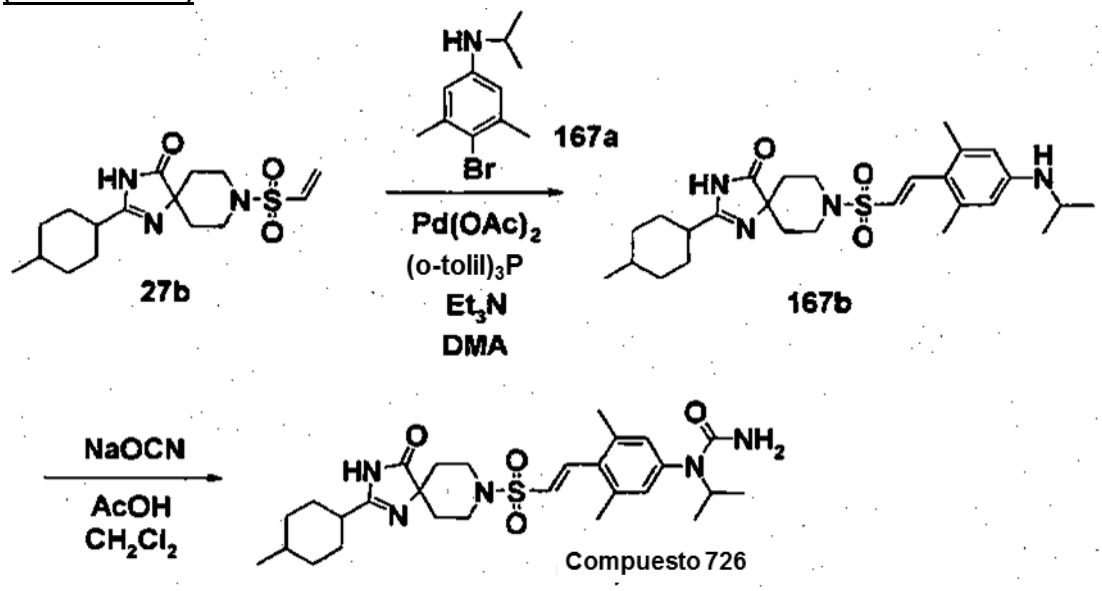


(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-(2-metoxi-etil)-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 96-16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 258, 260 (M+H)+.

Ejemplo 167

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-isopropil-urea (Compuesto 726)

(Reacción 167-1)

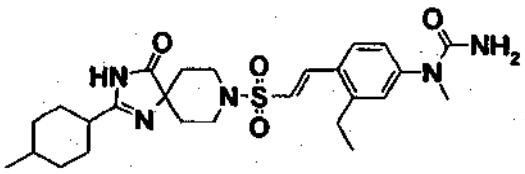


1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-isopropil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 544 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 167 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

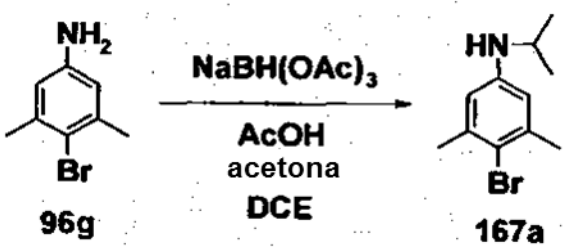
(Compuesto 727)

[Tabla 108]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
727		LCMS-D-1	2,68	516 (M+H)+

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 726 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-isopropil-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

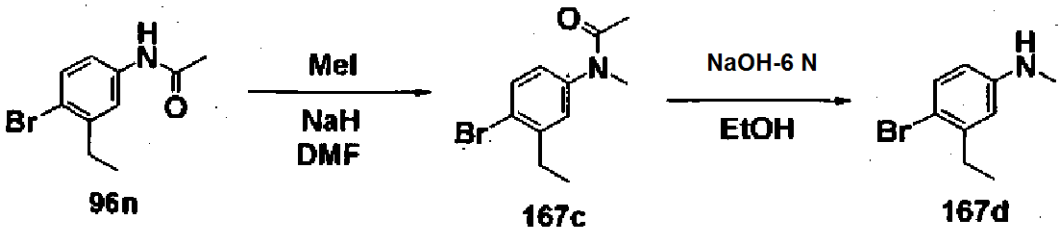
(Reacción 167-2)



(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-isopropil-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,33 (s, 2H), 3,57 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 2,32 (s, 6H), 1,18 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 727 ((4-bromo-3-etil-fenil)-metil-amine) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 167-3)

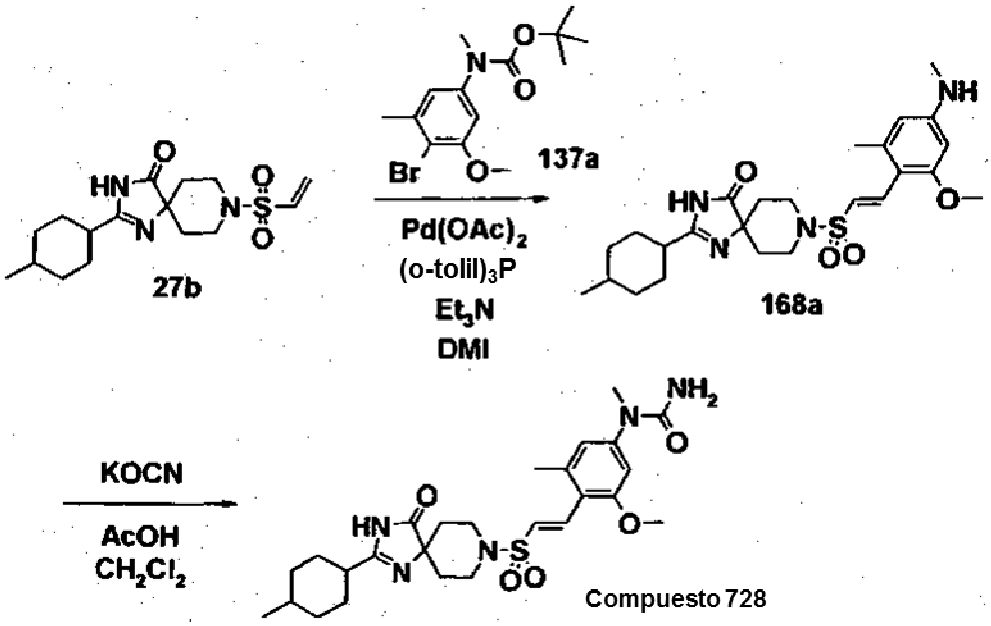


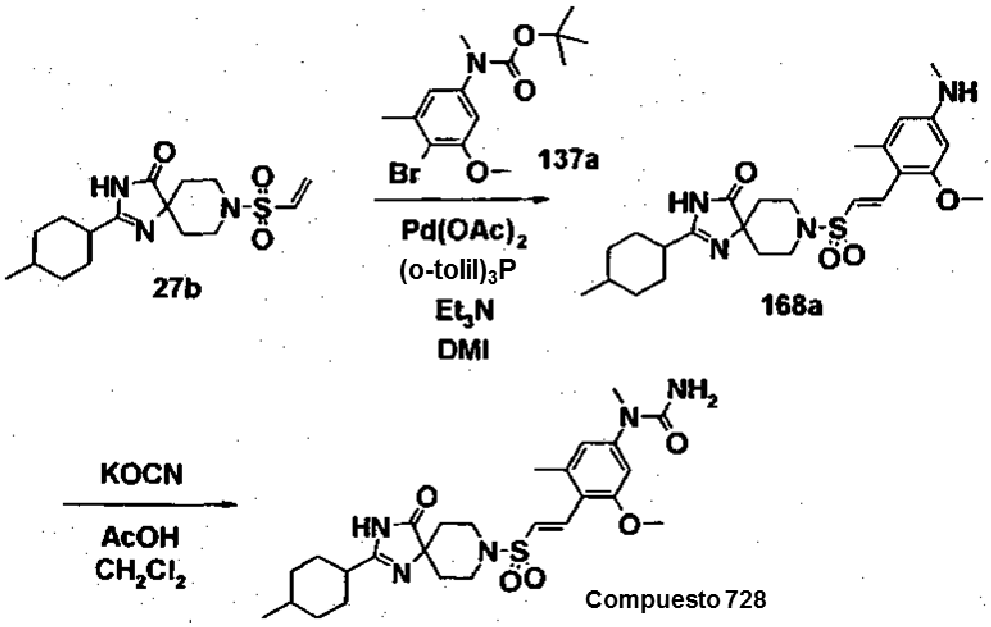
(4-Bromo-3-etil-fenil)-metil-amina se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 y la Reacción 96-16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 214, 216 (M+H)+.

Ejemplo 168

1-(3-Metoxi-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 728)

(Reacción 168-1)



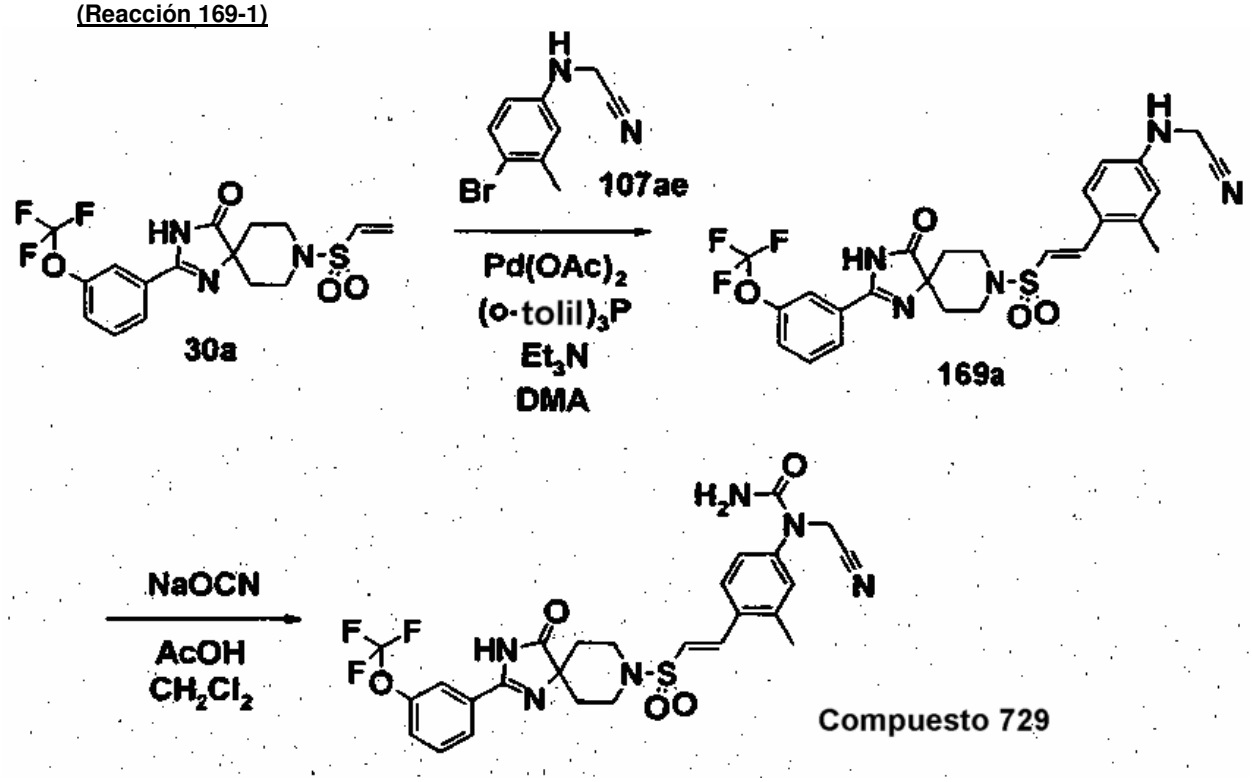


1-(3-Metoxi-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando DMI como disolvente) y la Reacción 89-2 (usando KOCN como reactivo) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 532 (M+H)+.

Ejemplo 169

1-cianometil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea (Compuesto 729)

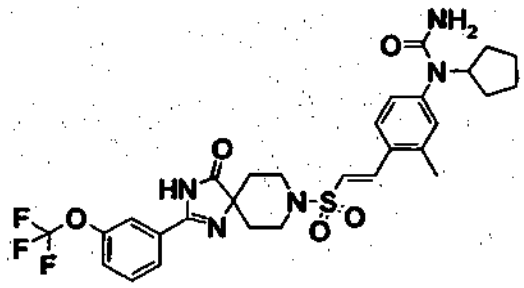
(Reacción 169-1)



1-cianometil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 591 (M+H)+.
El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó con operaciones similares a las del Ejemplo 169 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 730)

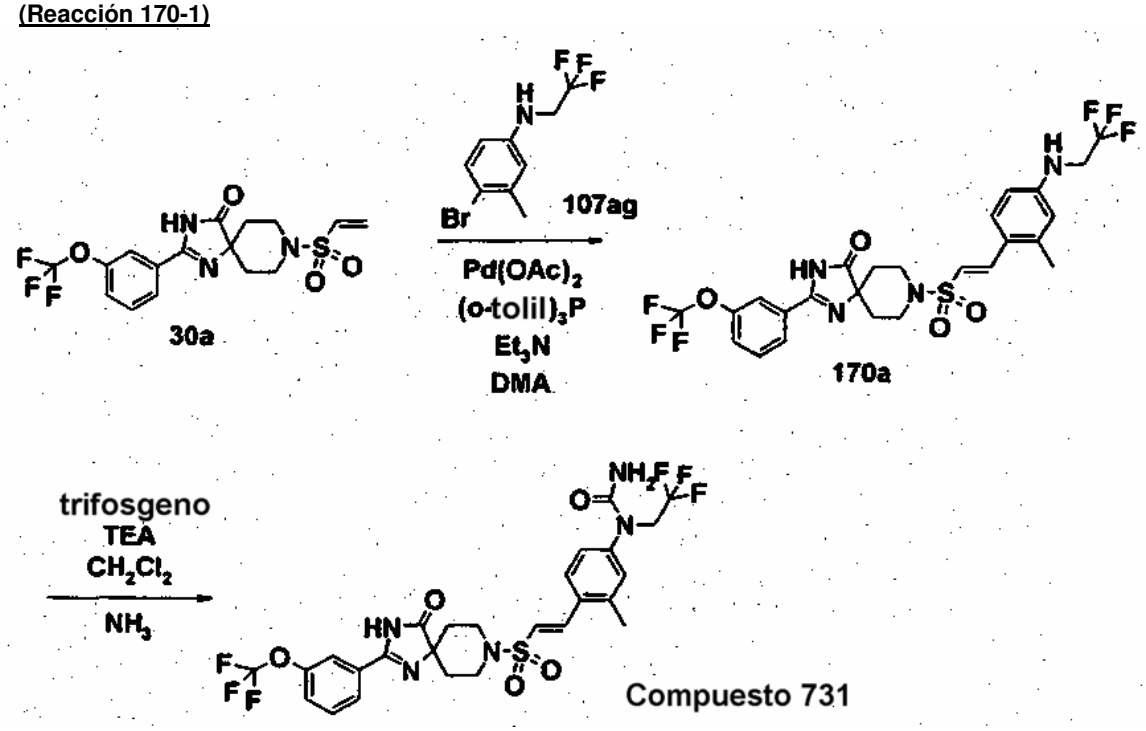
[Tabla 109]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
730		LCMS-B-1	2,36	620 (M+H)+

Ejemplo 170

1-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea (Compuesto 731)

(Reacción 170-1)

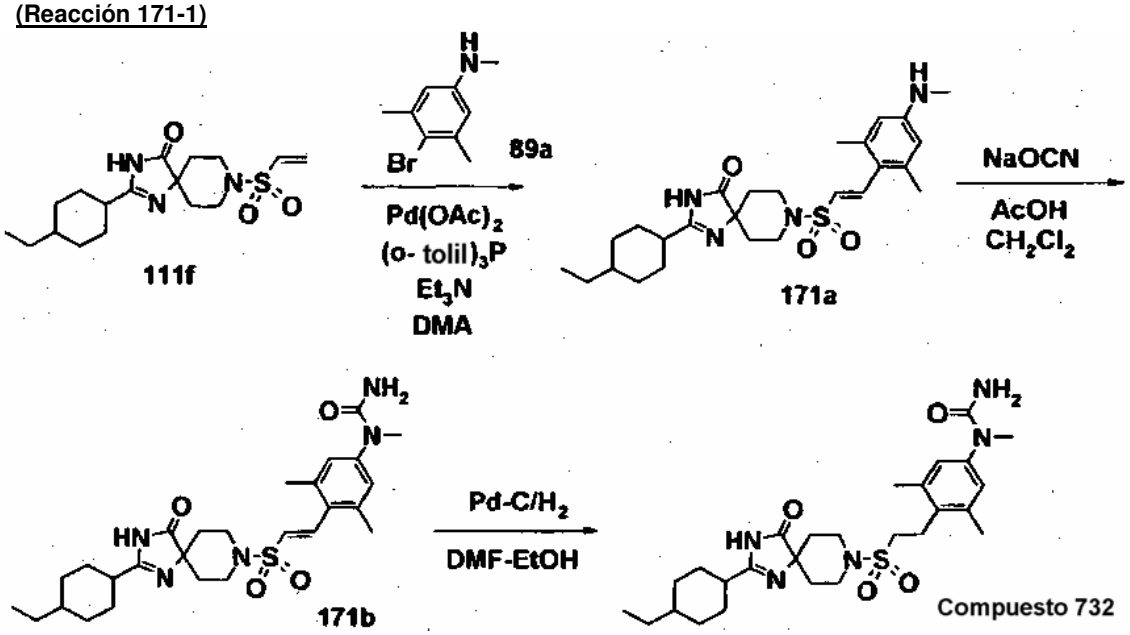


1-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 81-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 634 (M+H)+.

Ejemplo 171

1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 732)

(Reacción 171-1)

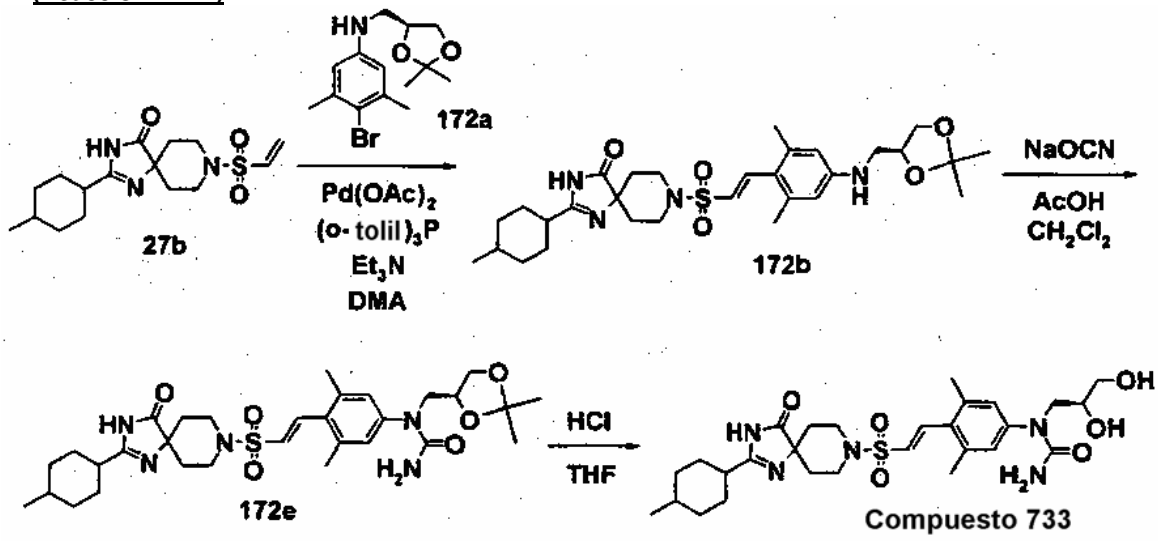


1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 89-2 y Reacción 42-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 532 (M+H)+.

Ejemplo 172

1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea (Compuesto 733)

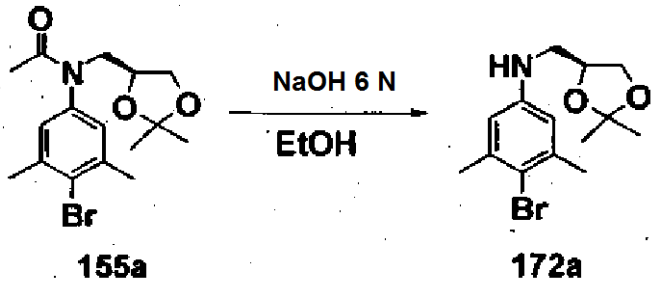
(Reacción 172-1)



1-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 89-2 y Reacción 25-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 576 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 733 ((4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 172-2)



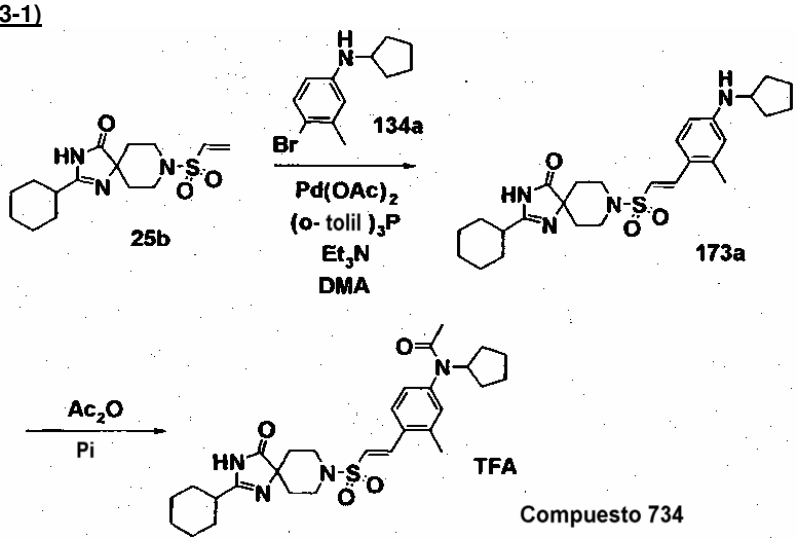
155a 172a

(4-Bromo-3,5-dimetil-fenil)-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amina se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 96-16 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,39 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H, J = 8,2, 6,3 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 8,2, 6,3 Hz), 3,29-3,11 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ejemplo 173

Trifluoroacetato de N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N-ciclopentil-acetamida (Compuesto 734)

(Reacción 173-1)

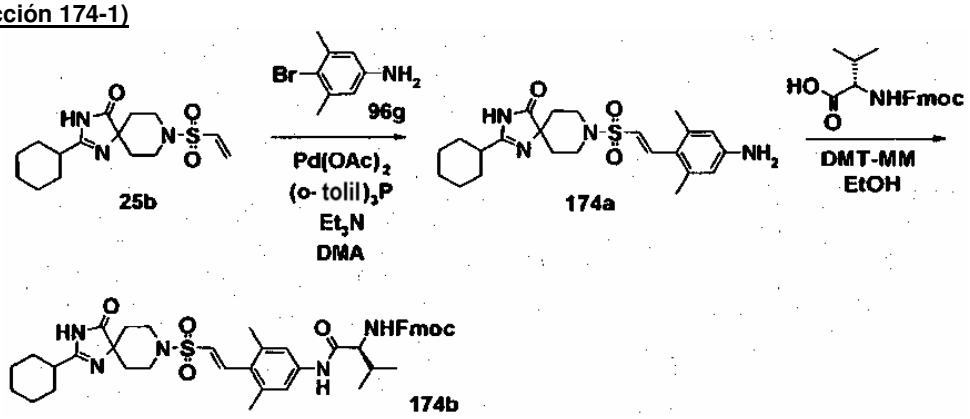


Trifluoroacetato de N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N-cy-clopentil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 12-2 (usando HPLC para la purificación) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 541 (M+H)+.

Ejemplo 174

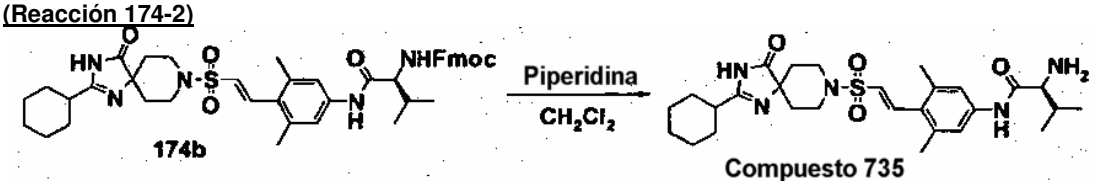
(S)-2-Amino-N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-3-metil-butilamida (Compuesto 735)

(Reacción 174-1)



((S)-1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil-
El 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido carbamoil}-2-metil-propil)-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 10-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 766 (M+H)+.

(Reacción 174-2)

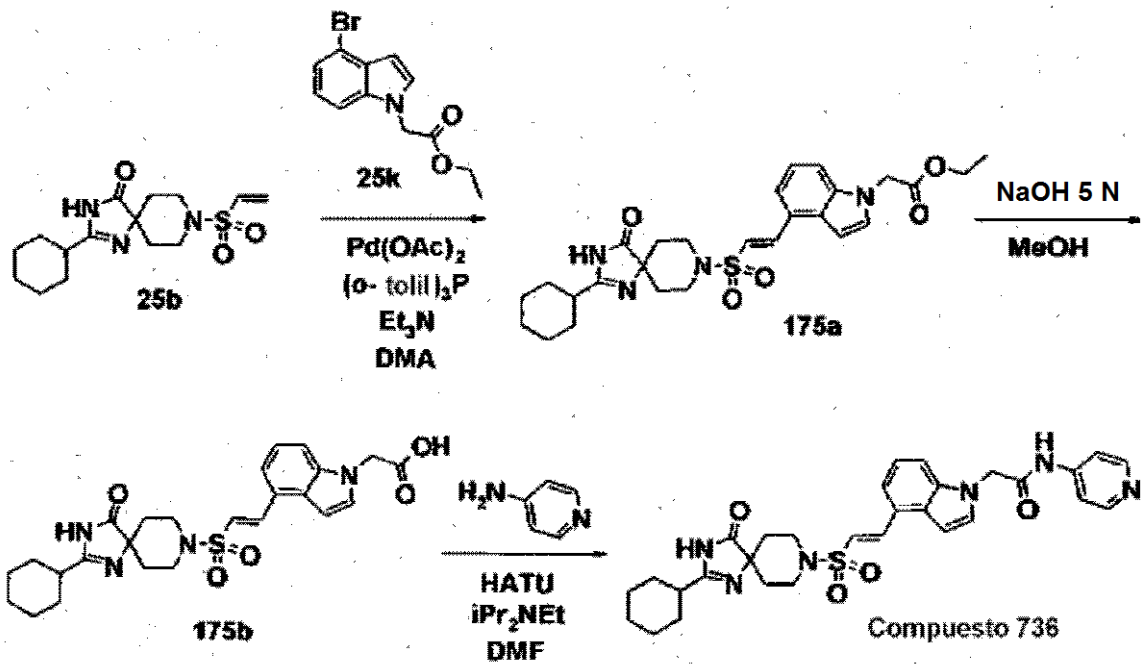


Se añadió piperidina (1 ml) a una disolución de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido ((S)-1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenilcarbamoil}-2-metil-propil)-carbámico (84 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar (S)-2-amino-N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-3-metil-butilamida (20 mg, 33 %).
MS (ESI) m/z = 544 (M+H)+.

Ejemplo 175

2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida (Compuesto 736)

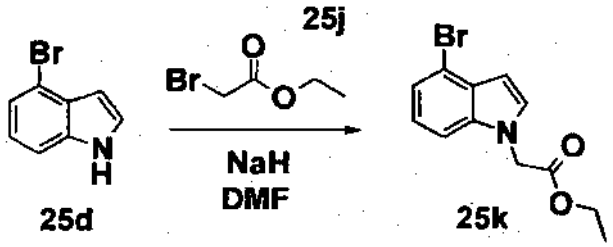
(Reacción 175-1)



2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2, Reacción 23-2 y Reacción 10-22 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 575 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 736 (éster etílico del ácido (4-bromo-indol-il)-acético) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 175-2)

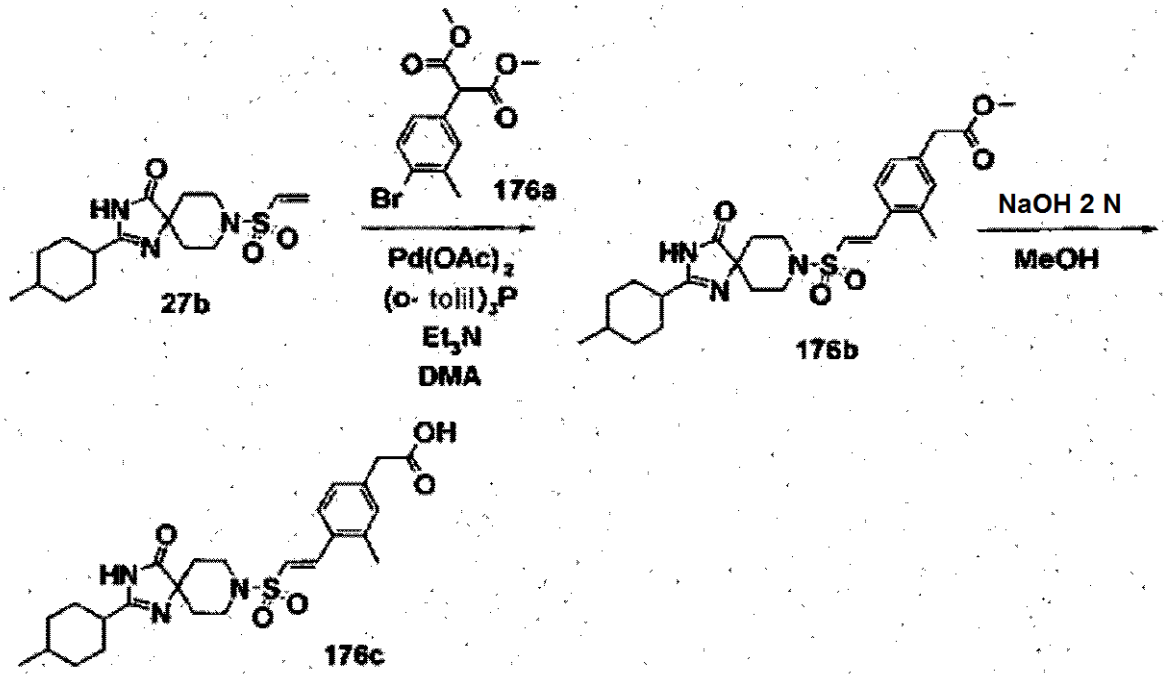


El éster etílico del ácido (4-Bromo-indoM-il)-acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 282 (M+H)+.

Ejemplo 176

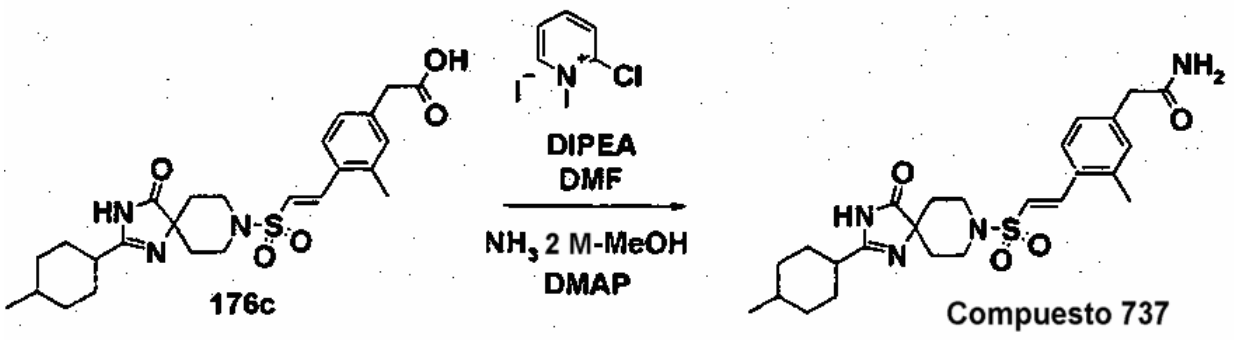
2-(3-Metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 737)

(Reacción 176-1)



El ácido (3-Metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 23-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 488 (M+H)+.

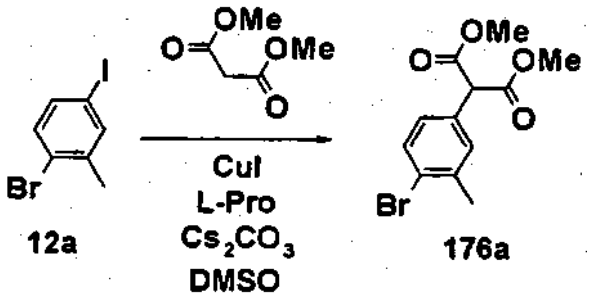
(Reacción 176-2)



N,N-diisopropiletilamina (31,4 µl, 0,185 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (18,9 mg, 0,074 mmol) se añadieron a una disolución de ácido (3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acético (30,0 mg, 0,062 mmol) en diclorometano (0,5 ml) and DMF (0,1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una disolución de amoniaco 2,0 M en metanol (0,15 ml, 0.308 mmol) and DMAP (0.8 mg, 0,006 mmol) se añadieron a continuación, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó después por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida como un sólido de color blanco (18,3 mg, 61 %).
MS (ESI) m/z = 487 (M+H)+.

El reactivo de bromuro de arilo utilizado en la síntesis del Compuesto 737 (dimetil éster del ácido 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-malónico) se sintetizó de la siguiente forma.

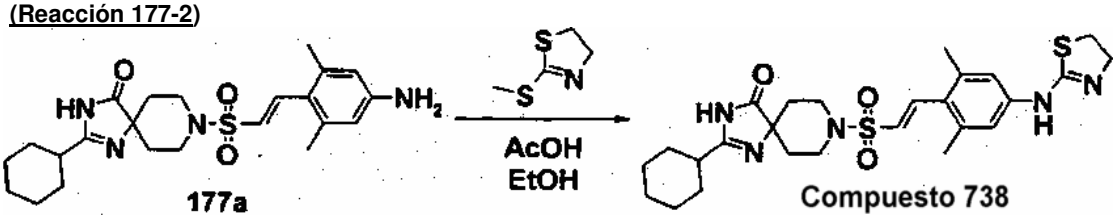
(Reacción 176-3)



El dimetil éster del ácido 2-(4-Bromo-3-metil-fenil)-malónico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 302 (M+H)+.

8-[(E)-2-(4-Amino-2,6-dimetil-fenil)vinil]sulfonil-3-ciclohexil-2,4,8-triazaspiro[4,5]dec-3-en-1-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 445(M+H)+.

(Reacción 177-2)

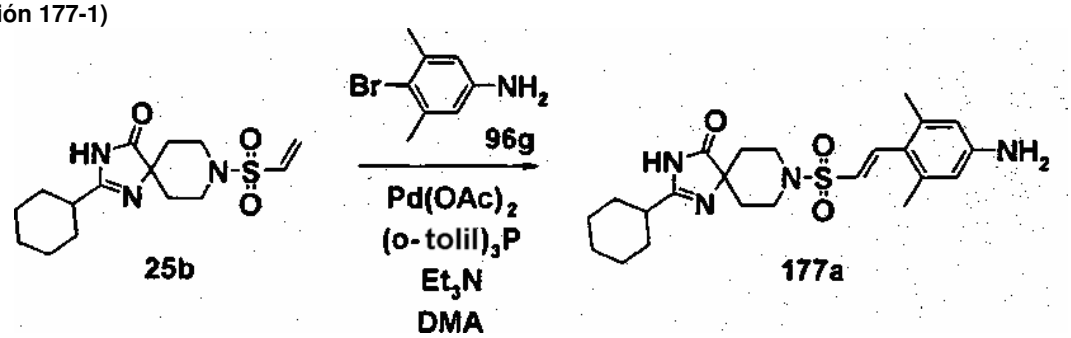


2-(Metiltio)-2-tiazolina (19 µl, 0,17 mmol) y ácido acético (1,2 ml) se añadieron a una disolución de 8-[(E)-2-(4-amino-2,6-dimetil-fenil)vinil]sulfonil-3-ciclohexil-2,4,8-triazaspiro[4,5]dec-3-en-1-ona (74 mg, 0,16 mmol) en EtOH (2,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente a continuación con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4,5-dihidro-thiazol-2-ilamino)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (46,1 mg, 52 %).
MS (ESI) m/z = 530 5(M+H)+.

Ejemplo 177

2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4,5-dihidro-thiazol-2-ilamino)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 738)

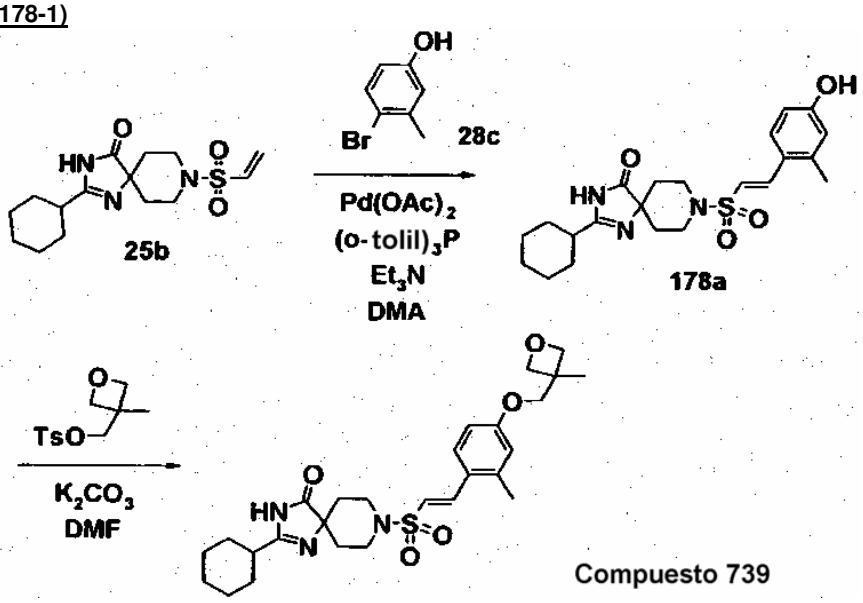
(Reacción 177-1)



Ejemplo 178

2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 739)

(Reacción 178-1)

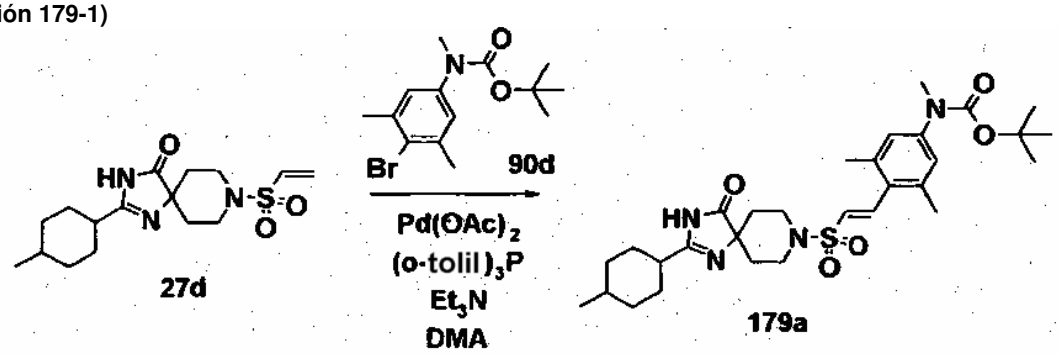


2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 y la Reacción 26-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 516 (M+H)+.

Ejemplo 179

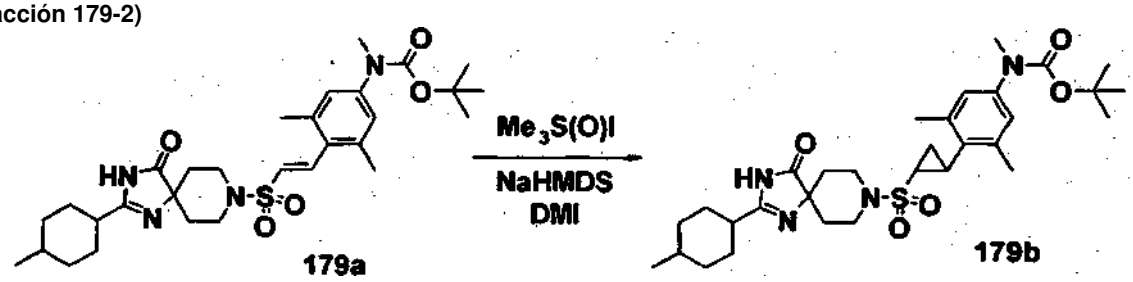
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 740) and 1-(3,5-dimetil-4-{1-metil-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 741)

(Reacción 179-1)



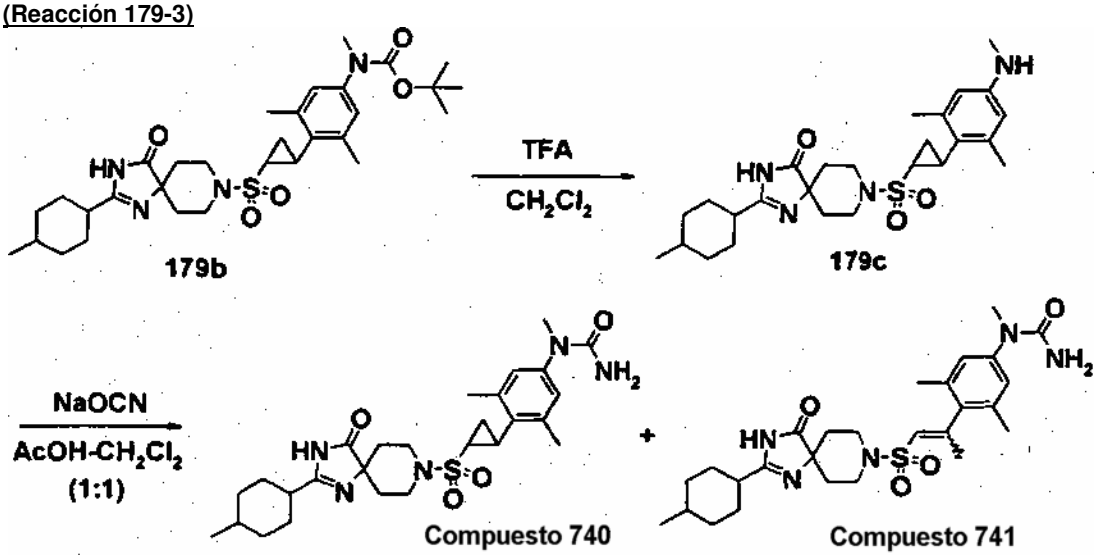
El éster terc-butílico del ácido (3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 573 (M+H)+.

(Reacción 179-2)



Una disolución de 1 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en tetrahidrofurano (0,31 ml, 0,306 mmol) se añadió a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (29 mg, 0,131 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2 ml) a temperatura ambiente. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Una disolución mixta de éster terc-butílico del ácido (3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico (50 mg, 0,0873 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2 ml) se añadió a continuación a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante 15 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua dos veces y con una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de éster terc-butílico del ácido (3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropil}-fenil)-metil-carbámico. Esta mezcla se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.
MS (ESI) m/z = 587 (M+H)+.

(Reacción 179-3)

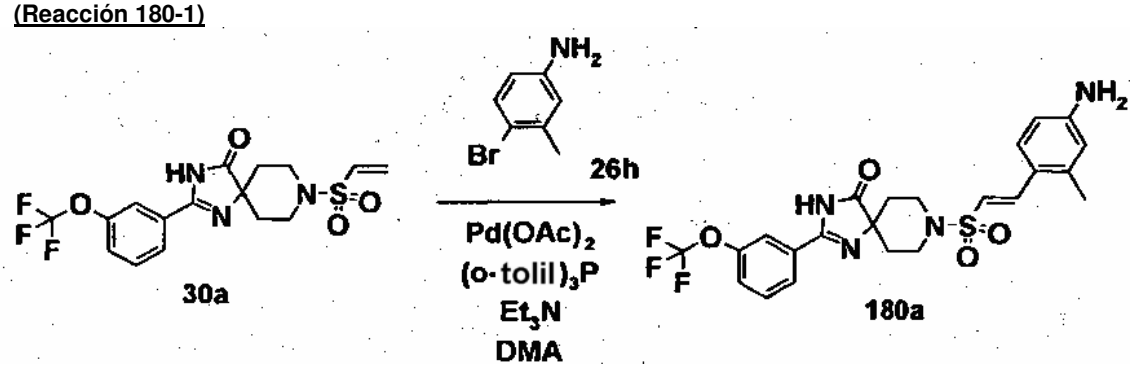


1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropil-fenil}-1-metil-urea
MS (ESI) m/z = 530 (M+H)+ y 1-(3,5-dimetil-4-{1-metil-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea MS (ESI) m/z = 530 (M+H)+.
Se sintetizaron según operaciones similares a las de la Reacción 7-2 y Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

Ejemplo 180

N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida (Compuesto 742)

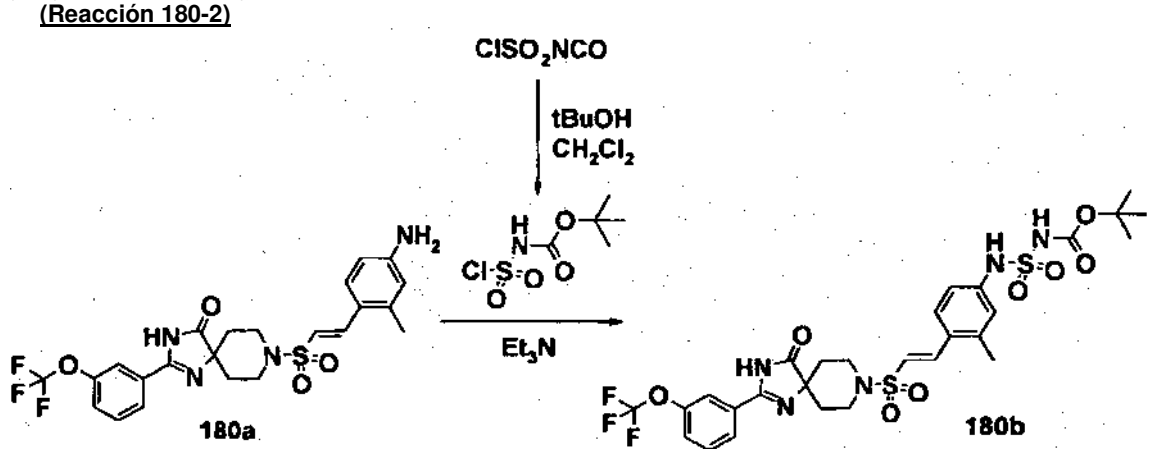
(Reacción 180-1)



8-[(E)-2-(4-Amino-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-l-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida

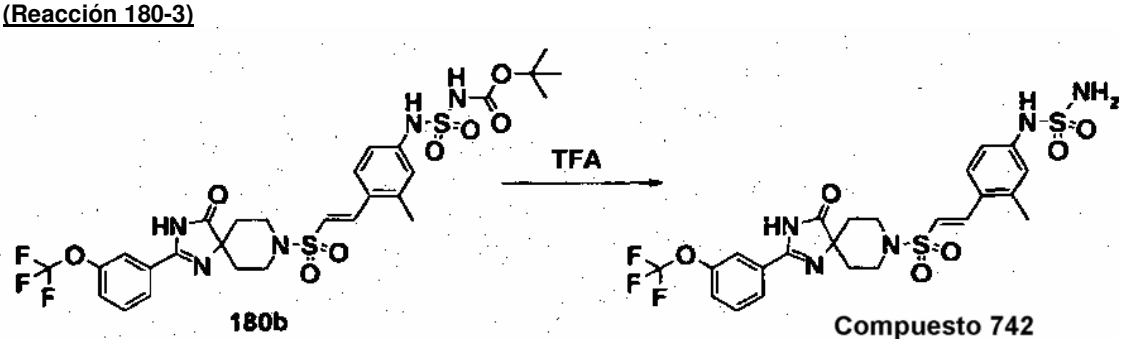
adecuados.
MS (ESI) m/z = 509 (M+H)+

(Reacción 180-2)



Una disolución de tBuOH (71,9 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió a una disolución de isocianato de clorosulfonilo (137 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (3 ml) agitando con enfriamiento de hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se añadió a una disolución de 8-[(E)-2-(4-amino-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (400 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (164 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (3ml). La mezcla se agitó durante una hora, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de metilo-hexano) para dar N-tert-butoxicarbonil-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida (334 mg, 60 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (9H, s), 1,78 (2H, dt, J = 14,2, 3,9 Hz), 2,04-2,14 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,43 (2H, ddd, J = 12,7, 9,8, 2,9 Hz), 3,74 (2H, dt, J = 12,2, 4,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,08-7,11 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,54 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, s), 9,62 (1H, s);
MS (ESI) m/z = 668 (M+H)+.

(Reacción 180-3)

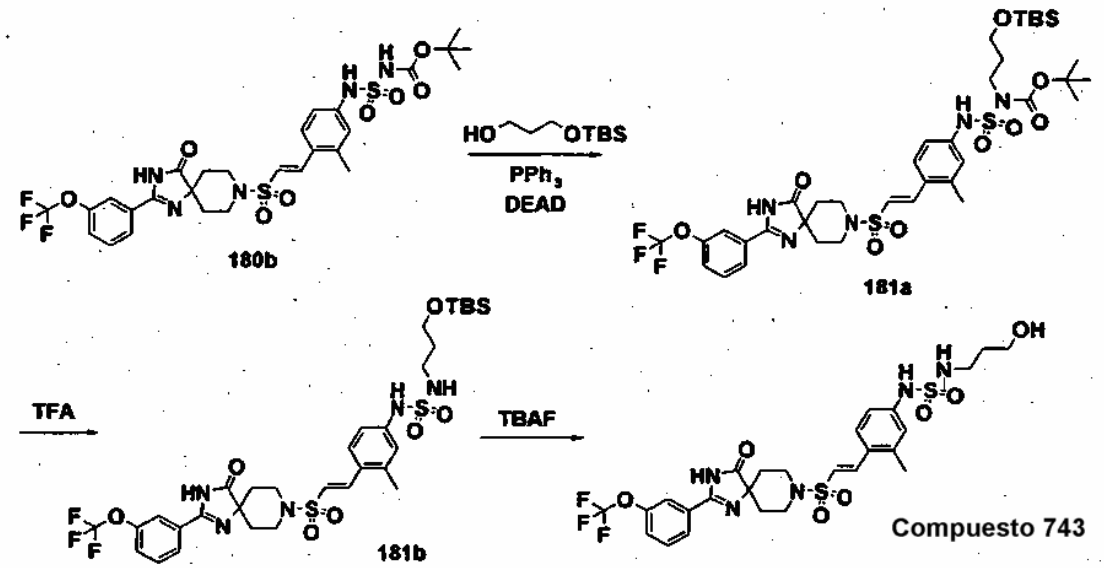


N-(3-Metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 588 (M+H)+.

Ejemplo 181

N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida (Compuesto 743)

(Reacción 181-1)

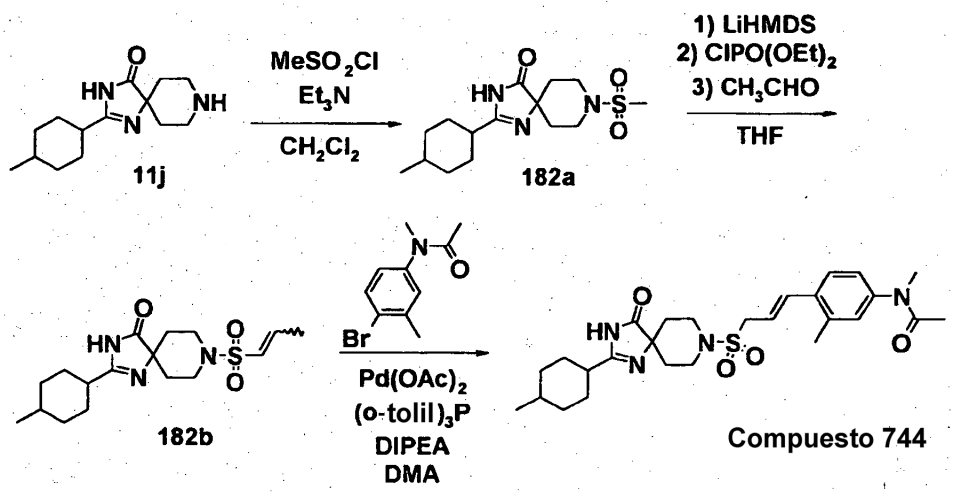


N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7, Reacción 4-1 y Reacción 39-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 646 (M+H)+.

Ejemplo 182

N-Metil-N-(3-metil-4-{(E)-3-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-propenil}-fenil)-acetamida (Compuesto 744)

(Reacción 182-1)

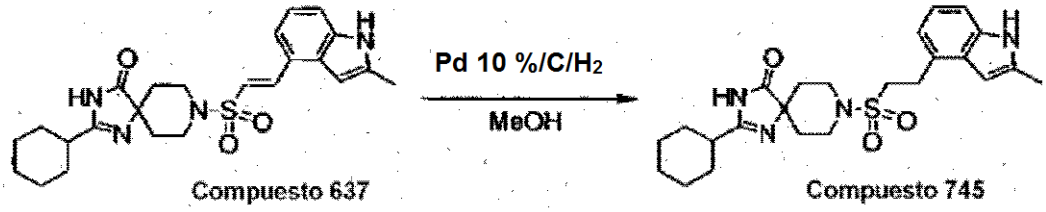


N-Metil-N-(3-metil-4-{(E)-3-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-propenyl}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, Reacción 55-2 y Reacción 26-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 515 (M+H)+.

Ejemplo 183

2-ciclohexil-8-[2-(2-methyM H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-2-en-4-ona (Compuesto 745)

(Reacción 183-1)

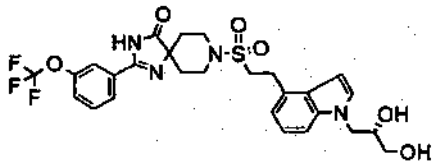
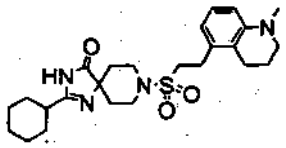
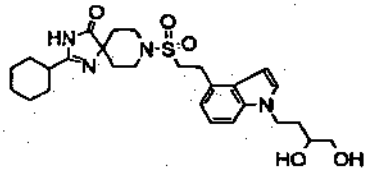
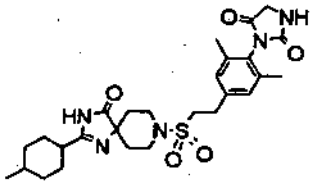


2-Ciclohexil-8-[2-(2-metil-lH-indol-4-il)-etanosulfonil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 745) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 18-2 usando el Compuesto 637 como material de partida. MS (ESI) m/z = 457 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la del Ejemplo 183 usando disolventes (metanol o dimetilformamida o una disolución mixta de metanol-dimetilformamida) y compuestos de partida adecuados.

(Compuestos 746 al Compuesto 749)

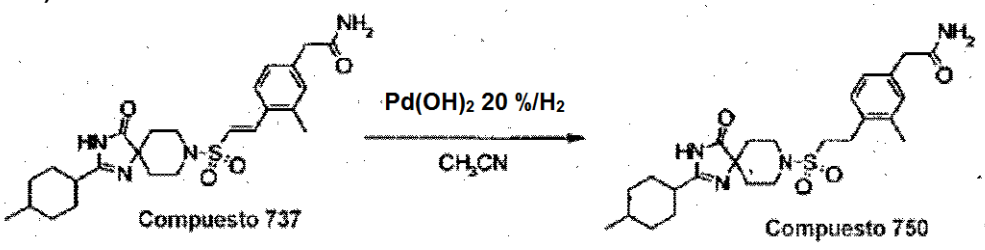
[Tabla 110]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
526	746		LCMS-C-1	2,58	595 (M+H)+
638	747		LCMS-A-1	1,40	473 (M+H)+
480	748		LCMS-C-1	2,43	531 (M+H)+
583	749		LCMS-A-1	1,91	544 (M+H)+

Ejemplo 184

2-(3-Metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 750)

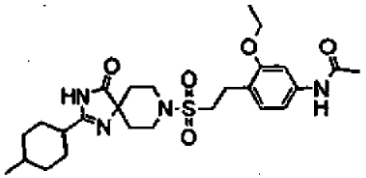
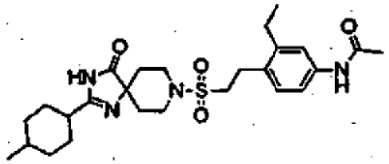
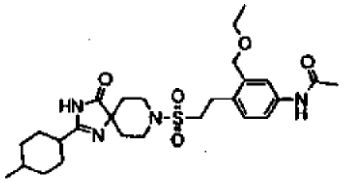
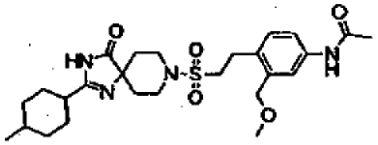
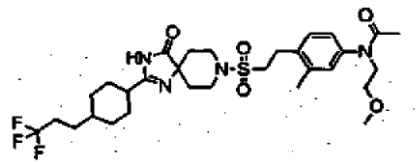
(Reacción 184-1)



Hidróxido de paladio al 20 % (7,4 mg) se añadió a una disolución de Compuesto 737 (14,7 mg, 0,030 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó después mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 750) como un polvo de color blanco (10,6 mg, 72 %).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la del Ejemplo 184 usando disolventes (acetonitrilo o metanol o una disolución mixta de acetonitrilo-metanol) y compuestos de partida adecuados. (Compuestos 751 al Compuesto 834)

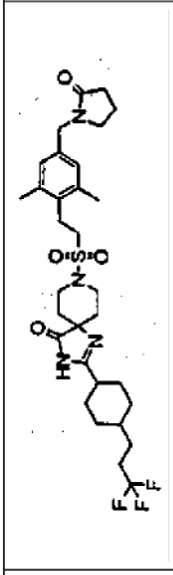
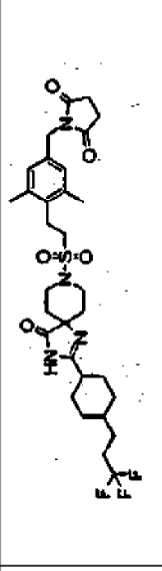
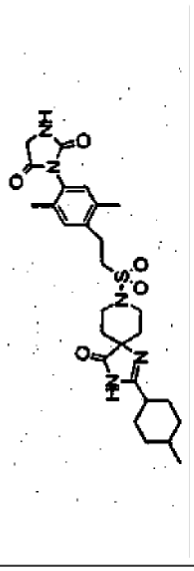
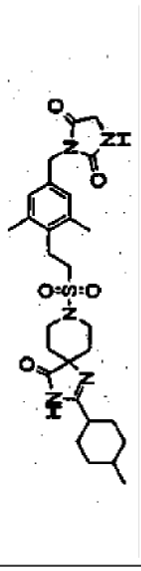
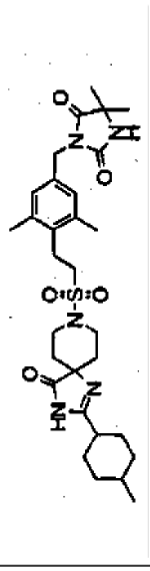
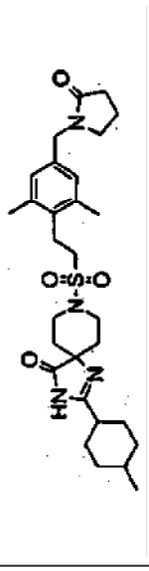
[Tabla 111]

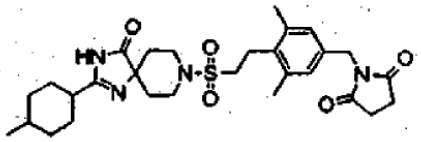
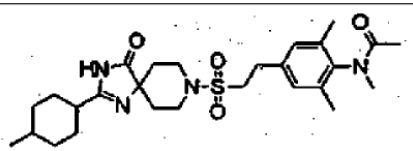
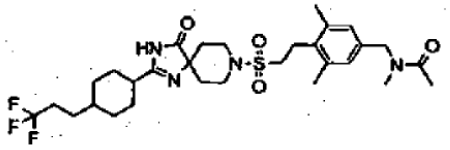
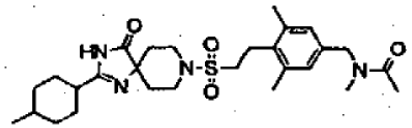
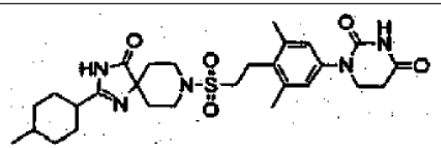
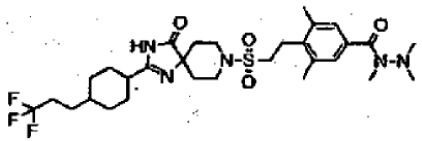
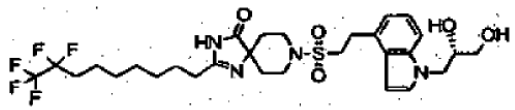
Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
509	751		LCMS-D-1	2,57	519 (M+H)+
510	752		LCMS-D-1	2,53	503 (M+H)+
576	753		LCMS-D-1	2,48	533 (M+H)+
512	754		LCMS-D-1	2,33	519 (M+H)+
542	755		LCMS-D-1	2,30	629 (M+H)+

543	756		LCMS-D-1	2,43	643 (M+H)+
545	757		LCMS-D-1	2,30	661 (M+H)+
544	758		LCMS-D-1	2,11	659 (M+H)+
546	759		LCMS-D-1	1,56	599 (M+H)+
548	760		LCMS-D-1	2,08	640 (M+H)+
549	761		LCMS-D-1	1,62	686 (M+H)+

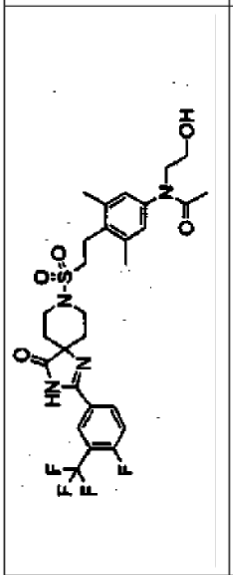
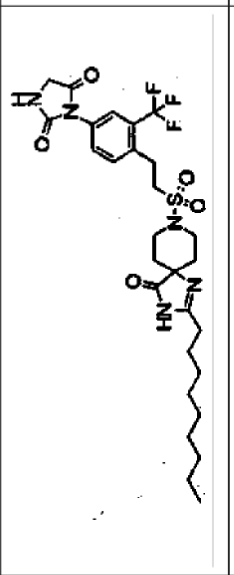
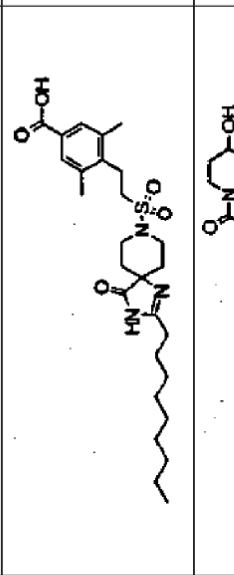
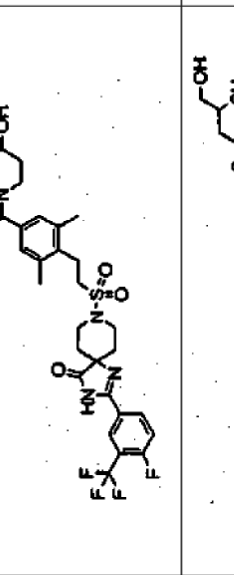
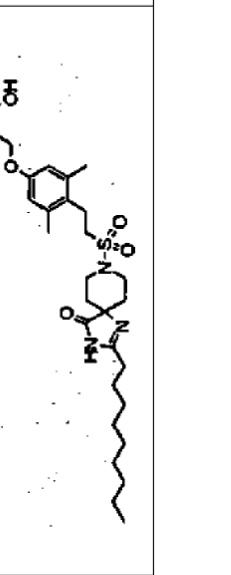
550	764		LCMS-D-1	2,22	627 (M+H)+
515	765		LCMS-D-1	1,80	545 (M+H)+
551	766		LCMS-D-1	2,42	675 (M+H)+
582	767		LC M S-A-1	2,03	558 (M+H)+
547	768		LCMS-D-1	2,57	572 (M+H)+
552	769		LCMS-D-1	2,03	628 (M+H)+

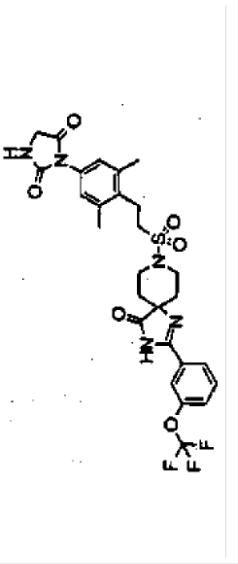
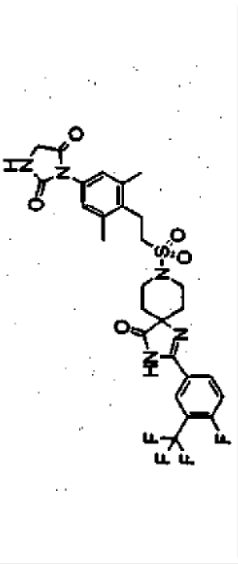
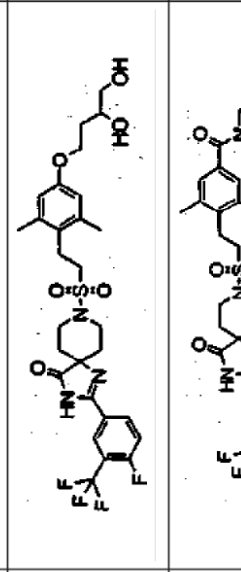
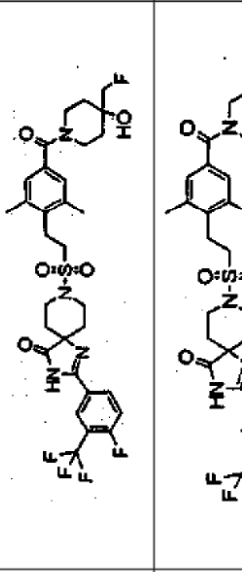
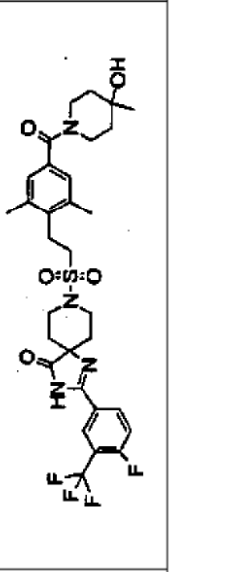
553	770		LCMS-D-1	2,38	558 (M+H)+
516	771		LCMS-D-1	2,58	543 (M+H)+
554	772		LCMS-D-1	2,47	599 (M+H)+
552	773		LCMS-D-1	2,08	517 (M+H)+
554	774		LCMS-D-1	2,32	640 (M+H)+
555	775		LCMS-D-1	2,57	668 (M+H)+

556	776		LCMS-D-1	2,50	625 (M+H)+
557	777		LCMS-D-1	2,45	639 (M+H)+
581	778		LCMS-C-1	2,42	544 (M+H)+
518	779		LCMS-D-1	1,93	558 (M+H)+
519	780		LCMS-D-1	2,20	586 (M+H)+
520	781		LCMS-D-1	2,10	543 (M+H)+

557	782		LCMS-D-1	1,98	557 (M+H)+
584	783		LCMS-D-1	1,96	517 (M+H)+
559	784		LCMS-D-1	2,47	613 (M+H)+
517	785		LCMS-D-1	2,10	531 (M+H)+
587	786		LCMS-D-1	1,72	558 (M+H)+
629	787		LCMS-D-1	2,40	628 (M+H)+
623	788		LCMS-C-1	2,85	651 (M+H)+

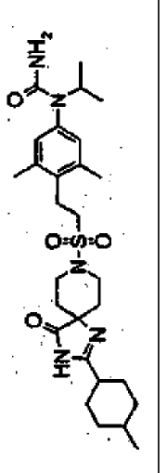
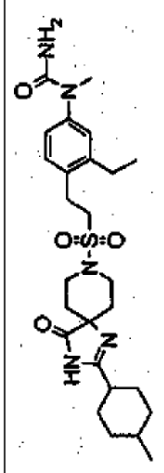
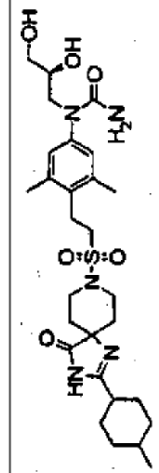
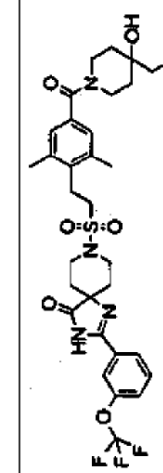
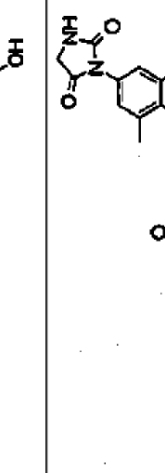
622	789		LCMS-C-1	2,80	615 (M+H)+
536	790		LCMS-C-1	2,82	560 (M+H)+
630	791		LCMS-D-1	2,45	641 (M+H)+
618	792		LCMS-F-1	0,89	594 (M+H)+
617	793		LCMS-F-1	0,93	595 (M+H)+

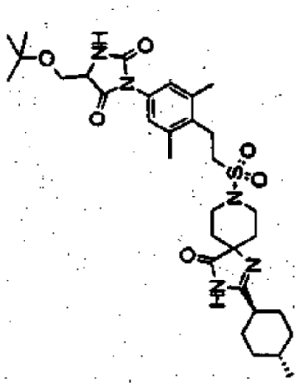
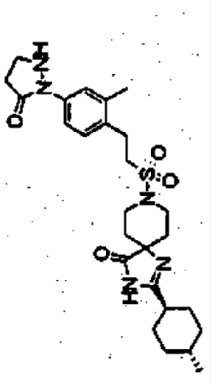
718	794		LCMS-F-1	0,94	613 (M+H)+
537	795		LC M S-A-1	2,53	614 (M+H)+
628	796		LCMS-F-1	0,96	520 (M+H)+
535	797		LCMS-F-1	0,94	639 (M+H)+
627	798		LC M S-A-1	2,43	580 (M+H)+

635	799		LCMS-F-1	0,91	608 (M+H)+
636	800		LCMS-F-1	0,91	610 (M+H)+
639	801		LCMS-F-1	0,99	616 (M+H)+
641	802		LCMS-F-1	0,99	671 (M+H)+
642	803		LCMS-F-1	1,00	653 (M+H)+

644	804		LCMS-F-1	1,00	665 (M+H)+
506	812		LCMS-D-1	2,20	533 (M+H)+
692	817		LC M S-A-1	2,47	548 (M+H)+
694	818		LCMS-D-1	2,37	632 (M+H)+
699	820		LCMS-D-1	2,25	673 (M+H)+
697	821		LCMS-D-1	2,21	618 (M+H)+

704	822		LCMS-D-1	2,28	657 (M+H)+
706	823		LCMS-D-1	2,25	687 (M+H)+
707	824		LCMS-D-1	2,40	661 (M+H)+
700	825		LC M S-A-1	2,35	607 (M+H)+
724	826		LCMS-D-1	2,12	674 (M+H)+
725	827		LCMS-D-1	2,37	644 (M+H)+

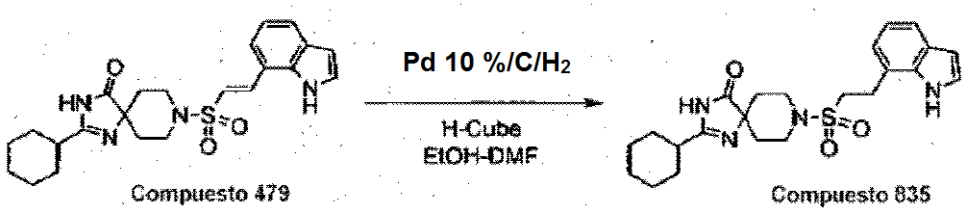
726	828		LCMS-D-1	2,32	546 (M+H)+
727	829		LCMS-D-1	2,68	518 (M+H)+
733	830		LCMS-D-1	1,52	578 (M+H)+
403	831		LCMS-F-1	0,91	667 (M+H)+
539	832		LC M S-A-1	2,43	574 (M+H)+

589	833		LCMS-B-2 4,38	631 (M+H)+
588	834		LCMS-C-1 2,47	517 (M+H)+

Ejemplo 185

2-Ciclohexil-8-[2-(1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 835)

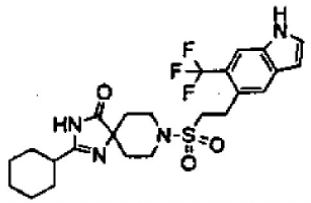
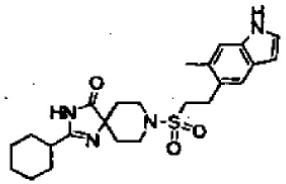
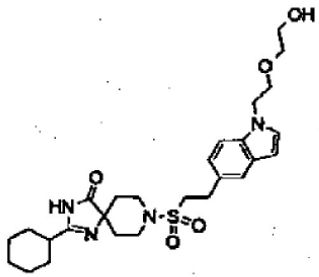
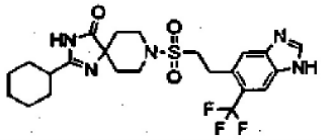
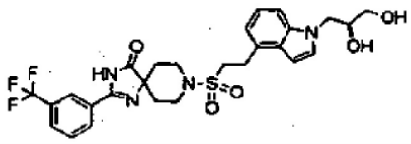
(Reacción 185-1)

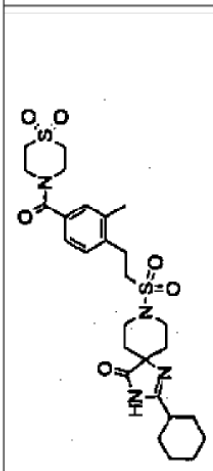
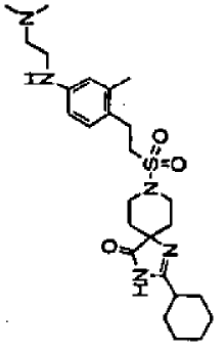
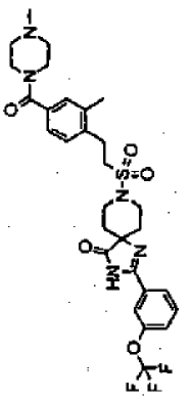
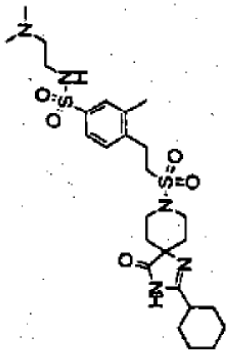
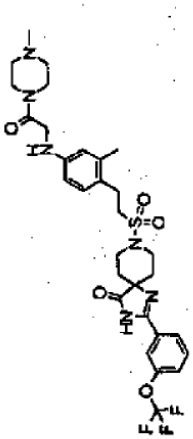


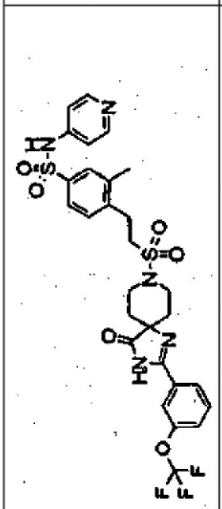
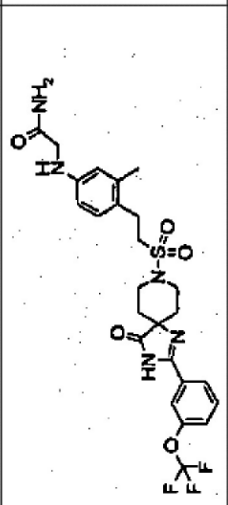
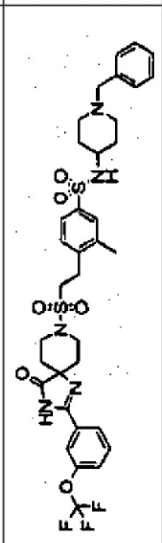
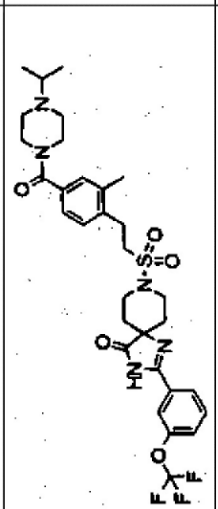
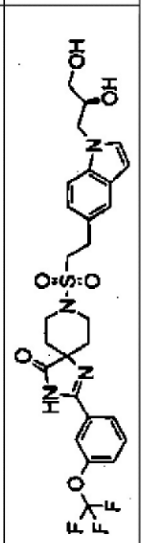
2-Ciclohexil-8-[2-(1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 835) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 42-2 usando el Compuesto 479 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 443 (M+H)+.

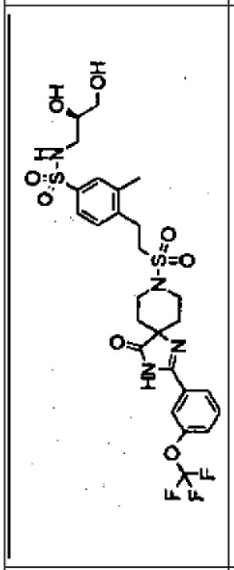
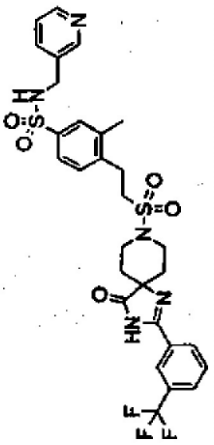
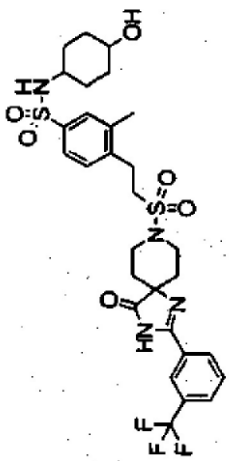
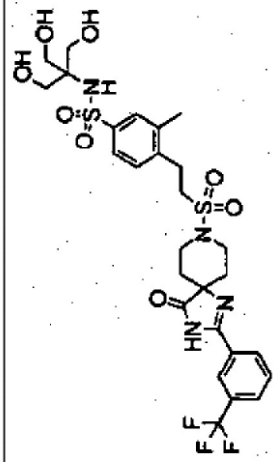
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la del Ejemplo 185 usando disolventes (una disolución mixta de etanol-dimetilformamida o etanol) y compuestos de partida adecuados.
(Compuestos 836 al Compuesto 879)

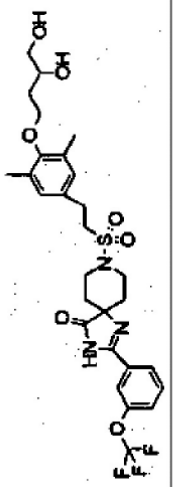
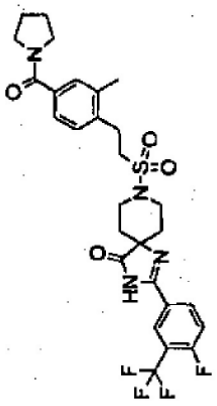
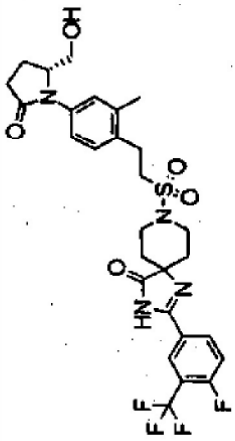
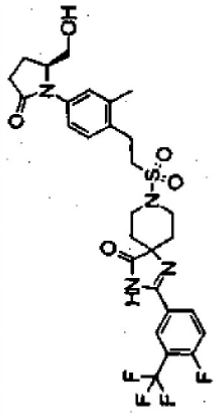
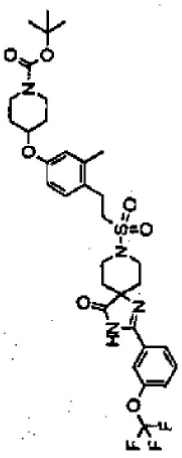
[Tabla 112]

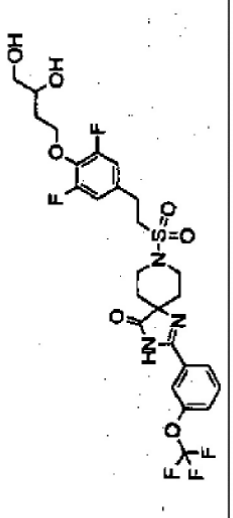
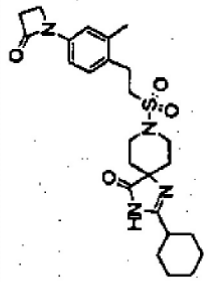
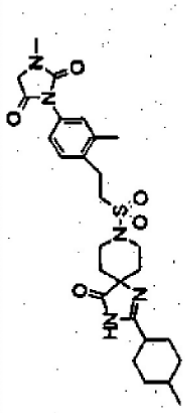
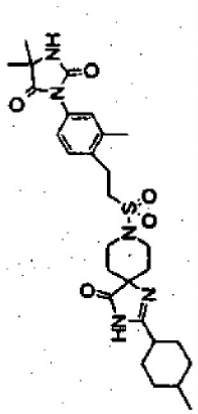
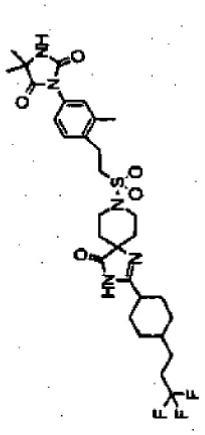
Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
492	836		LCMS-A-1	2,25	511 (M+H)+
488	837		LCMS-A-1	2,12	457 (M+H)+
487	838		LCMS-A-1	1,95	531 (M+H)+
499	839		LCMS-A-1	1,66	512 (M+H)+
524	840		LCMS-A-1	2,25	579 (M+H)+

502	841		LCMS-C-1	2,15	579 (M+H)+
497	842		LCMS-C-1	2,22	504 (M+H)+
527	843		LCMS-C-1	2,63	622 (M+H)+
844	844		LCMS-C-1	2,20	568 (M+H)+
528	845		LCMS-C-1	2,58	651 (M+H)+

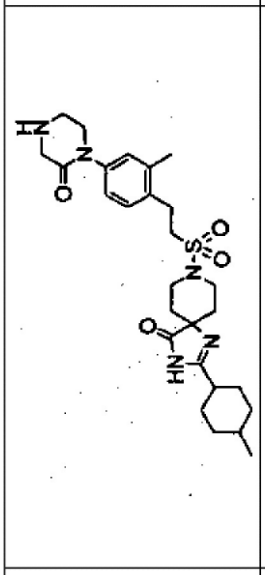
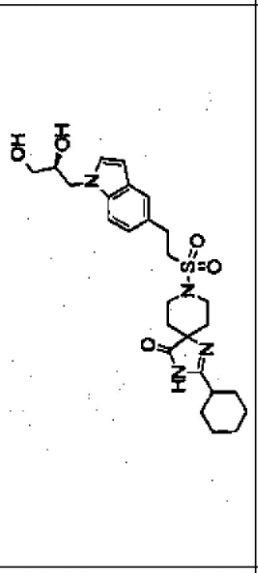
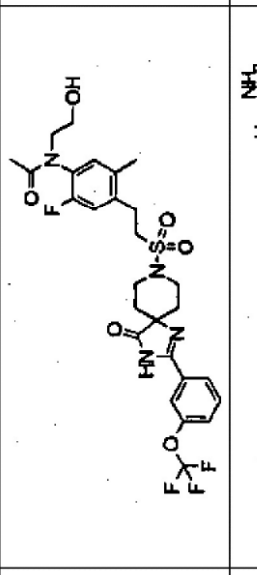
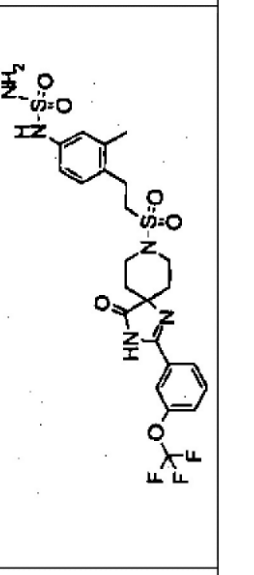
530	846		LCMS-C-1	2,37	652 (M+H)+
529	847		LCMS-C-1	2,48	568 (M+H)+
596	848		LCMS-C-1	2,90	748 (M+H)+
598	849		LCMS-C-1	2,77	650 (M+H)+
597	850		LCMS-C-1	2,58	595 (M+H)+

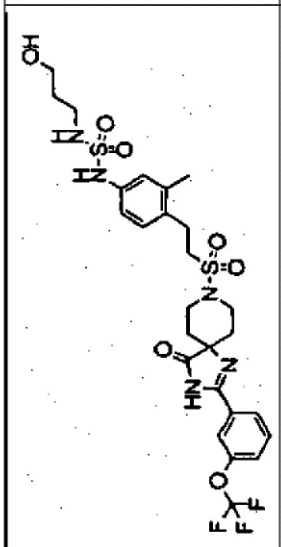
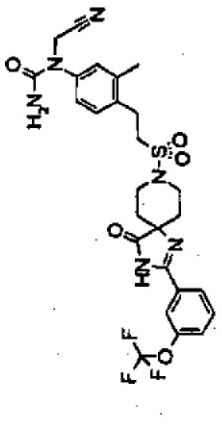
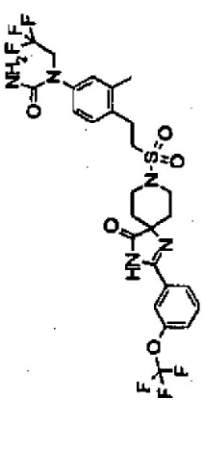
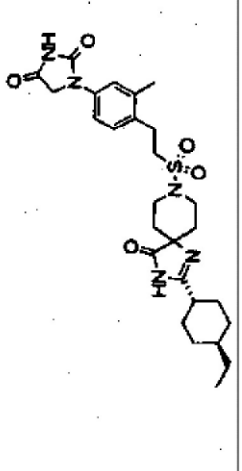
599	851		LCMS-C-1	2,42	649 (M+H)+
591	852		LCMS-C-1	2,53	650 (M+H)+
592	853		LCMS-C-1	2,43	657 (M+H)+
595	854		LCMS-C-1	2,35	663 (M+H)+

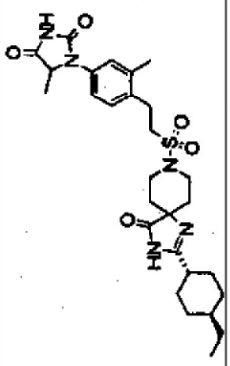
601	855		LCMS-C-1	2,68	614 (M+H)+
619	856		LCMS-C-1	2,72	595 (M+H)+
620	857		LCMS-B-1	1,95	611 (M+H)+
621	858		LCMS-C-1	2,47	611 (M+H)+
602	859		LCMS-C-1	3,15	695 (M+H)+

600	860		LCMS-C-1	2,58	622 (M+H)+
572	861		LCMS-C-1	2,47	487 (M+H)+
505	862		LCMS-C-1	2,45	544 (M+H)+
511	863		LCMS-F-1	0,93	558(M+H)+
540	864		LCMS-F-1	0,96	640 (M+H)+

513	865		LCMS-C-1	2,55	517 (M+H)+
577	866		LCMS-C-1	2,60	517 (M+H)+
541	867		LCMS-F-1	0,96	613 (M+H)+
586	868		LCMS-A-1	1,84	541 (M+H)+
507	869		LCMS-F-1	0,96	572 (M+H)+

1185	870		LCMS-A-1	1,65 530 (M+H)+
702	872		LCMS-C-1	2,30 517 (M+H)+
717	873		LCMS-B-1	2,04 615 (M+H)+
473	874		LCMS-C-1	2,42 590 (M+H)+

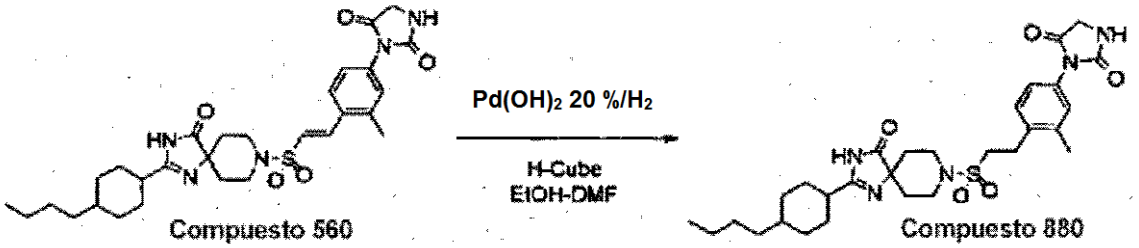
743	875		LCMS-C-1 2,43	648 (M+H)+
729	876		LCMS-C-1 2,20	580 (M+H)+
731	877		LCMS-C-1 2,70	636 (M+H)+
624	878		LCMS-C-1 2,65	544 (M+H)+

625	879		LCMS-C-1	2,68	558 (M+H)+

Ejemplo 186

3-(4-{2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolidine-2,4-ona (Compuesto 880)

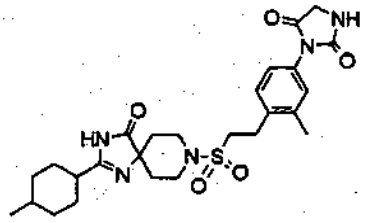
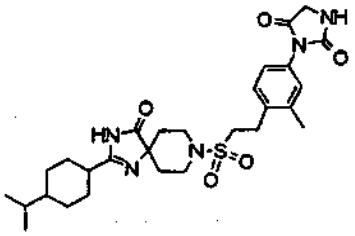
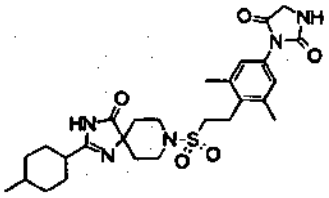
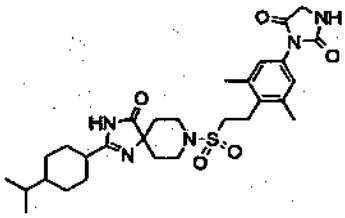
(Reacción 186-1)

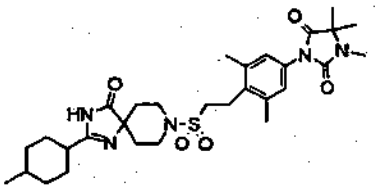
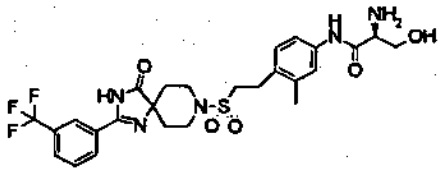
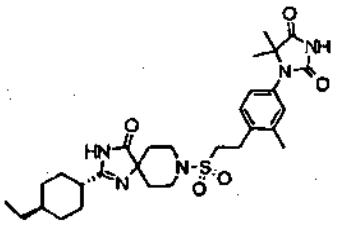


3-(4-{2-[2-(4-Butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolid-ina-2,4-dio na (Compuesto 880) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 91-1 usando el Compuesto 560 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la del Ejemplo 186 usando disolventes (una disolución mixta de etanol-dimetilformamida o etanol) y compuestos de partida adecuados. (Compuestos 881 al Compuesto 887)

[Tabla 113]

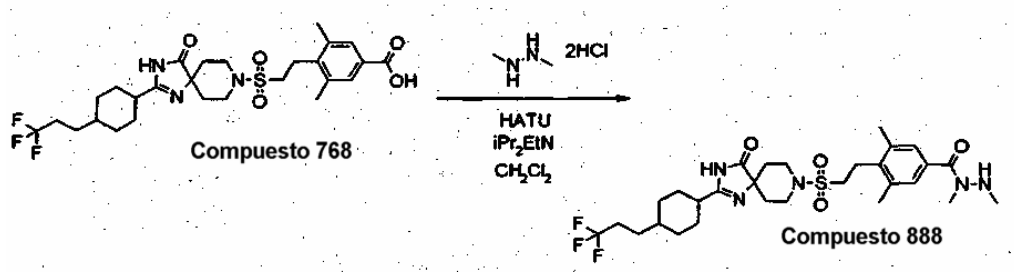
Compuesto inicial Compuesto	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
504	881		LCMS-C-1	2,33	530 (M+H)+
563	882		LCMS-C-1	2,67	558 (M+H)+
575	883		LCMS-C-1	2,43	544 (M+H)+
564	884		LCMS-C-1	2,70	572 (M+H)+

508	885		LCMS-F-1	0,97	586 (M+H)+
688	886		LCMS-F-1	0,86	582 (M+H)+
626	887		LCMS-C-1	2,70	572 (M+H)+

Ejemplo 187

N,N'-dimetil-hidrazida del ácido 3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico (Compuesto 888)

(Reacción 187-1)

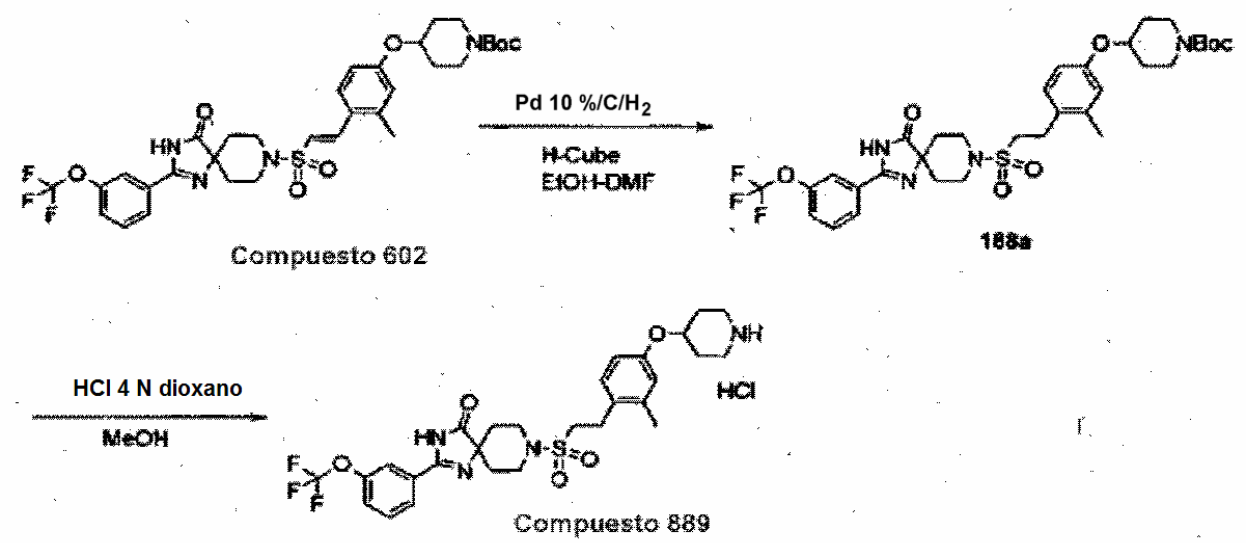


La N,N'-dimetil-hidrazida del ácido 3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoic o (Compuesto 888) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 10-14 usando el Compuesto 768 como material de partida y usando diclorometano como disolvente.
MS (ESI) m/z = 614 (M+H)+.

Ejemplo 188

Clorhidrato de 8-{2-[2-Metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 889)

(Reacción 188-1)

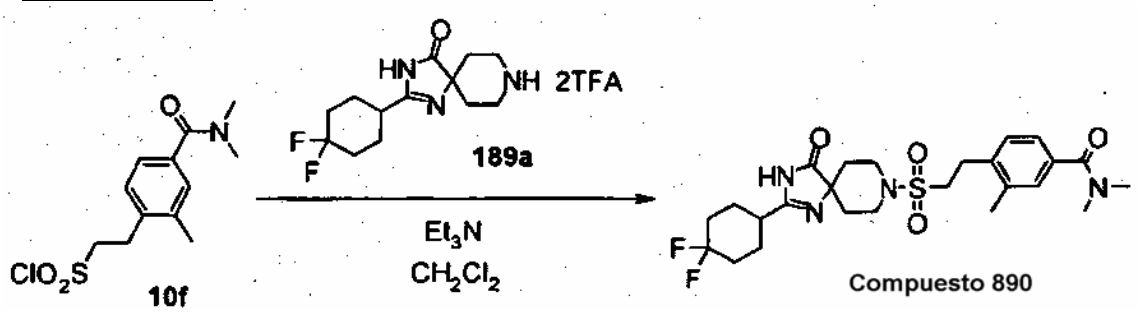


Clorhidrato de 8-{2-[2-Metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 889) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 42-2 y la Reacción 5-3 usando el Compuesto 602 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 595 (M+H)+.

Ejemplo 189

4-{2-[2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida (Compuesto 890)

(Reacción 189-1)

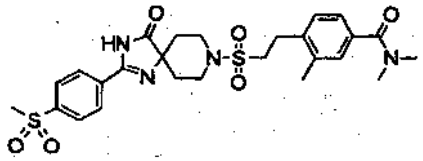


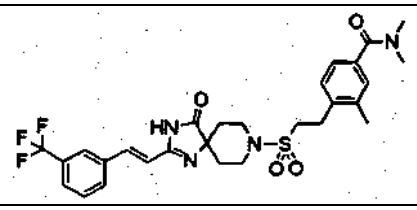
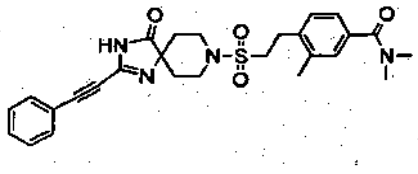
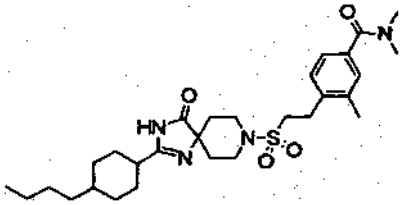
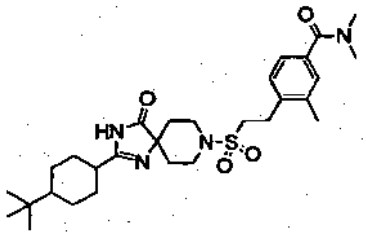
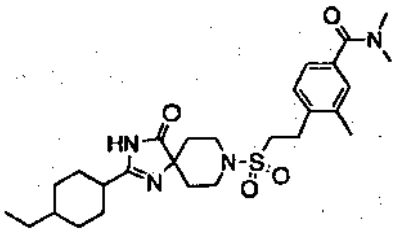
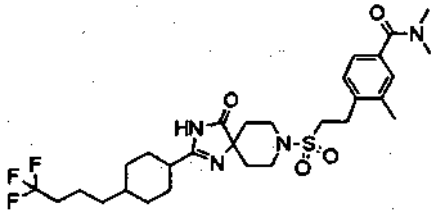
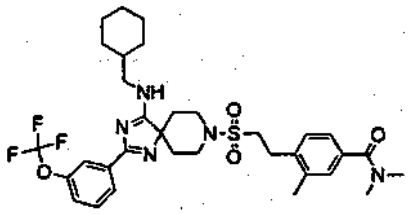
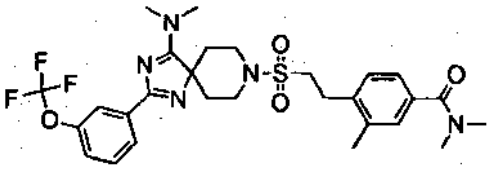
4-{2-[2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 523 (M-H)-.

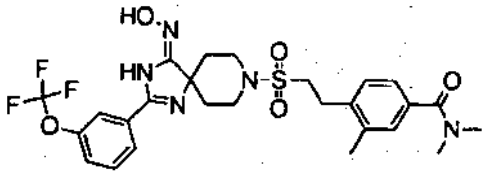
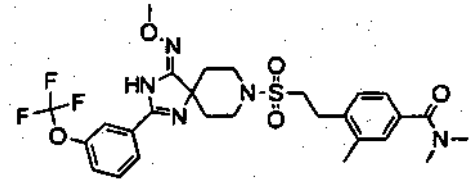
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 189-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 891 a 901)

[Tabla 114]

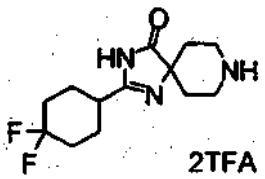
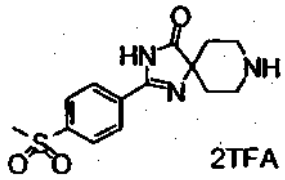
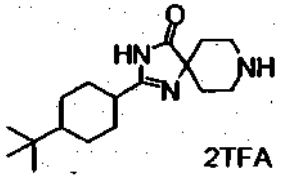
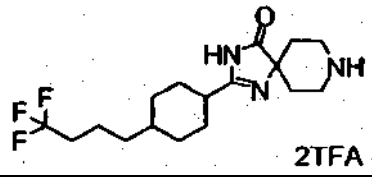
Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
891		LCMS-C-1	2,07	561 (M+H)+

892		LCMS-A-1	2,28	577 (M+H)+
893		LCMS-C-1	2,42	507 (M+H)+
894		LCMS-C-1	2,93	545 (M+H)+
895		LCMS-C-1	2,85	545 (M+H)+
896		LCMS-C-1	2,63	517 (M+H)+
897		LCMS-B-2	4,91	599 (M+H)+
898		LCMS-C-2	2,88	660 (M-H)-
899		LCMS-A-1	2,24	594 (M+H)+

900		LCMS-C-2	1,93	582 (M+H)+
901		LCMS-C-2	2,33	594 (M-H)-

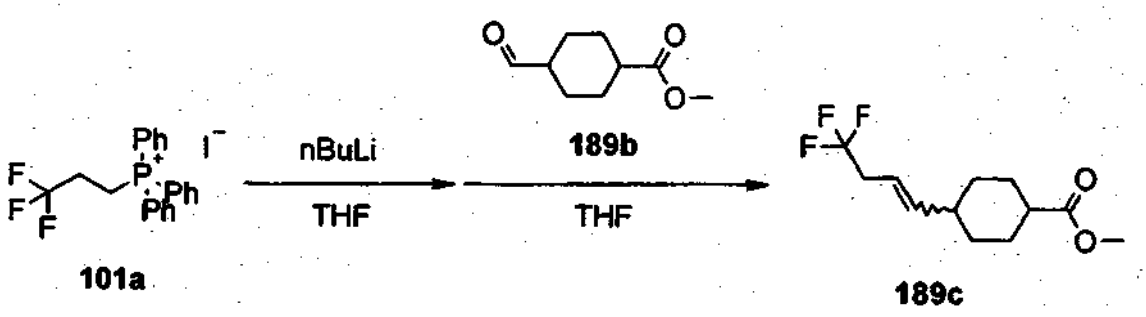
Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 890, 891, 895 y 897 y mostrados a continuación se sintetizaron según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 115]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
890		272 (M+H)+
891		308 (M+H)+
895		292 (M+H)+
897		346 (M+H)+

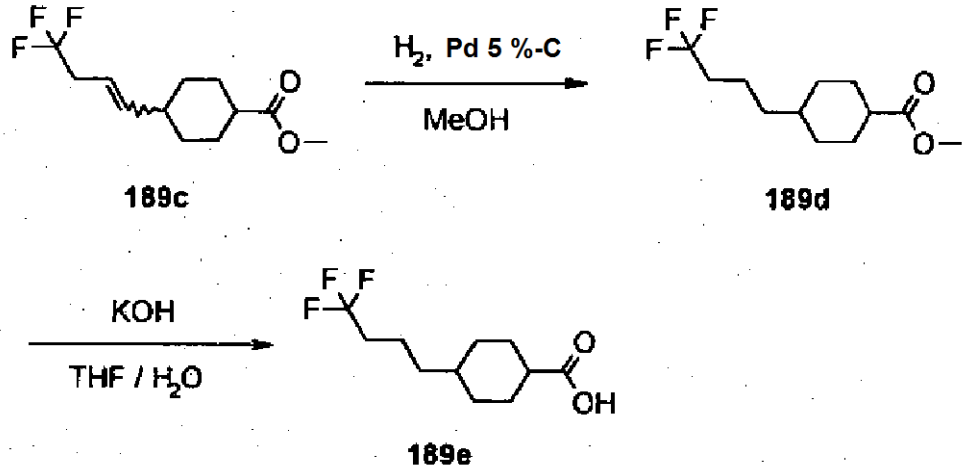
El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 897 (éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-but-1-enil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

(Reacción 189-2)



Una disolución de 1,6 M de n-butil litio en hexano (2,5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de yoduro de trifenil-(3,3,3-trifluoro-propil)-fosfonio (1,90 g, 3,91 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 35 minutos, y una disolución de éster metílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (605 mg, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió a continuación gota a gota a la disolución de reacción a -78 °C. La mezcla se dejó agitar durante 45 minutos, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con terc-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se lavó con sulfato de sodio. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-but-1-enil)-ciclohexanocarboxílico (657 mg, 67 %) como una sustancia oleosa incolora y una mezcla de isómeros geométricos.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,69 (1,0 H, t, J = 10,4 Hz), 5,51 (0,2H, dt, J = 13,7, 2,9 Hz), 5,32 (1,2H, tt, J = 9,2, 3,3 Hz), 3,69 (2,8H, dd, J = 3,0/2,6 Hz, 3,67 (0,6H, d, J = 0,6 Hz), 2,90-2,78 (2,5H, m), 2,59-2,54 (1,0H, m), 2,40-2,31 (1,0H, m), 2,25-2,20 (0,5H, m), 2,06-1,98 (2,6H, m), 1,75-1,13 (8,0H, m).

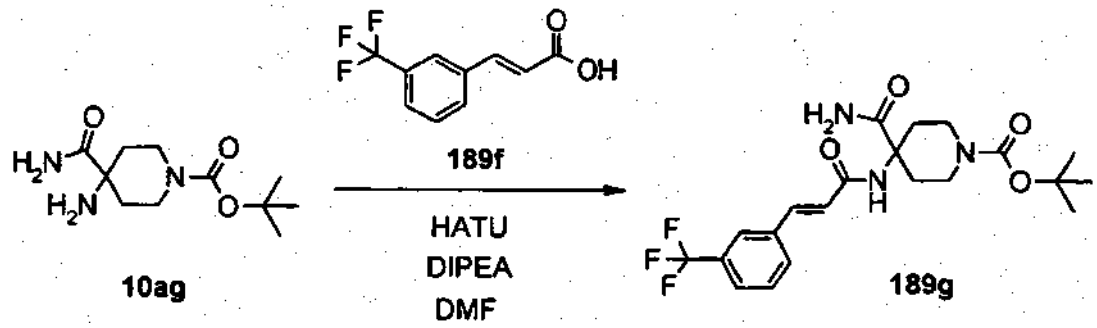
(Reacción 189-3)



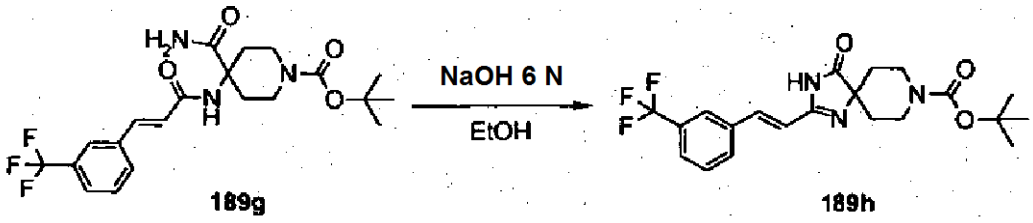
El ácido 4-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 y la Reacción 95-18 (usando hidróxido de potasio como base) usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 892 (diclorhidrato de 2-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó por el método que se muestra a continuación.

(Reacción 189-4)

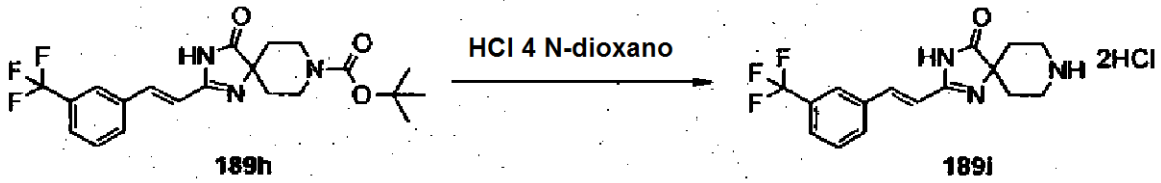


El éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-[(E)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acriloilamino]-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 440 (M-H)-.



Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 N se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-4-[(E)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acryloylamino]-piperidina-1-carboxílico (961 mg, 2,27 mmol) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La disolución de reacción se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 4-oxo-2-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (706 mg, 73 %).
MS (ESI) m/z = 422 (M-H)-.

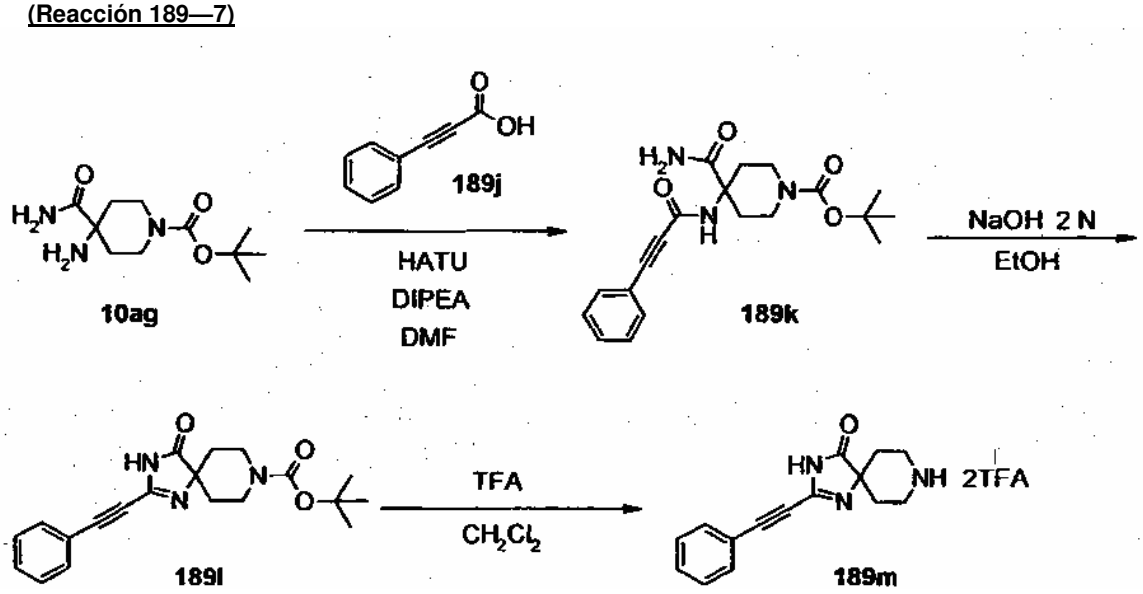
(Reacción 189-6)



El diclorhidrato de 2-[(E)-2-(3-Trifluorometil-fenil)-vinil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 324 (M+H)+.

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 893 (ditrifluoroacetato de 2-feniletinil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó con el método mostrado a continuación.

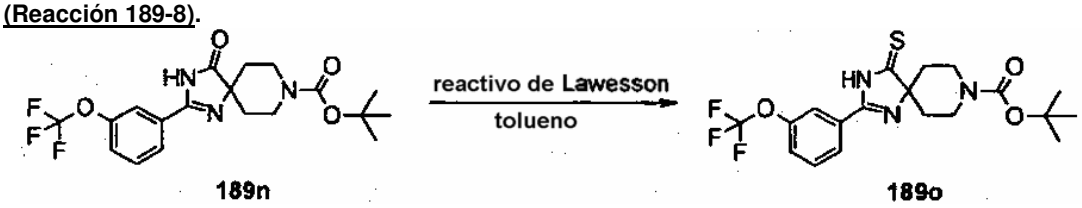
(Reacción 189—7)



El ditrifluoroacetato de 2-feniletinil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 254 (M+H)+.

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 898 (ditrifluoroacetato de ciclohexilmetil-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]deca-1,3-dien-4-il]-amina) se sintetizó de la siguiente forma.

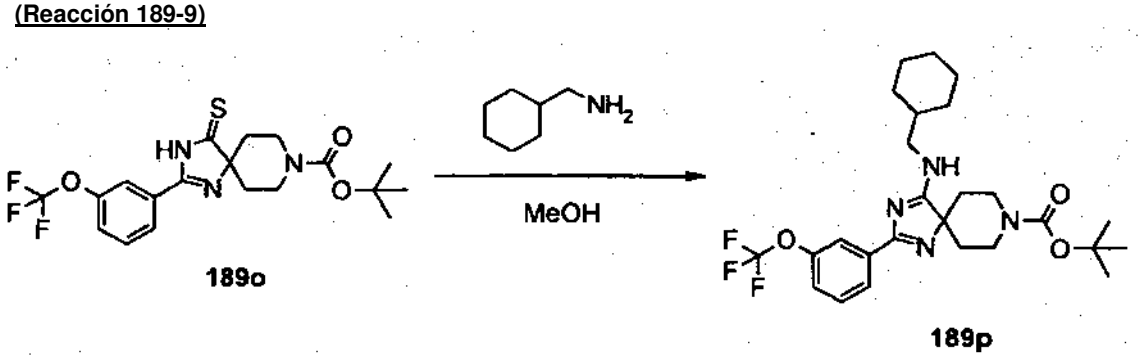
(Reacción 189-8).



189n 189o

El éster terc-butílico del ácido 4-tioxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 88-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (2H, dull d, J = 16,0 Hz), 1,50 (9H, s), 2,14 (2H, td, J = 16,0, 4,0 Hz), 3,33 (2H, br), 4,18 (2H, br), 7,44 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, s), 10,30 (1H, br).

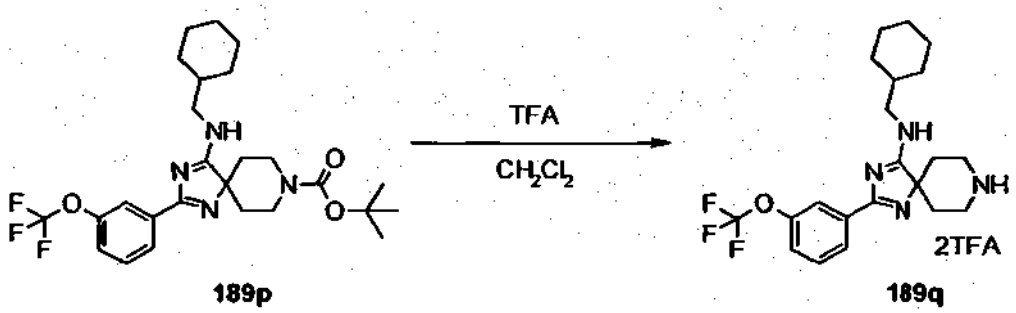
(Reacción 189-9)



189o 189p

Ciclohexil-metilamina (0,044 ml, 0,34 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-tioxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (14,6 mg, 0,0340 mmol) en metanol (0,1 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas y a 70 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]deca-1,3-dieno-8-carboxílico (16,3 mg, 94 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (2H, m), 1,24 (3H, m), 1,44 (2H, d, J = 13,2 Hz), 1,50 (9H, s), 1,65 (4H, m), 1,76 (4H, m), 3,40 (4H, m), 4,17 (2H, br), 5,12 (1H, br), 7,28 (1H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, dull s), 8,16 (1H, m).

(Reacción 189-10)

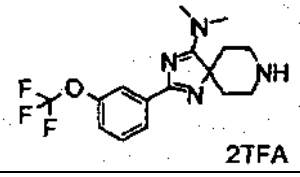
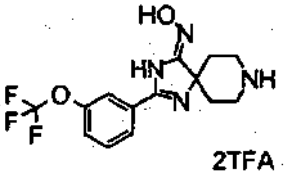
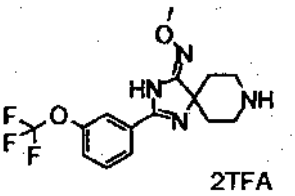


189p 189q

El ditrifluoroacetato de ciclohexilmetil-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]deca-1,3-dien-4-il]-amine se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 255 (M+H)+.

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 899 a 901 y mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 189-9 y la Reacción 189-10 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

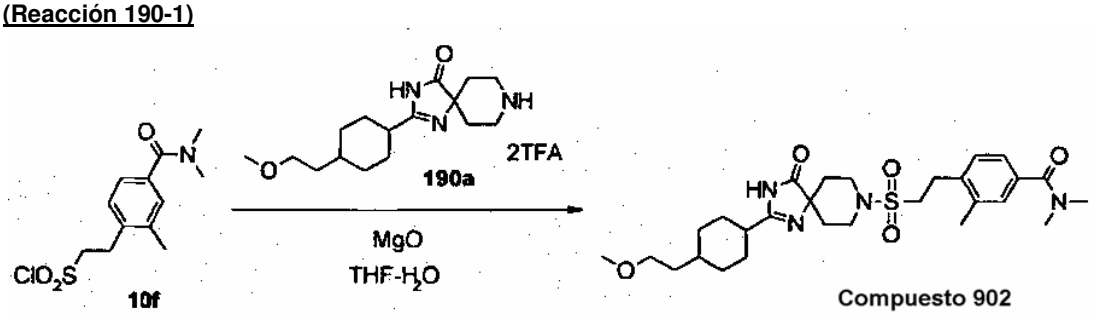
[Tabla 116]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina ^{1}H-NMR
899		RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,06 (4H, m), 3,24 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,10 (2H, br), 7,60 (1H, d, J = 8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8 Hz).
900		Este se usó en la reacción siguiente sin purificación.
901		Este se usó en la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 190

4-(2-{2-[4-(2-Metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida (Compuesto 902)

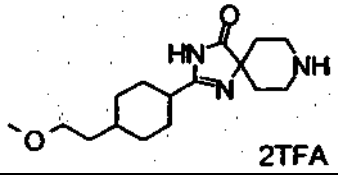
(Reacción 190-1)



Cloruro de 2-(4-Dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonilo (22,2 mg) se añadió a una disolución de ditrifluoroacetato de 2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (63,9 µmol) y óxido de magnesio (20 mg) en tetrahidrofurano-agua (4:1 (v/v), 640 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de 2-(4-dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonilo (22,2 mg) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar 4-(2-{2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida (32,7 mg ,94 %).
MS (ESI) m/z = 547 (M+H)+.

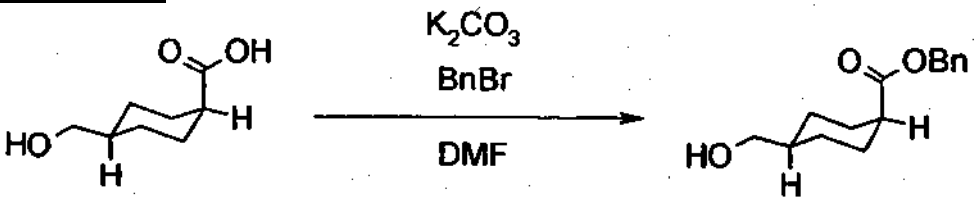
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 902 y mostrado a continuación (ditrifluoroacetato de (2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexyl]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 117]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
902		294 (M+H)+

El ácido carboxílico (ácido 4-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico) necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 902 (ditrifluoroacetato de 2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó por el método que se muestra a continuación.

(Reacción 190-2)

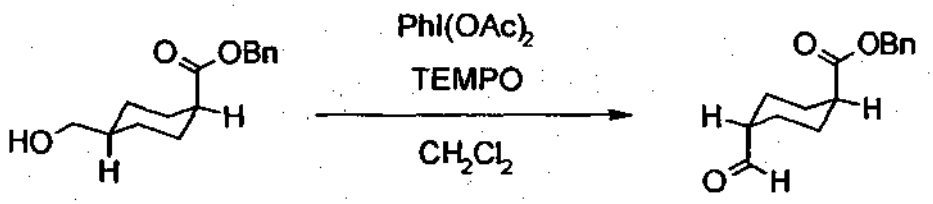


cis / trans (2.9 : 1) — **190b**

cis / trans (3.5 : 1) — **190c**

Se añadieron carbonato de potasio (2,61 g, 18,9 mmol) y bromuro de bencilo (2,24 ml, 18,9 mmol) se añadieron a una disolución de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (mezcla cis-trans = 2,9:1) (2,49 g, 15,7 mmol) en DMF (31,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante una hora. La disolución de reacción se enfrió, y a continuación se añadió H_2O (60 ml) a la disolución de reacción, seguido por extracción con hexano: acetato de etilo (2:1) (300 ml) dos veces. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (mezcla cis-trans = 3,5:1) como una sustancia oleosa incolora) (3,79 g, 97 %).
MS (ESI) m/z = 249 (M+H)+.

(Reacción 190-3)

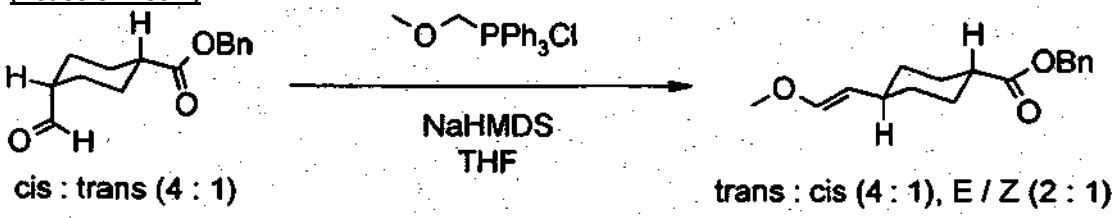


cis / trans (4 : 1) — **190c**

cis / trans (4 : 1) — **190d**

2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo (309 mg, 1,98 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (7,01 g, 21,8 mmol) se añadieron a una disolución del éster bencílico del ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (mezcla cis-trans = 4:1) (4,91 g, 19,8 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante siete horas. La disolución de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio (100 ml), una disolución acuosa saturada bicarbonato de sodio, (100 ml) y disolución saturada de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (mezcla cis-trans = 4:1 mixture) como una sustancia incolora oleosa (4,44 g, 91 %). MS (ESI) m/z = 247 (M+H)+.

(Reacción 190-4)



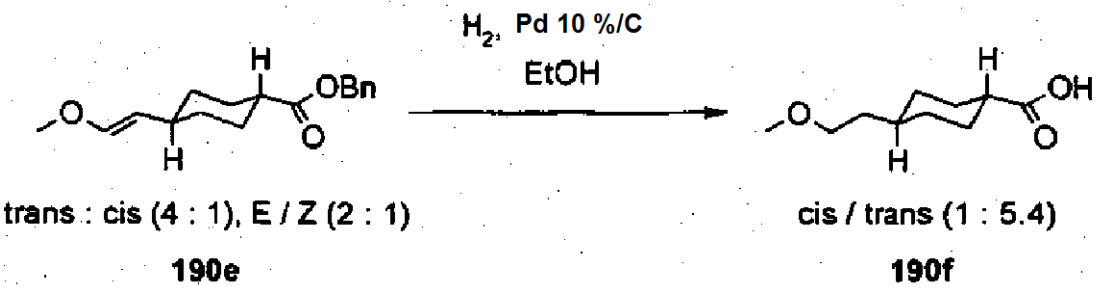
cis : trans (4 : 1) — **190d**

trans : cis (4 : 1), E / Z (2 : 1) — **190e**

NaHMDS (1,0 M en THF) (466 µl, 466 µmol) se añadió a una disolución de cloruro de metoximetiltrifenifosfonio (160 mg, 466 µmol) en tetrahidrofurano (3,88 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora.

Una disolución del éster bencílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (mezcla cis-trans = 4:1) (95,6 mg, 388 µmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml) se añadió gota a gota a la disolución de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se detuvo con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación se añadió H_2O (20 ml), seguido de extracción con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-(2-metoxi-vinil)-ciclohexanocarboxílico (mezcla trans-cis = 4:1 and E-Z = 2:1) como una sustancia oleosa de color amarillo (49,7 mg, 47 %).
MS (ESI) m/z = 275 (M+H)+.

(Reacción 190-5)

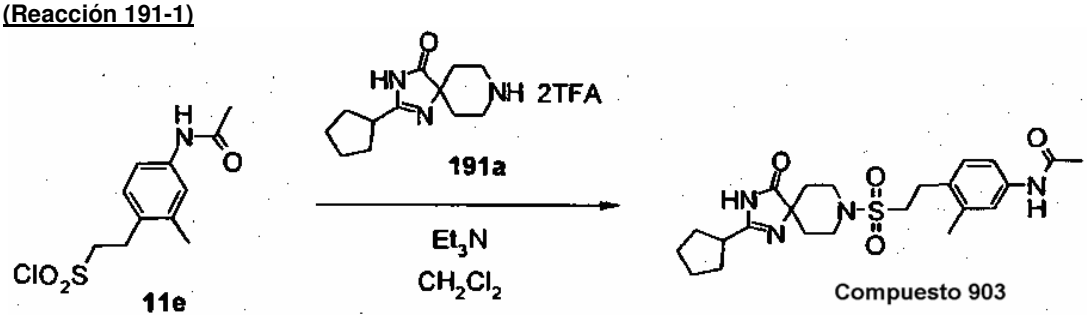


El ácido 4-(2-Metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89-1,02 (2H, ddd, J = 3,8, 13,2, 24,9 Hz), 1,30-1,62 (5H, m), 1,79-1,85 (2H, br-m), 1,92-2,04 (2H, br-m), 2,25 (0,8H, tt, J = 3,4, 12,2 Hz), 2,58 (0,2H, quintuplete, J = 4,9 Hz), 3,32 (0,6H, s), 3,33 (2,4H, s), 3,41 (2H, t, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 191

N-{4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida (Compuesto 903)

(Reacción 191-1)

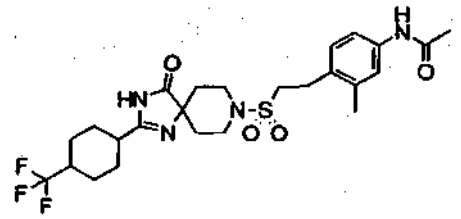
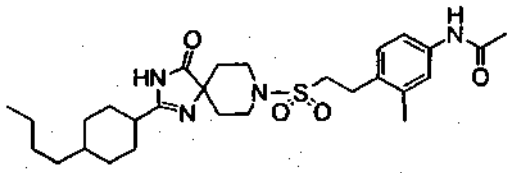
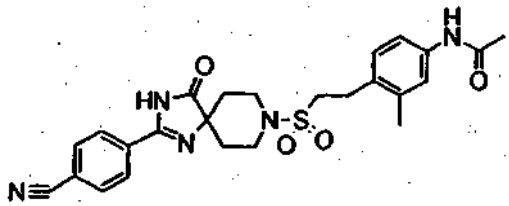
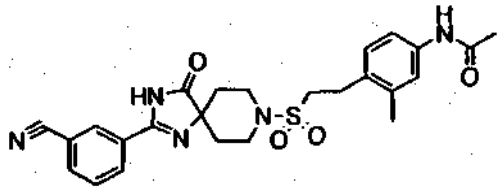
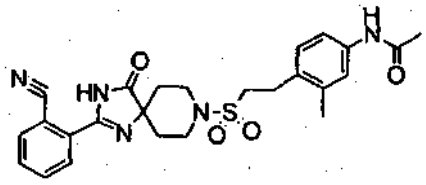
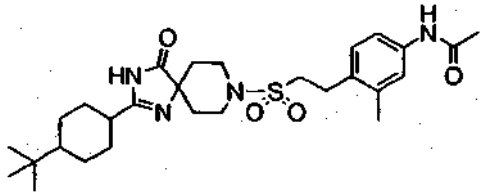
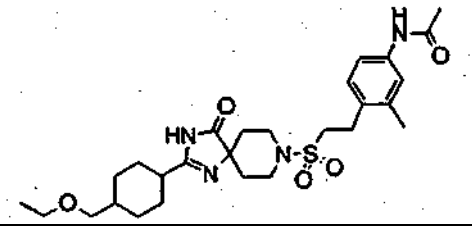
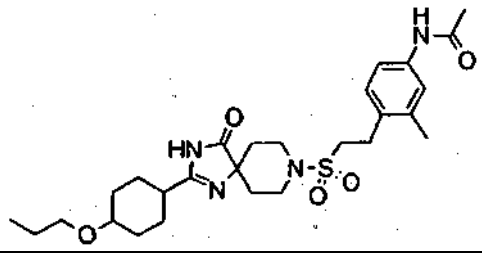


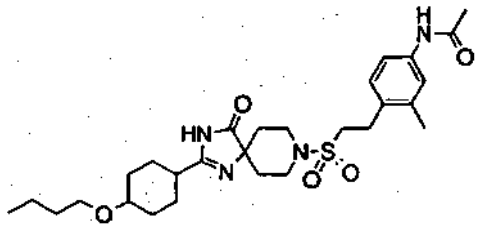
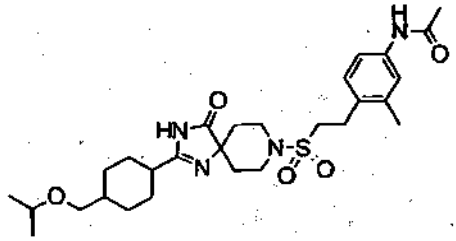
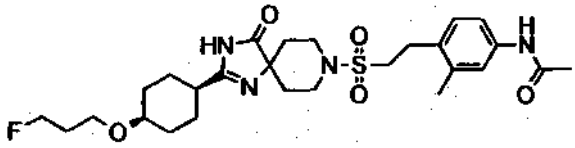
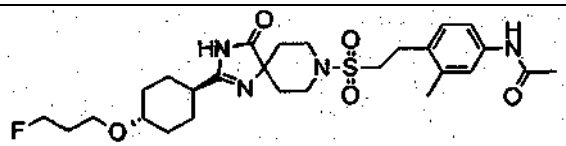
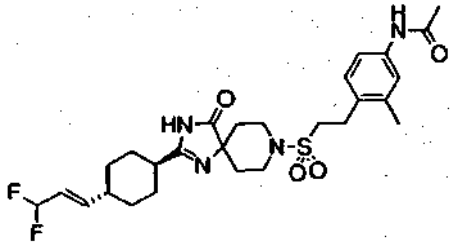
N-{4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 461 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 191-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 904 a 916)

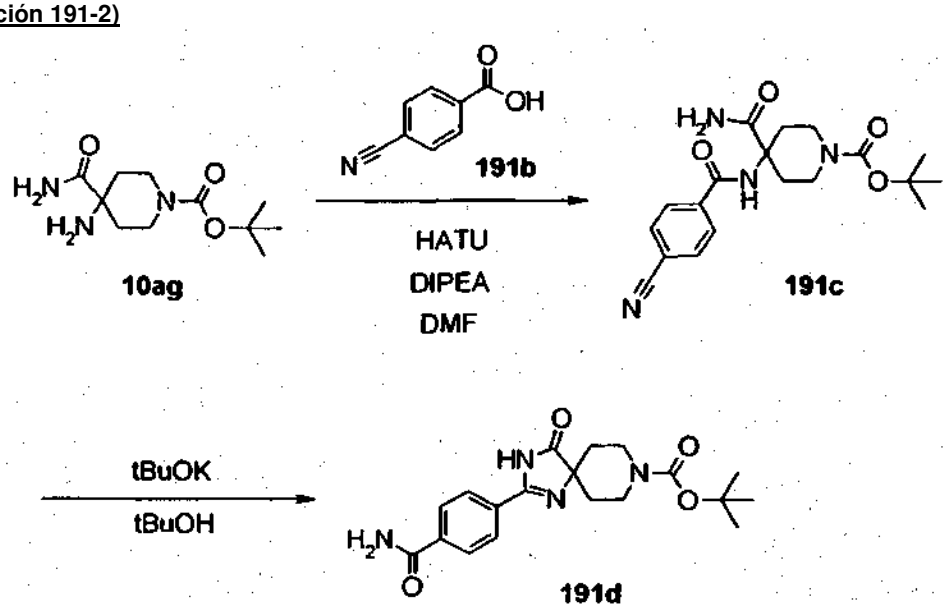
[Tabla 118]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
904		LCMS-C-1	2,45	543 (M+H)+
905		LCMS-C-1	2,85	531 (M+H)+
906		LCMS-A-1	2,05	494 (M+H)+
907		LCMS-A-1	2,05	494 (M+H)+
908		LCMS-A-1	1,99	494 (M+H)+
909		LCMS-C-1	2,85	531 (M+H)+
910		LCMS-C-1	2,38	533 (M+H)+
911		LCMS-C-1	2,48	533 (M+H)+

912		LCMS-C-1	2,6	547 (M+H)+
913		LCMS-C-1	2,52	547 (M+H)+
914		LCMS-C-2	1,68	551 (M+H)+
915		LCMS-C-2	1,65	551 (M+H)+
916		LCMS-C-2	1,85	551 (M+H)+

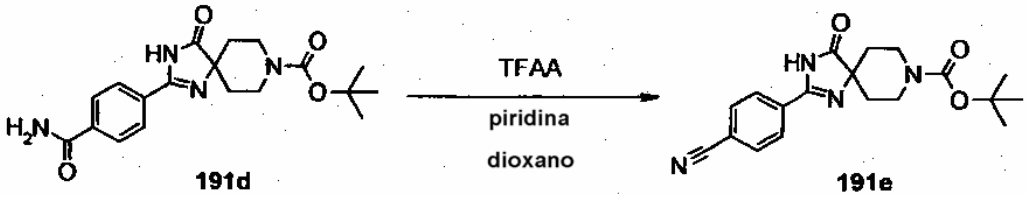
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 906 (clorhidrato de 4-(4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-benzonitrilo) se sintetizó por el siguiente método.

(Reacción 191-2)



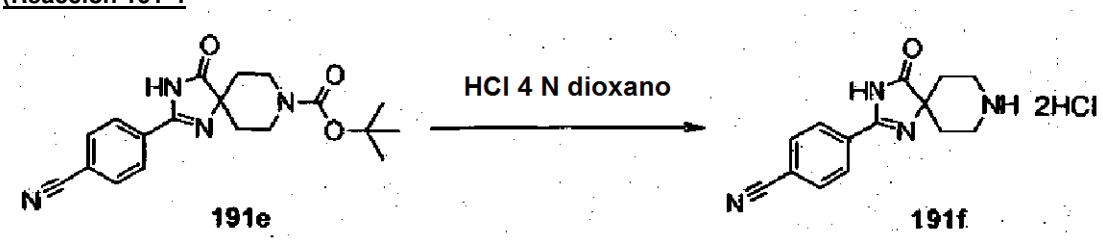
El éster bencílico del ácido 2-(4-Carbamoil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 373 (M+H)+.

(Reacción 191-3)



El anhídrido trifluoroacético (0,287 ml, 2,07 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 2-(4-carbamoil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (350 mg, 0,94 mmol) y piridina (0,303 ml) en dioxano (1,1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una disolución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico como un polvo de color blanco (235 mg, 71 %).
MS (ESI) m/z = 353 (M-H)-.

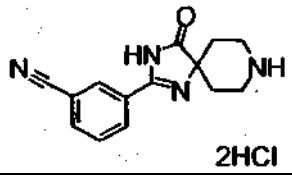
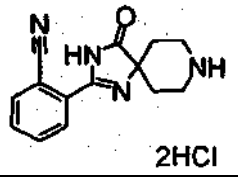
(Reacción 191-4



El diclorhidrato de 4-(4-Oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-benzonitrilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 255 (M+H)+.

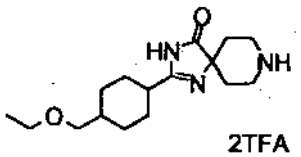
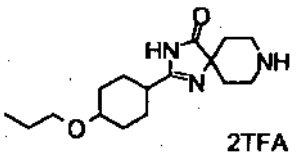
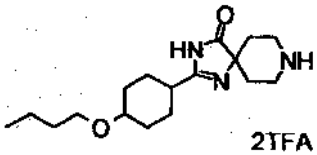
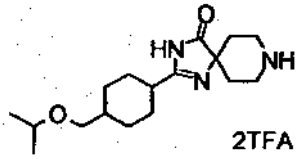
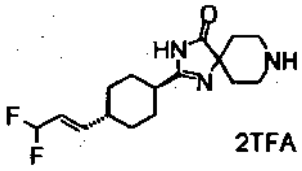
Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 907 a 908 como se muestra a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12 y la Reacción 5-3 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 10ag como material de partida.

[Tabla 119]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
907		255 (M+H)+
908		255 (M+H)+

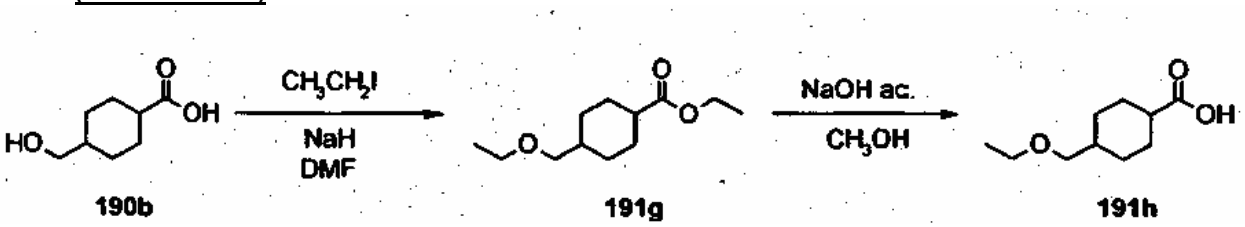
Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 910, 911, 912 y 913 y mostrados a continuación se sintetizaron según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 120]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z) o RMN ^{1}H
910		292 (M-H)-
911		292 (M-H)-
912		306 (M-H)-
913		306 (M-H)-
916		RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24-1,33 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,93-1,96 (4H, m), 2,06-2,13 (5H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 5,61-5,70 (1H, m), 5,96-6,25 (2H, m,

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 910 (ácido 4-etoximetil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

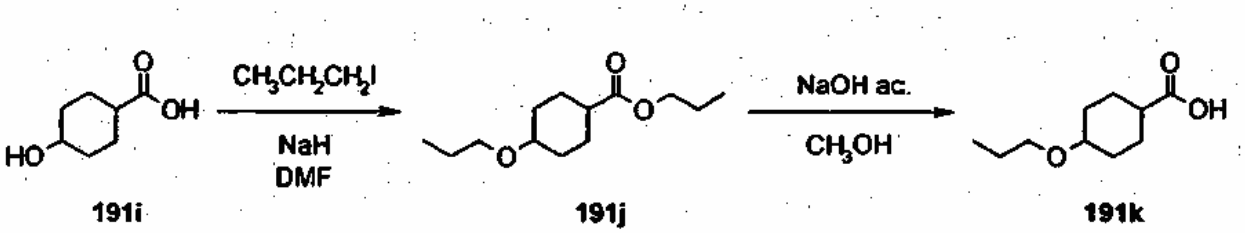
(Reacción 191-5)



El ácido 4-etoximetil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 911 (ácido 4-propoxi-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

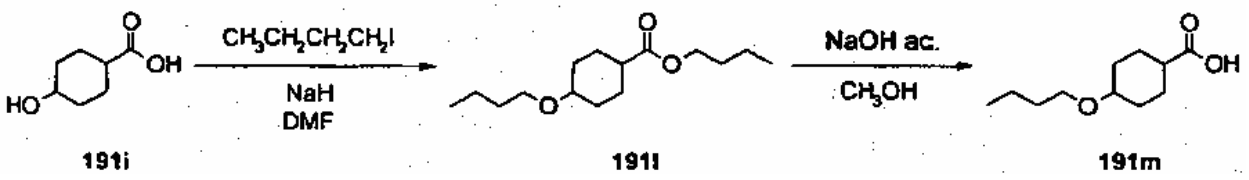
(Reacción 191-6)



El ácido 4-propoxi-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 912 (ácido 4-butoxi-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

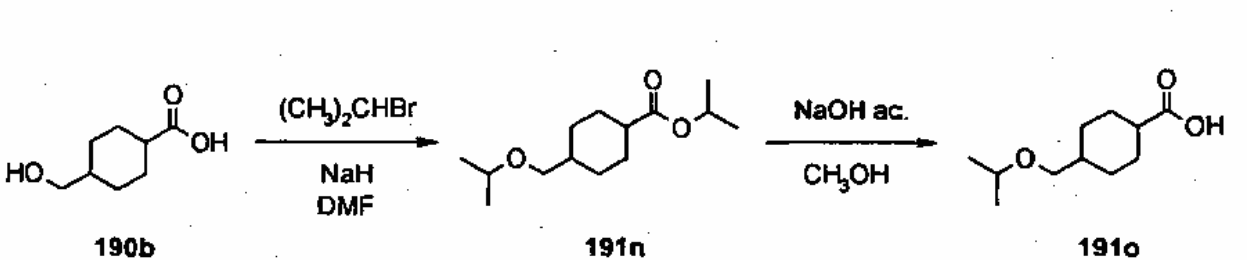
(Reacción 191-7)



El ácido 4-butoxi-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 913 (ácido 4-isopropoximetil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

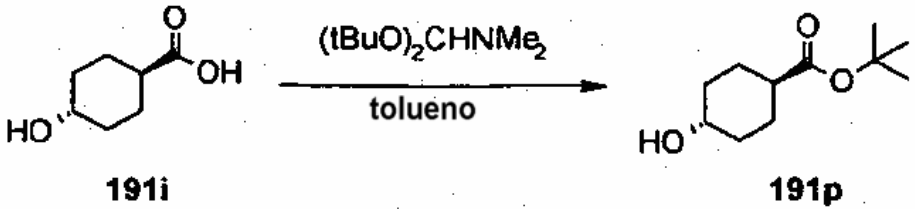
(Reacción 191-8)



El ácido 4-isopropoximetil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 914 (ditrifluoroacetato de 2-[4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó con el método siguiente.

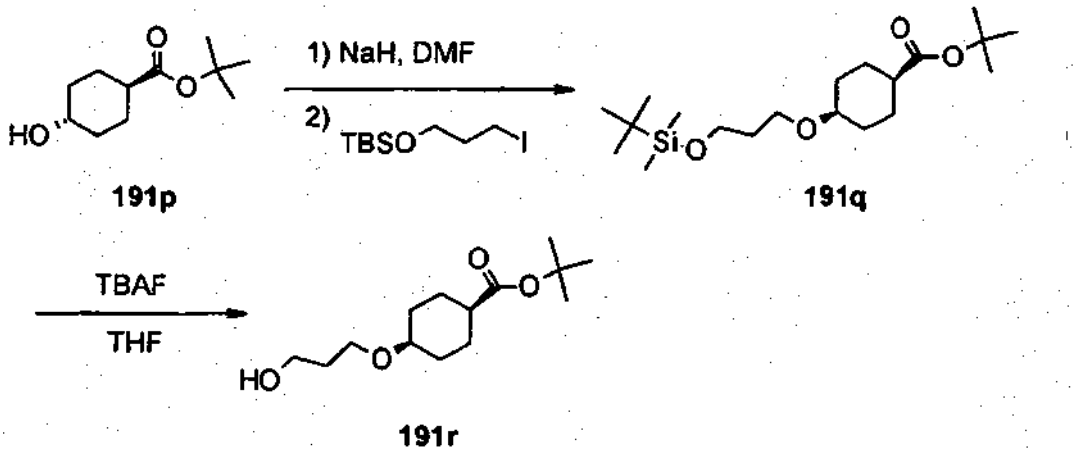
(Reacción 191-9).



N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (7,4 ml, 31 mmol) se añadió a una disolución de ácido trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (1,484 g, 10,29 mmol) en tolueno (8,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua. una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico como un sólido incoloro (838 m, 41 %).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,45 (2H, m), 1,99 (4H, m), 2,14 (1H, m), 3,60 (1H, m).

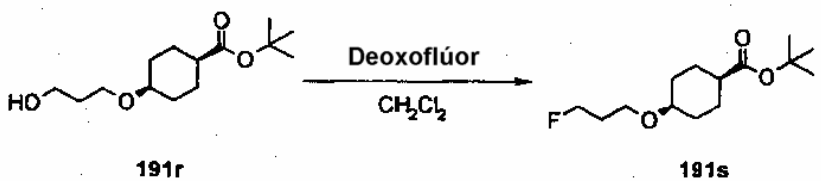
(Reacción 191-10)



El éster terc-butílico del ácido cis-4-(3-hidroxi-propoxi)-ciclohexanocarboxílico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 20-2 y la Reacción 39-2 usando el compuesto obtenido anteriormente y los reactivos adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (9H, s), 1,53 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,83 (6H, m), 2,25 (1H, m), 2,60 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,46 (1H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,79 (2H, c, J = 5,4 Hz).

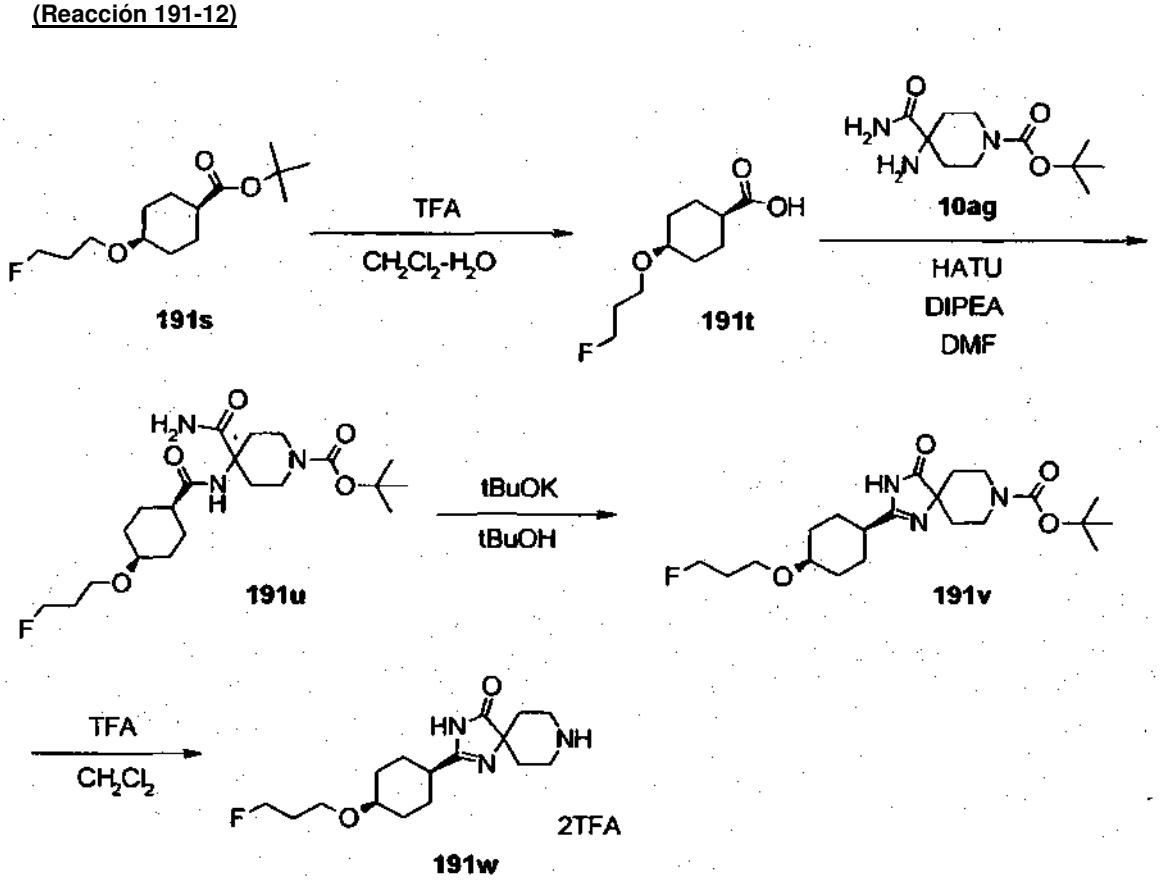
(Reacción 191-11)



Deoxo-Fluor (5 mg, 0,02 mmol) se añadió a una disolución del ácido cis-4-(3-hidroxi-propoxi)-ciclohexanocarboxílico, éster terc-butílico, (3,9 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido cis-4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexanocarboxílico (3,1 mg, 79 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 1,51 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,60 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,43 (1H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,56 (2H, dt, J = 47,4, 5,9 Hz).

(Reacción 191-12)

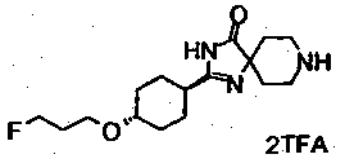


191s 191t 191u 191v 191w

El ditrifluoroacetato de 2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 (más cantidad de agua), Reacción 10-14, Reacción 10-12 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

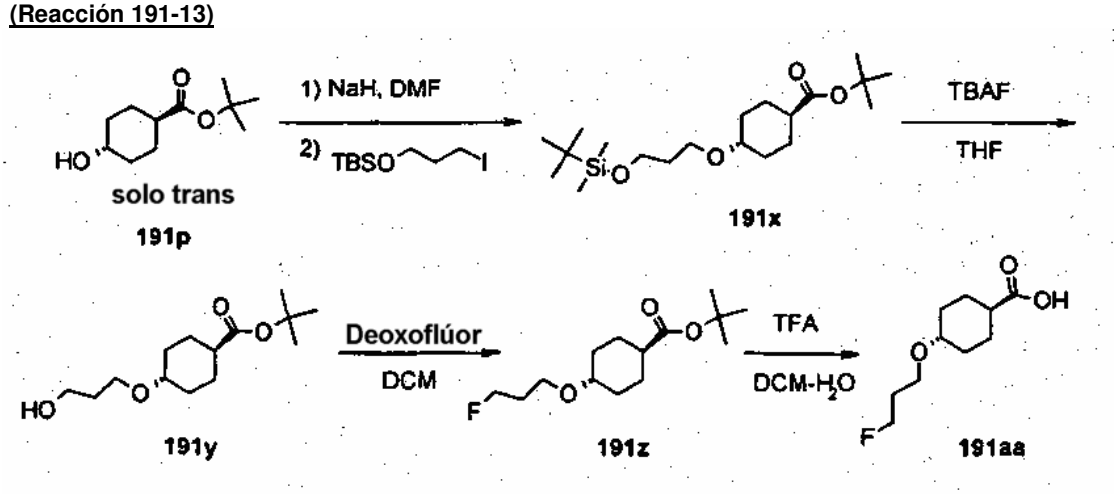
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 915 y que se muestra a continuación se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 10ag como material de partida.

[Tabla 121]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina ^{1}H-NMR
915	 2TFA	Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 915 (ácido 4-fluoropropoxi-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

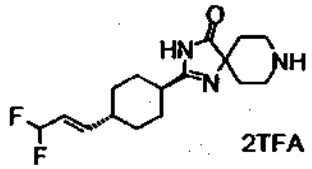
(Reacción 191-13)



El ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2, Reacción 39-2, Reacción 191-11 y Reacción 4-1 (con adición de agua) usando reactivos y materiales de partida adecuados. Esto se utilizó como tal en la siguiente reacción.

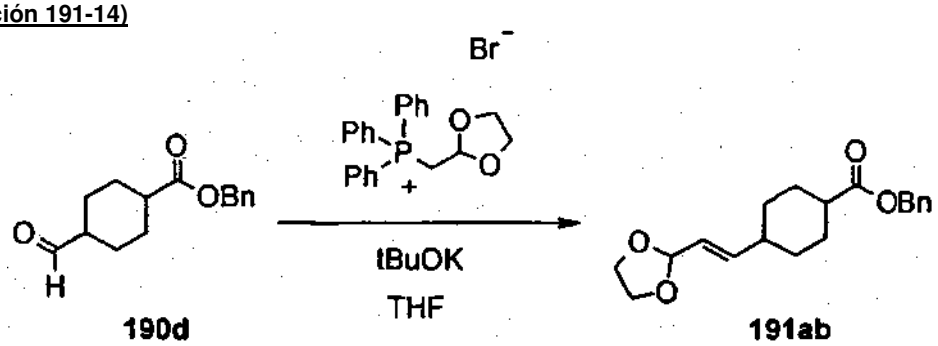
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 916 y que se muestra a continuación se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 122]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina ^{1}H-NMR
916	 2TFA	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24-1,33 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,93-1,96 (4H, m), 2,06-2,13 (5H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,51-3,57 (2H, m), 5,61-5,70 (1H, m), 5,96-6,25 (2H, m,

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 916 (ácido ((E)-3,3- difluoro-propenil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

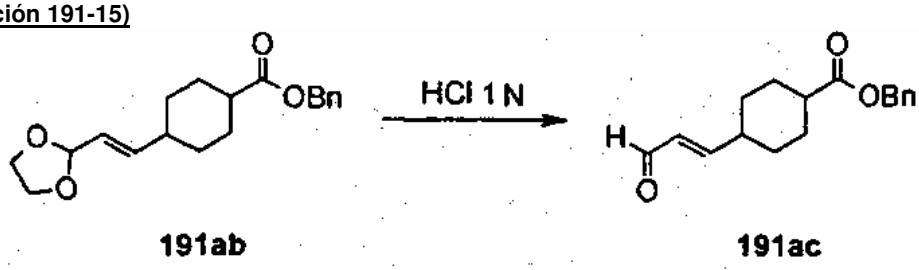
(Reacción 191-14)



T-butóxido de potasio (68,3 mg, 609 µmol) se añadió a una disolución de bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)-trifenilfosfonio (267 mg, 609 µmol) en THF (2,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas bajo atmósfera de N_2.

. Una disolución de éster bencílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (50,0 mg, 203 µmol) en THF (1,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó por adición con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (x 2) una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

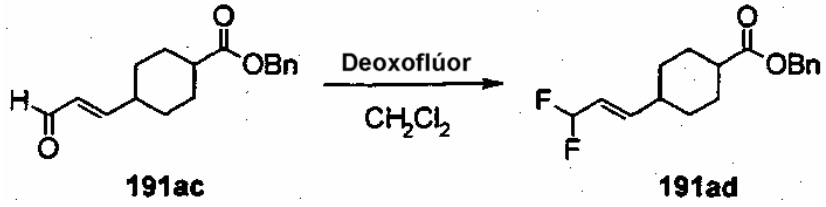
(Reacción 191-15)



191ab 191ac

Ácido clorhídrico 1 N (406 µl, 406 µl) se añadió a una disolución del residuo obtenido en la Reacción 191-14 en THF (2,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La disolución de reacción de reacción se inactivó por adición con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con H_2O (x 2) una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-((E)-3-oxo-propenil)-ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro (38,2 mg, 69 %).
MS (ESI) m/z = 273 (M+H)+.

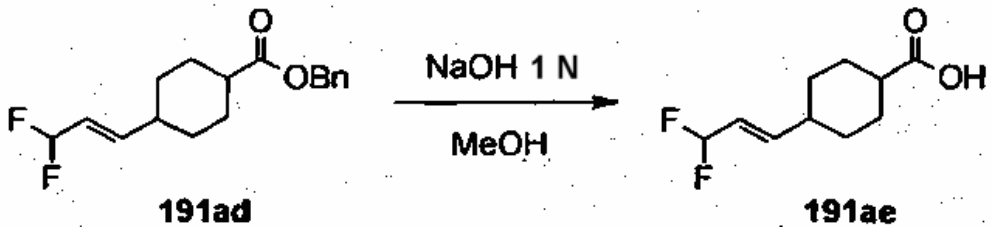
(Reacción 191-16)



191ac 191ad

El éster bencílico del ácido á4-((E)-3,3-Difluoro-propenil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46-1,52 (2H, m), 1,61-1,67 (3H, m), 1,88-2,30 (4H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 5,58-5,64 (1H, m), 5,88-6,17 (2H, m).

(Reacción 191-17)



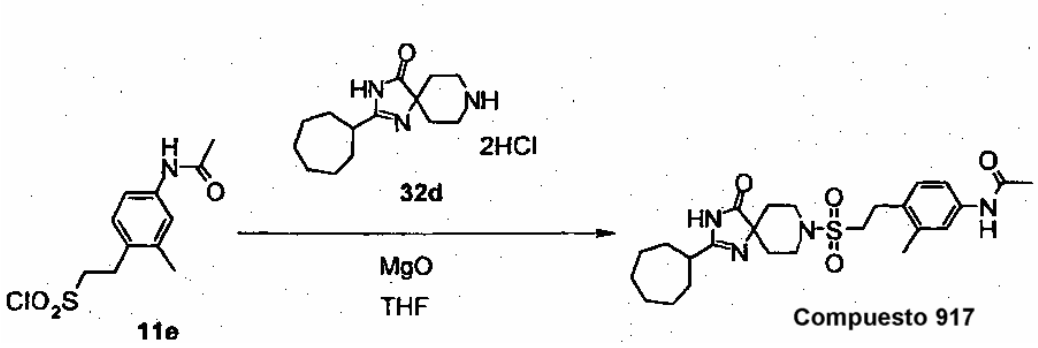
191ad 191ae

El ácido 4-((E)-3,3-difluoro-propenil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46-1,52 (2H, m), 1,61-1,67 (3H, m), 1,88-2,30 (4H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 5,58-5,64 (1H, m), 5,88-6,17 (2H, m).

Ejemplo 192

N-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida (Compuesto 917)

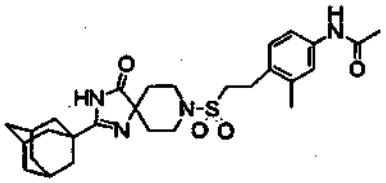
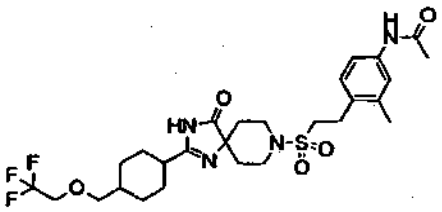
(Reacción 192—1)



N-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 190-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 489 (M+H)+.

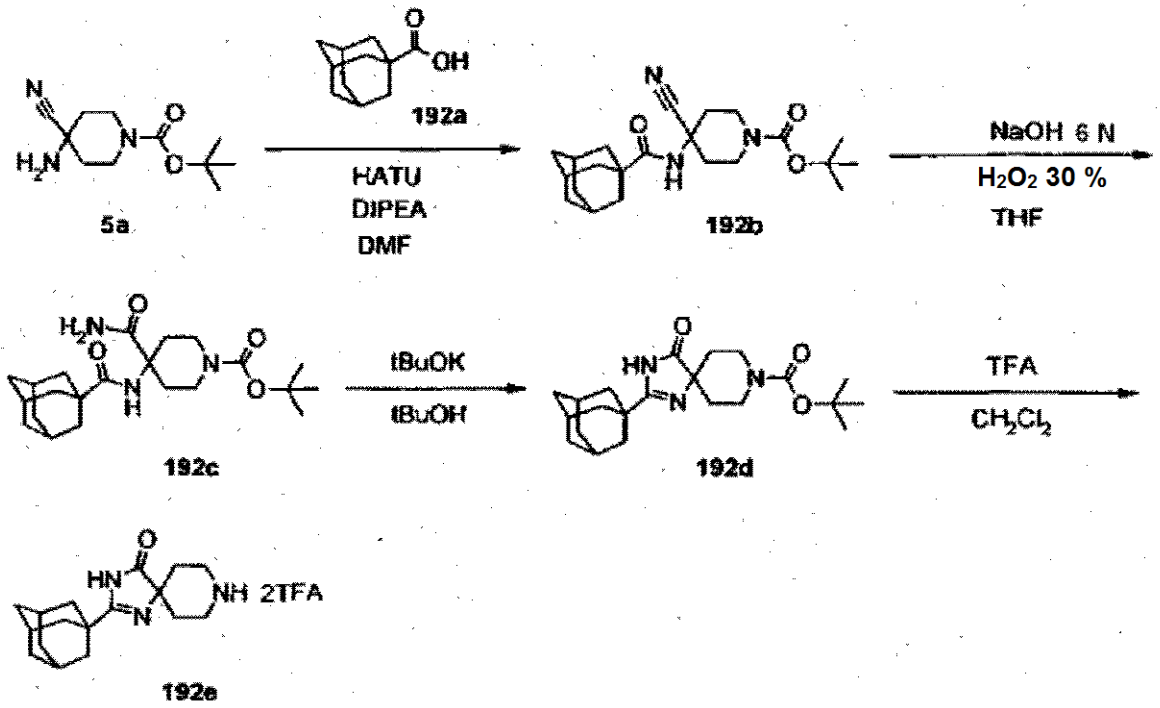
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 192-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 918 a 919)

[Tabla 123]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
918		LCMS-C-1	2,65	527 (M+H)+
919		LCMS-B-1	2,03	587 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 918 (ditrifluoroacetato de 2-adamantan-1-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó por el siguiente método.

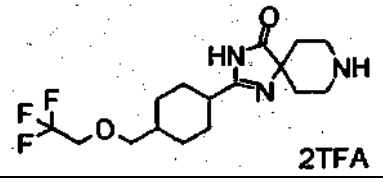
(Reacción 192-2)



El ditrifluoroacetato de 2-Adamantan-1-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-11, Reacción 10-12 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 288 (M+H)+.

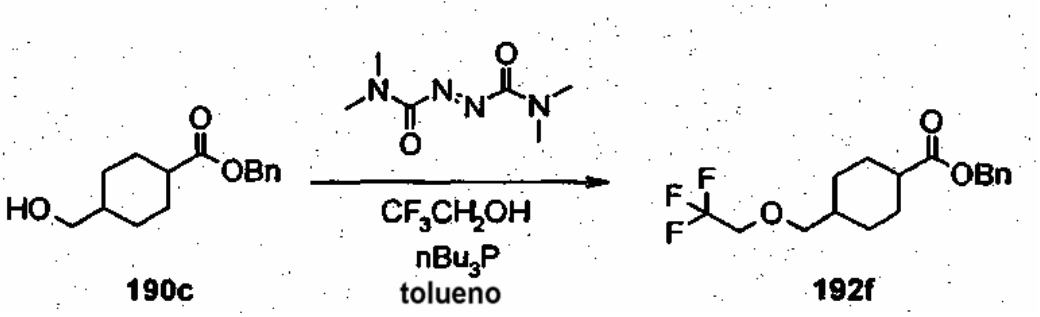
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 919 se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 124]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina MS(m/z)
919	 2TFA	348 (M+H)+

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 919 (ácido (4-(2,2,2- trifluoro-etoximetil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

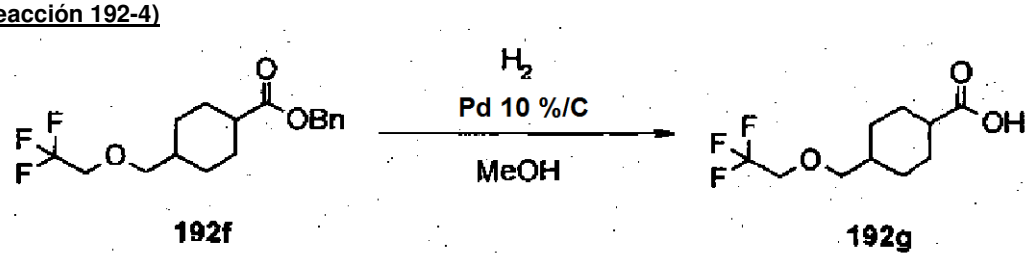
(Reacción 192-3)



2,2,2-Trifluoro-etanol (288 µl, 4,03 mmol) se añadió a una disolución mezclada de éster bencílico del ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,403 mmol), 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (139 mg, 0,805 mmol) y tributilfosfina (199 µl, 0,805 mmol) en tolueno (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1,5 horas y a

continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster bencílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-ciclohexanocarboxílico como un líquido incoloro (126 mg, 95 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,06 (0,4H, m), 1,23-1,47 (1,8H, m), 1,40-1,52 (0,4H, m), 1,55-1,68 (3,2H, m), 1,69-1,80 (0,8H, m), 1,82-1,91 (0,4H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,25-2,34 (0,2H, m), 2,58-2,65 (0,8H, m) 3,41 (0,4H, d, J = 6,8 Hz), 3,43 (1,6H, d, J = 6,8 Hz), 3,78 (2H, c, J = 8,8 Hz), 5,11 (0,4H, s), 5,13 (1,6H, s), 7,29-7,40 (5H, m).

(Reacción 192-4)

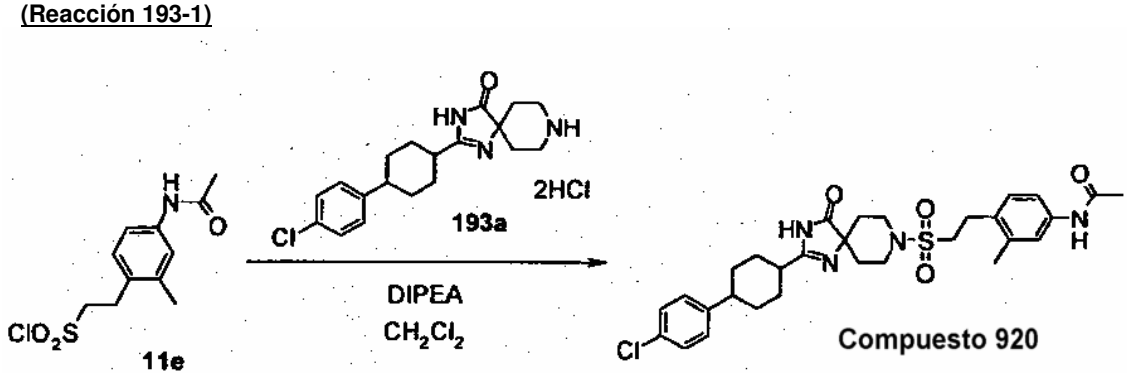


El ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-etoximetil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96-2,23 (9H, m), 2,30-2,90 (1H, m), 3,37-3,49 (2H, m), 3,79 (2H, c, J = 8,8 Hz), 9,56 (1H, brs),

Ejemplo 193

N-[4-(2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil-acetamida (Compuesto 920)

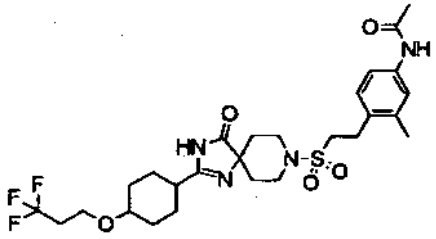
(Reacción 193-1)

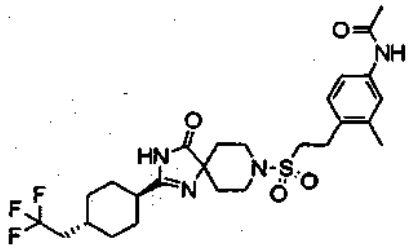
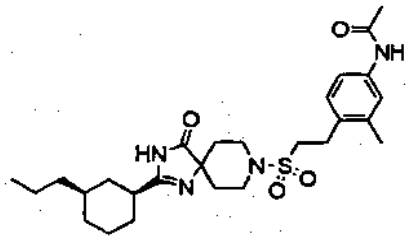
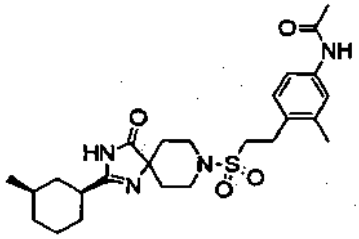
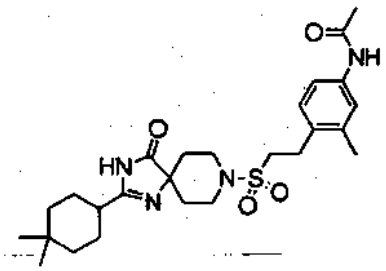
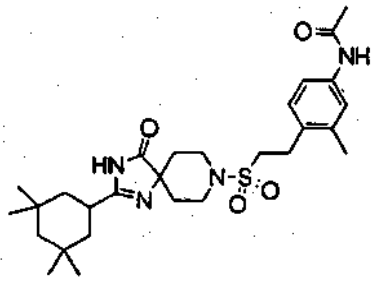


N-[4-(2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 586 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 193-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 921 a 926)

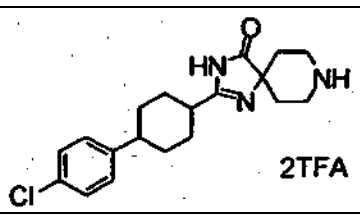
[Tabla 125]

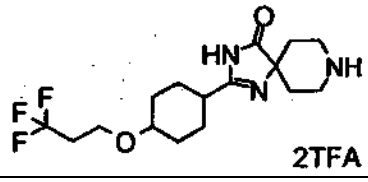
Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
921		LCMS-B-1	1,79	587 (M+H)+

922		LCMS-C-1	2,53	557 (M+H)+
923		LCMS-C-1	2,78	517 (M+H)+
924		LCMS-C-1	2,48	489 (M+H)+
925		LCMS-C-1	2,63	503 (M+H)+
926		LCMS-C-1	2,85	531 (M+H)+

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 920 a 921 como se muestra a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

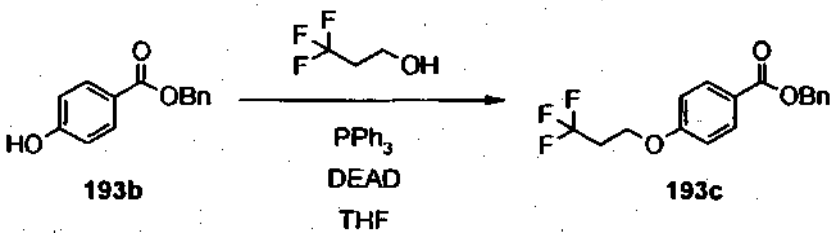
[Tabla 126]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivo de espiroamina MS(m/z)
920		346 (M+H)+

921		348 (M+H)+

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 921 (ácido (4-(3,3,3- trifluoro-propoxi)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

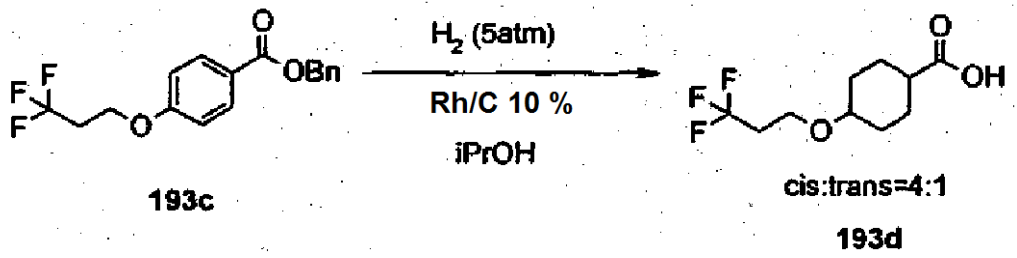
(Reacción 193-2)



El éster bencílico del ácido 4-(3,3,3-Trifluoro-propoxi)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,63 (2H, qt, J = 10,4, 6,8 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,32 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,43 (5H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(Reacción 193-3)

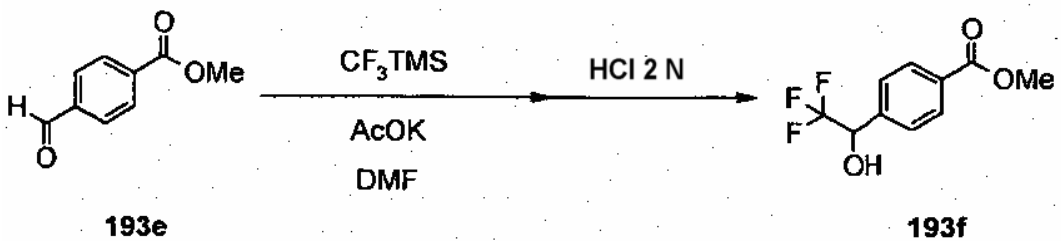


10 % Rh-C (14,7 mg) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (147,3 mg, 0,454 mmol) en iPrOH (1,5 ml). La presión de hidrógeno se ajustó a 5 atm, y a continuación la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se diluyó a continuación con acetato de etilo. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-ciclohexanocarboxílico como una sustancia oleosa incolora transparente (70,2 mg, 64 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-2,08 (8H, m), 2,27-2,43 (3H, m), 3,23 (0,2H, tt, J = 11,2, 4,0 Hz), 3,45-3,49 (0,8H, m), 3,59 (1,6H, t, J = 6,8 Hz), 3,66 (0,4H, t, J = 6,8 Hz).

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 922 (ditrifluoroacetato de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó por el método que se muestra a continuación.

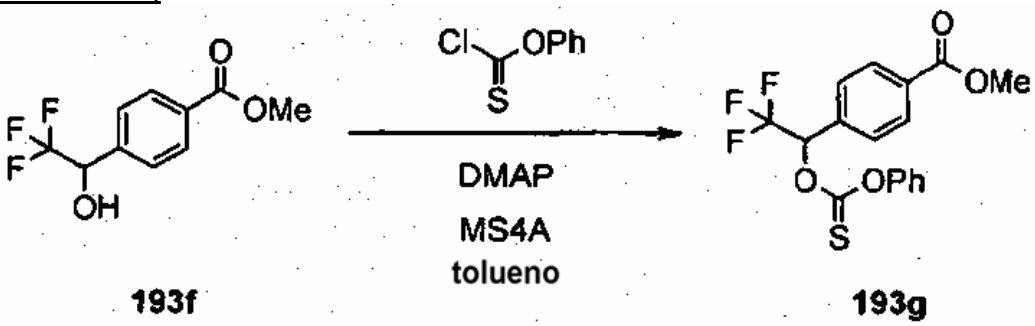
(Reacción 193-4)



DMF (10 ml) se añadió a un recipiente de reacción que contenía éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (501,1 mg, 3,053 mmol) y acetato potásico (15,0 mg, 0,153 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Trimetil(trifluorometil)silano (0,96

ml, 6,105 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 50 minutos. A continuación se añadió ácido clorhídrico (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se diluyó con acetato de etilo. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-benzoico (680,8 mg, 95 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,92 (3H, s), 5,06-5,12 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,4 Hz).

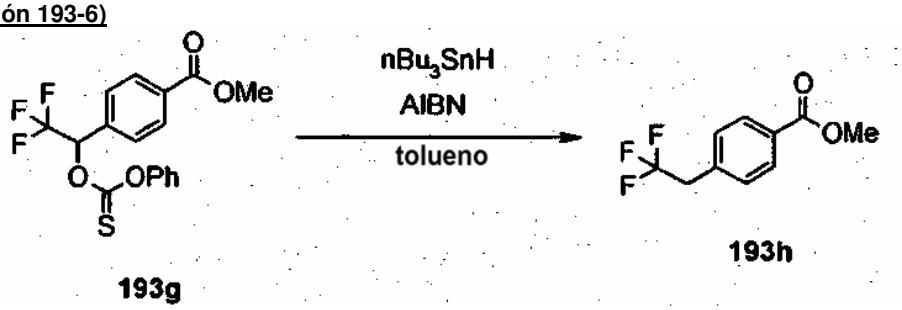
(Reacción 193-5)



193f 193g

Se añadió tolueno (10 ml) a un recipiente de reacción que contenía éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-hhidroxietil)-benzoico (607,2 mg, 2,593 mmol), DMAP (633,6 mg, 5,186 mmol) y tamices moleculares 4A (916,1 mg). Clorotioxoformiato de fenilo (0,54 ml, 3,889 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-fenoxitiocarboniloxi-etil)-benzoico como una sustancia oleosa incolora (900,5 mg, 94 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (3H, s), 6,62 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,06-7,09 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (2H, d, J = 8,4 Hz).

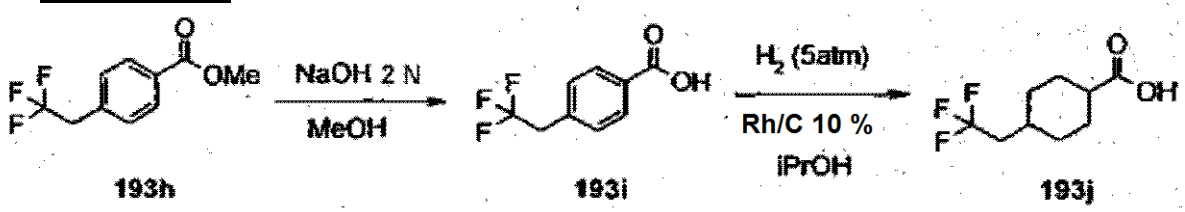
(Reacción 193-6)



193g 193h

Éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1-fenoxitiocarboniloxi-etil)-benzoico (462,8 mg, 1,25 mmol) y AIBN (41,0 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en tolueno desgasificado mediante ultrasonidos (12,5 ml). Se añadió hidruro de tri-n-butilestaño (0,50 ml, 1,874 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante dos horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzoico en forma de cristales blancos (254,6 mg, 93 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,41 (2H, c, J = 10,8 Hz), 3,91 (3H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz).

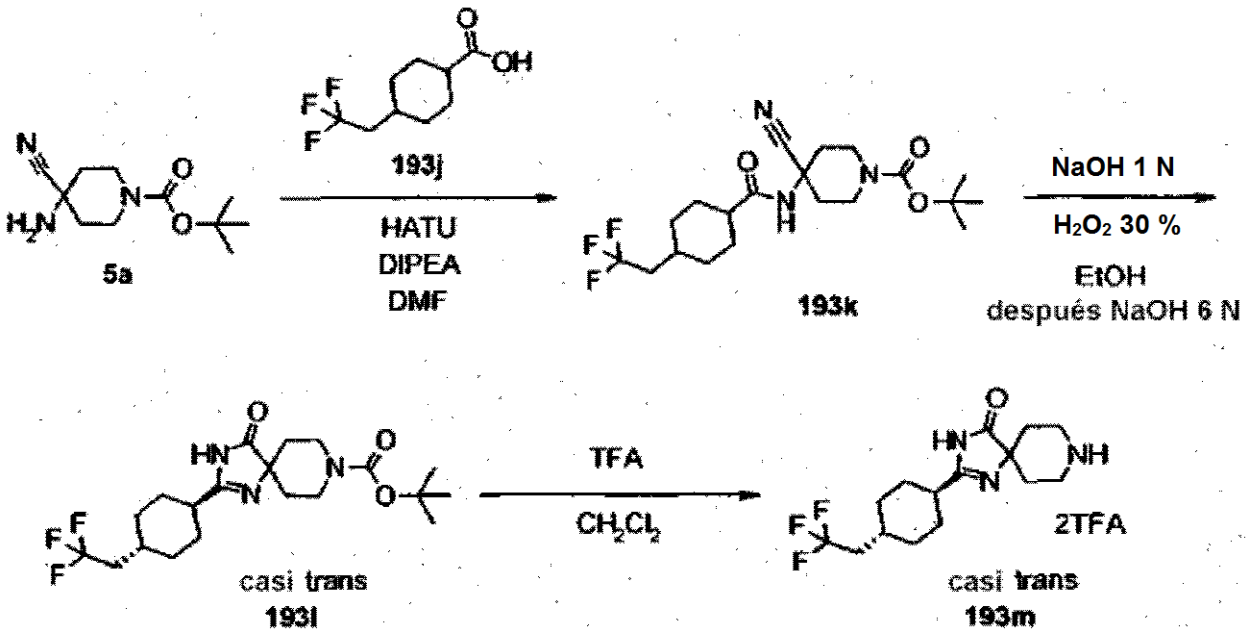
(Reacción 193-7)



193h 193i 193j

El ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 y la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03-2,08 (11H, m), 2.28 (0.33H, tt, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,61-2,64 (0,66H, m).

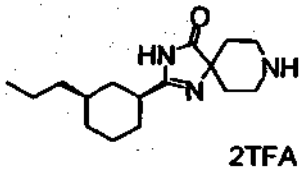
(Reacción 193-8)



El ditrifluoroacetato de 2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-8 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 318 (M+H)+.

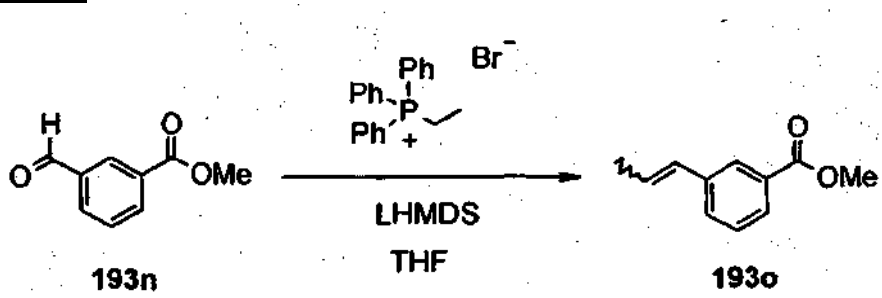
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 923 y que se muestra a continuación se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-8 y la Reacción 4-1 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 5a como material de partida.

[Tabla 127]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
923	 2TFA	278 (M+H)+

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 923 (ácido 3-propil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

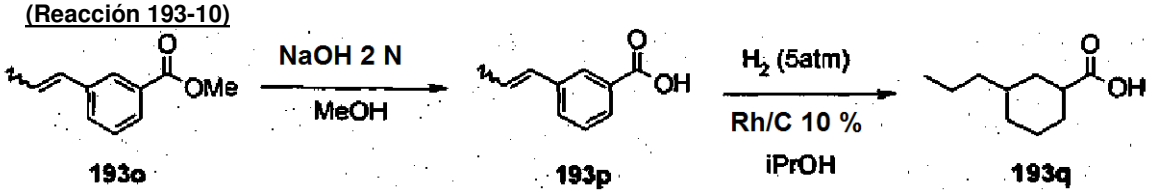
(Reacción 193-9)



Una disolución en suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1079,3 mg, 2,907 mmol) en THF (110 ml) se enfrió a 0 ºC. LHMDS (2,781 ml, 2,781 mmol, 1,0 M en THF) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una disolución de éster metílico del ácido 3-formil-benzoico (415,0 mg, 2,528 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió gota a gota a continuación, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa

saturada de salmuera, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster metílico del ácido 3-propenil-benzoico como una sustancia oleosa transparente de color amarillo (218,2 mg, 49 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89-1,92 (3H, m), 3,92 (1H, s), 3,93 (2H, s), 5,86 (0,66H, dc, J = 11,6, 7,2 Hz), 6,32 (0,33 H, dc, J = 15,6, 6,4 Hz), 6,41-6,47 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,84-7,90 (1H, m), 7,97-8,01 (1H, m).

(Reacción 193-10)

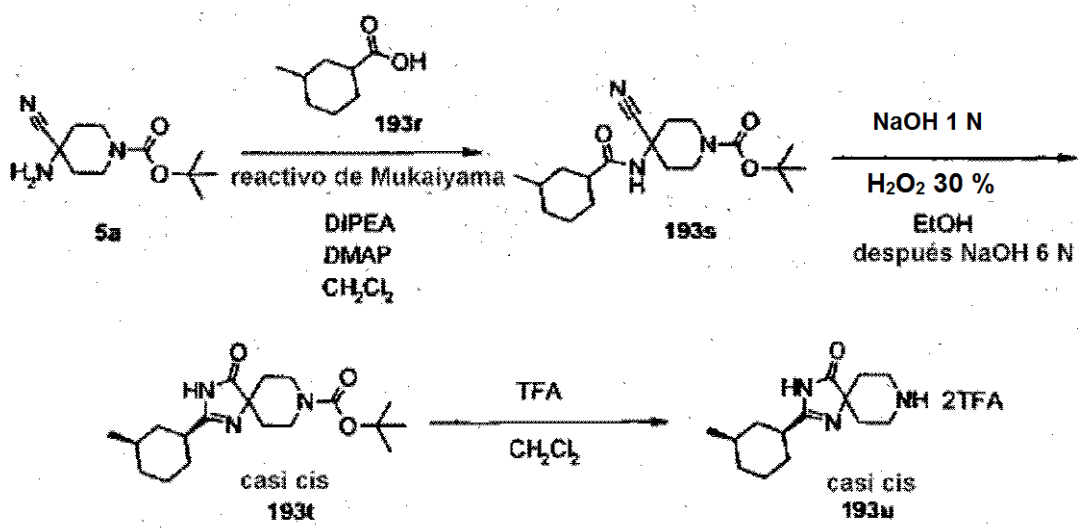


193o 193p 193q

El ácido 3-propil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 y la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,80-2,05 (16H, m), 2,33 (0,6H, tt, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,67-2,70 (0,4H, m).

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 924 (ditrifluoroacetato de 2-(3-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó por el método que se muestra a continuación.

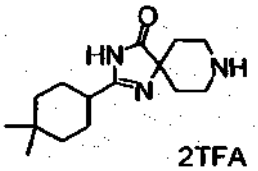
(Reacción 193-11)

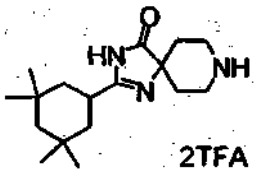


El ditrifluoroacetato de 2-(3-Metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 176-2, Reacción 10-8 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 250 (M+H)+.

Los reactivos de espiroamina utilizados en la síntesis de los Compuestos 925 a 926 como se muestra a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-8 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

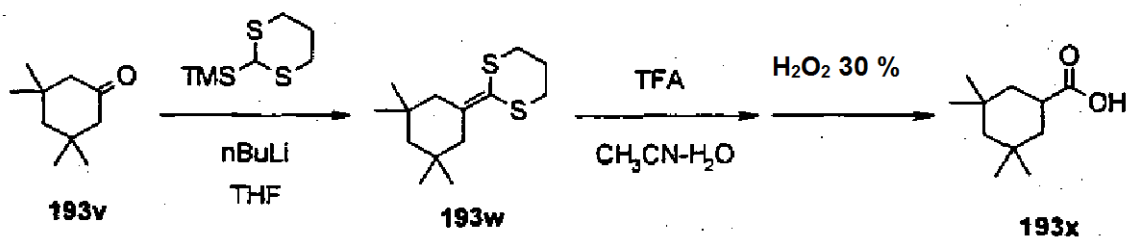
[Tabla 128]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
925	 2TFA	264 (M+H)+

926	 2TFA	292 (M+H)+

El ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado para el Compuesto 926 (ácido 3,3,5,5-tetrameti-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.

(Reacción 193-12)



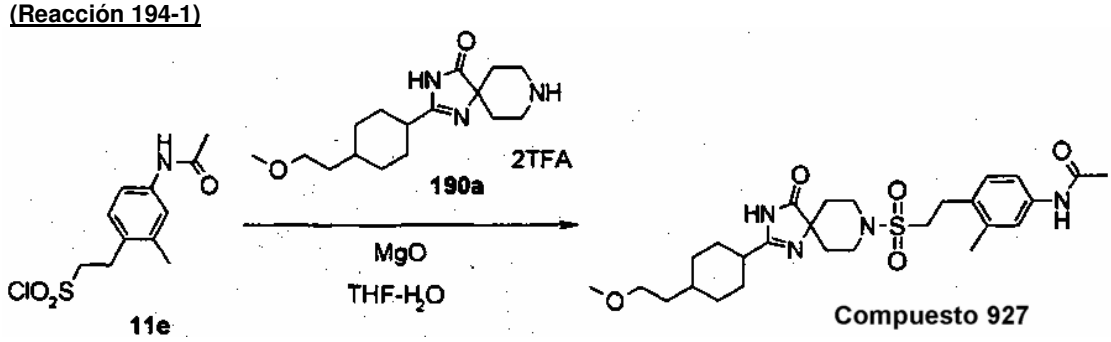
Una disolución de [1,3]ditian-2-il-trimetil-silano (566,4 mg, 2,944 mmol) en THF (6 ml) se enfrió a 0 ºC. n-BuLi (2,781 ml, 2,845 mmol, 1,6 M en n-hexano) se añadió gota a gota y a continuación la mezcla se agitó durante 10 minutos. La disolución de reacción se enfrió a -78 ºC. Una disolución de 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexanona (302,7 mg, 1,962 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota a continuación, y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (2,1 ml). Se añadieron agua (0,52 ml) y ácido trifluoroacético (0,51 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 65 ºC durante tres horas. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (3,2 ml) se añadió a continuación y la mezcla se calentó con agitación a 80 ºC durante una hora. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió a continuación una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio 5 M, seguido de extracción con éter. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 4-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexanocarboxílico como una sustancia oleosa incolora transparente (342,3 mg, 95 % en dos etapas).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (6H, s), 1,01 (6H, s), 1,06-1,28 (4H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 2,65 (1H, tt, J = 12,8, 3,2 Hz).

Ejemplo 194

N-[4-(2-{2-[4-(2-Metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 927)

(Reacción 194-1)

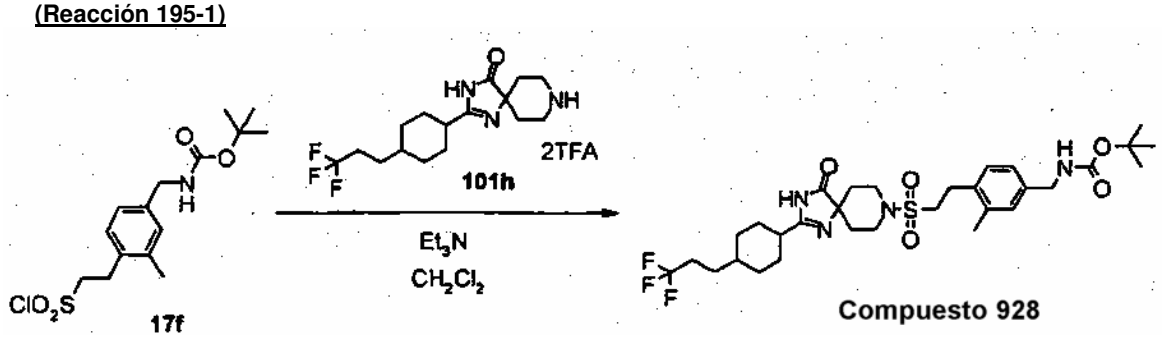


N-[4-(2-{2-[4-(2-Metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 190-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 533 (M+H)+.

Ejemplo 195

Éster terc-butílico del ácido metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-carbámico (Compuesto 928)

(Reacción 195-1)

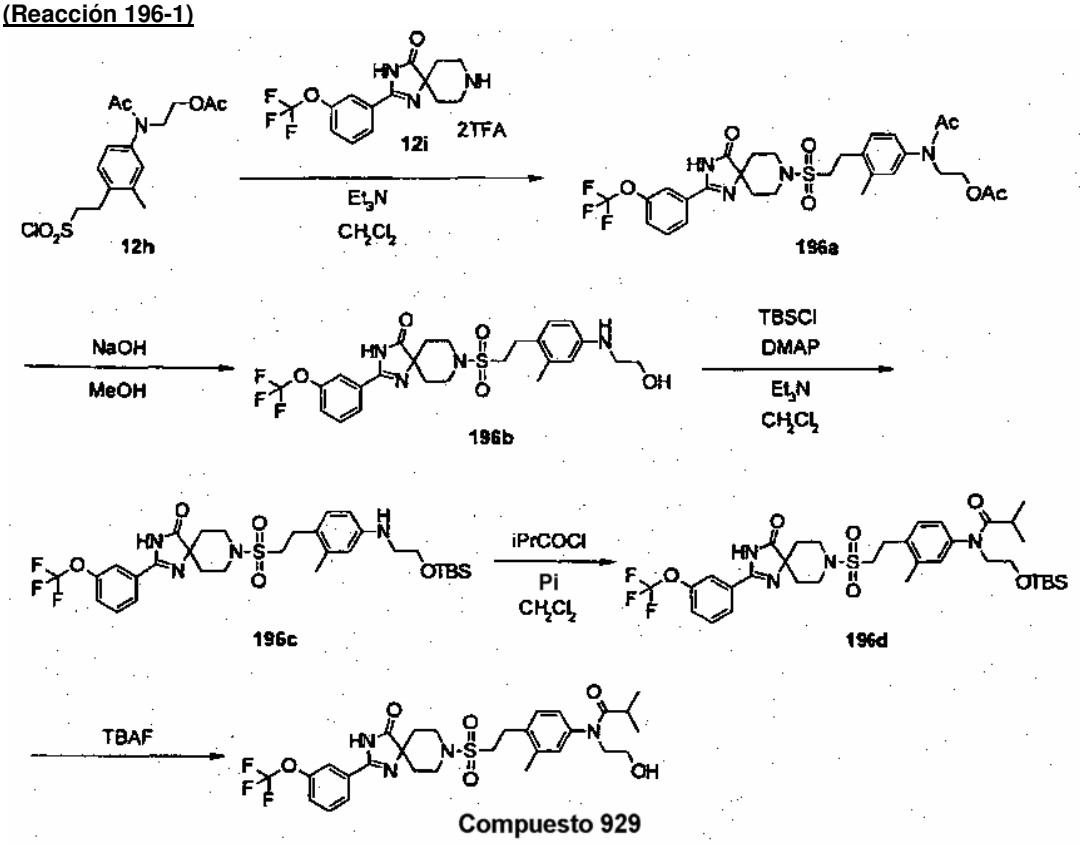


El éster terc-butílico del ácido [3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 643 (M+H)+.

Ejemplo 196

N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-isobutilamida (Compuesto 929)

(Reacción 196-1)



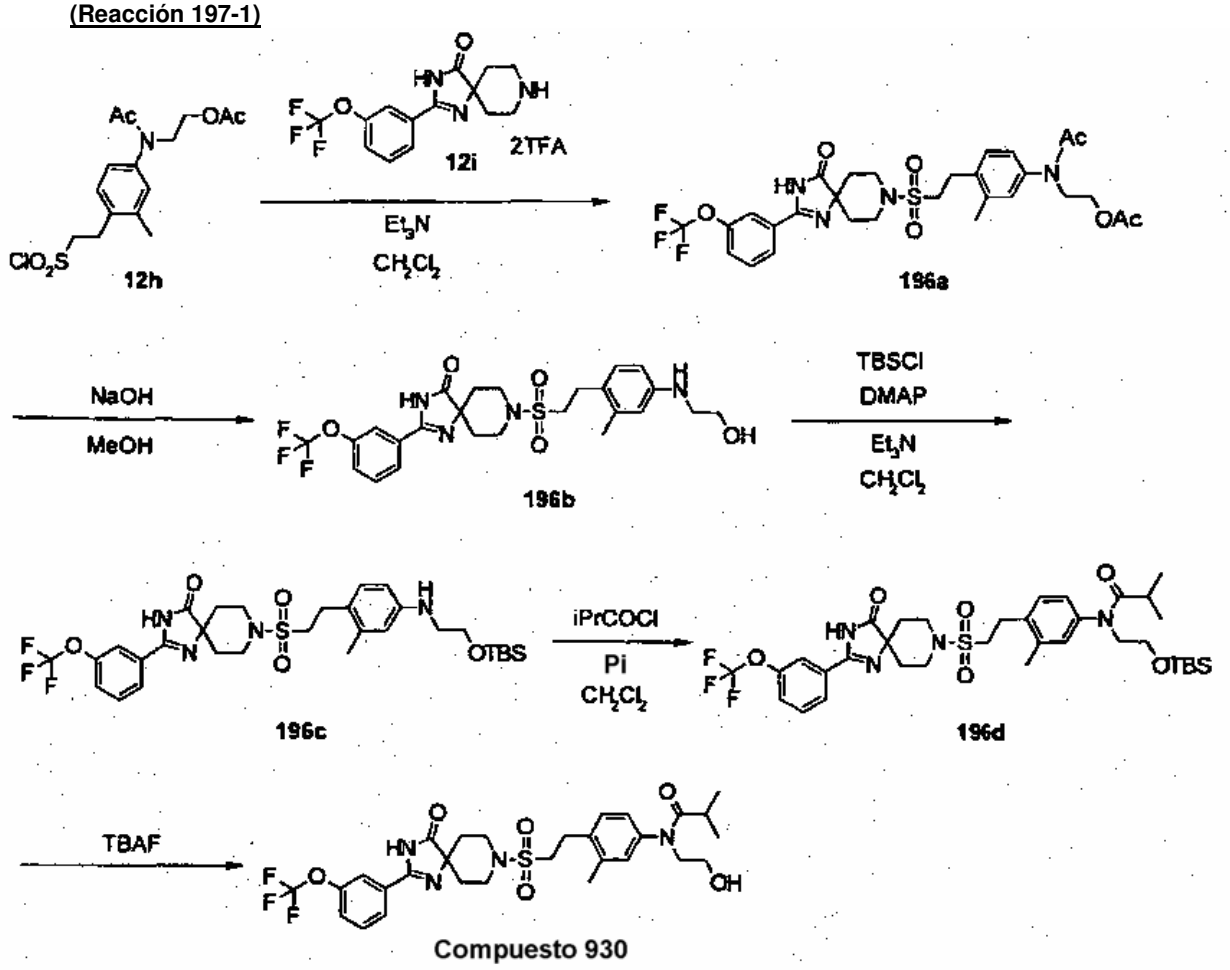
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-isobutilamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, Reacción 96-16, Reacción 157-2, Reacción 105-2 y Reacción 39-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 625 (M+H)+.

Ejemplo 197

2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 930)

(Reacción 197-1)

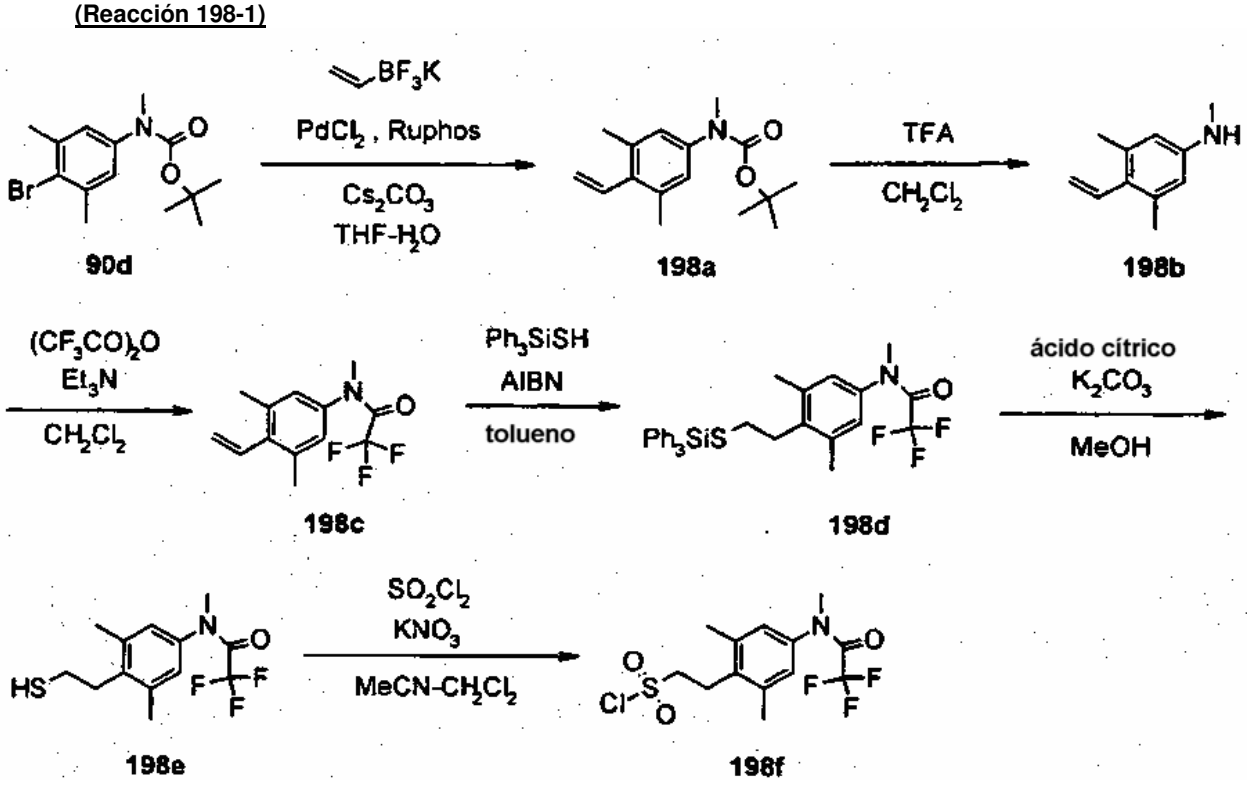


2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 105-2, Reacción 39-2 y Reacción 12-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+.

Ejemplo 198

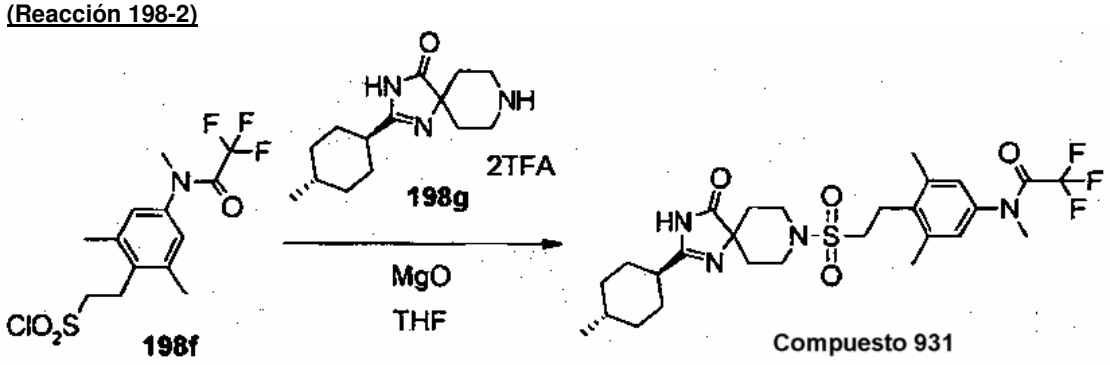
N-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (Compuesto 931)

(Reacción 198-1)



Cloruro de 2-{2,6-Dimetil-4-[metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-fenil}-etanosulfonilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 4-1, Reacción 19-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 358 (M+H)+.

(Reacción 198-2)

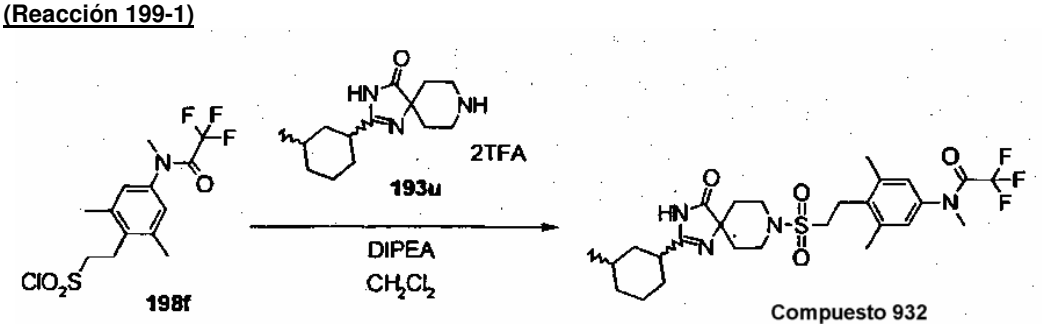


N-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 190-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 571 (M+H)+.

Ejemplo 199

N-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (Compuesto 932)

(Reacción 199-1)

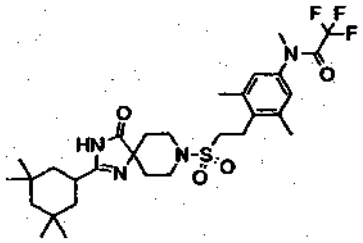


N-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 571 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 199-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 933)

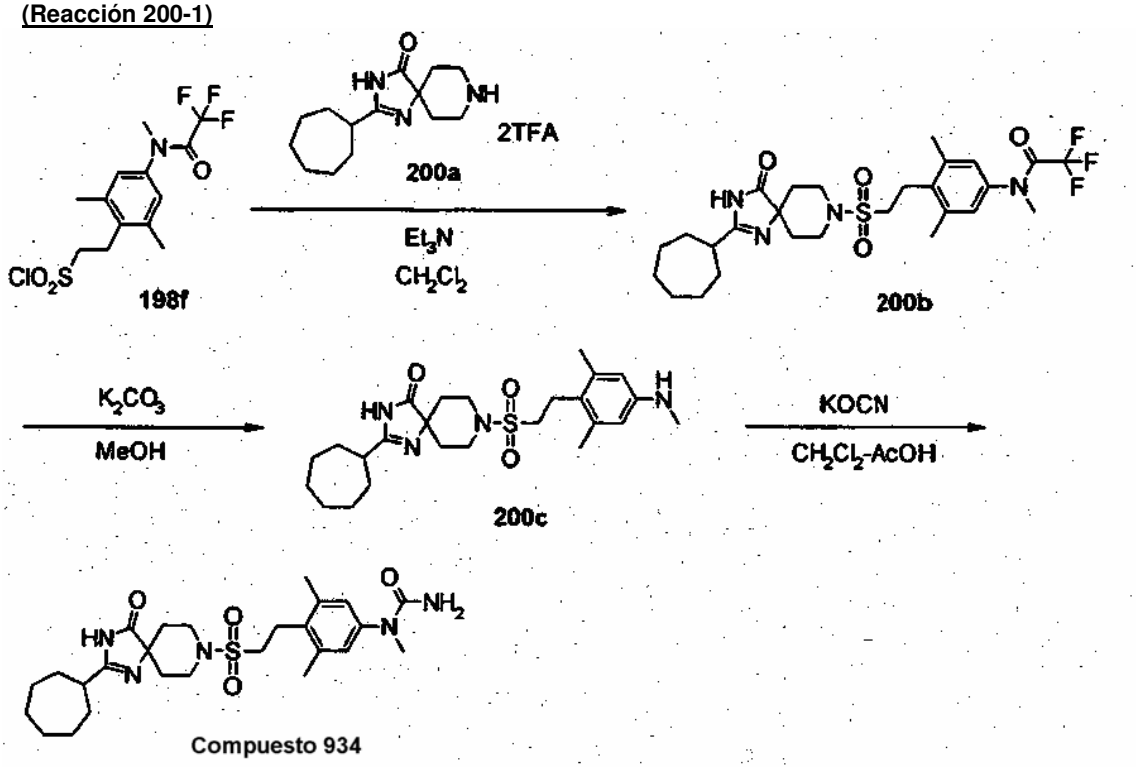
[Tabla 129]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
933		LCMS-C-1	3,13	613 (M+H)+

Ejemplo 200

1-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 934)

(Reacción 200-1)

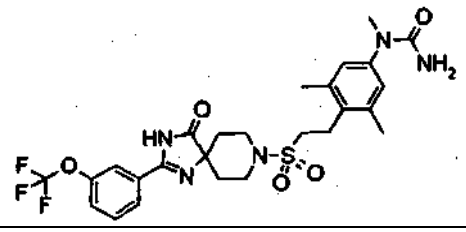
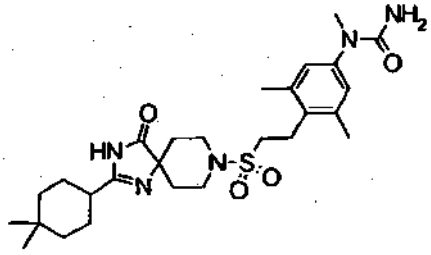


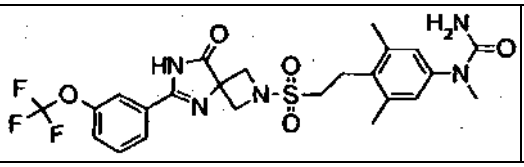
1-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, la Reacción 12-5 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 518 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 200-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 935, 938 y 941)

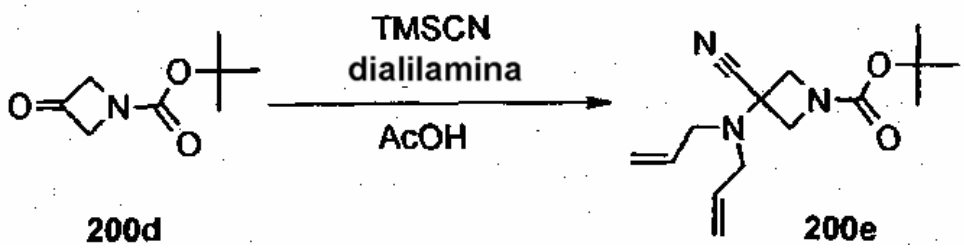
[Tabla 130]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
935		LCMS-A-1	2,35	582 (M+H)+
938		LCMS-C-1	2,70	532 (M+H)+

941		LCMS-F-1	0,93	554 (M+H)+

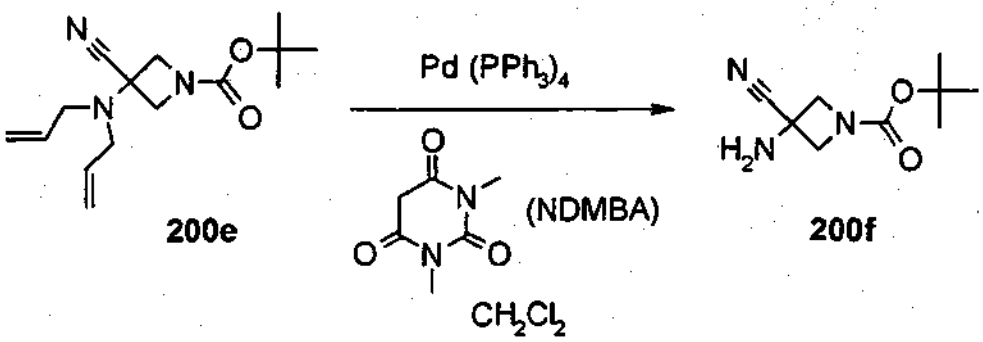
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 941 (ditrifluoroacetato de 6-(3-trifluorometoxi-fenil)-2,5,7-triaza-espiro[3,4]oct-5-en-8-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 200-2)



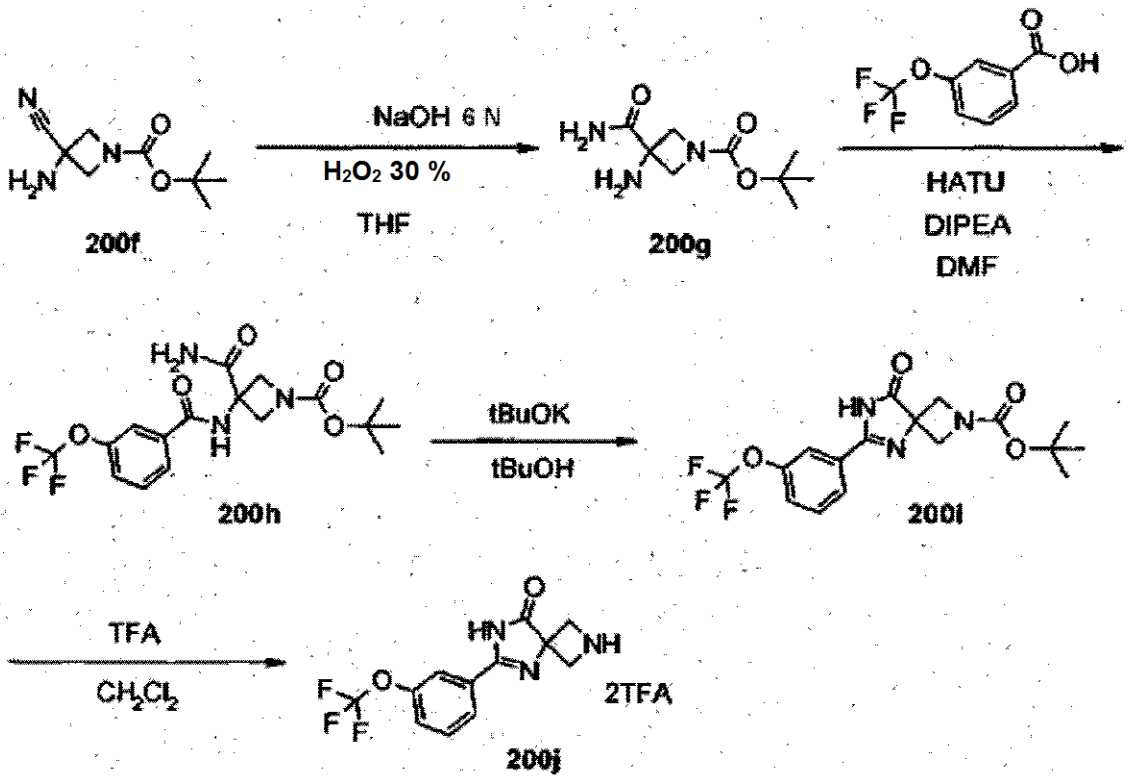
Dialilamina (0,31 ml, 2,5 mmol) y trimetilsililnitrilo (0,155 ml, 1,25 mmol) se añadieron a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-azetidina-1-carboxílico (171 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (1,7 ml, 30 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante cuatro horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (11,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 3-ciano-3-dialilamino-azetidina-1-carboxílico (212 mg, 76 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (9H, s), 3,10 (4H, d, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 5,82 (1H, m).

(Reacción 200-3)



Una disolución del éster terc-butílico del ácido 3-ciano-3-dialilamino-azetidina-1-carboxílico (143,5 mg, 0,5174 mmol), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (242,5 mg, 1,553 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,3 mg, 0,0262 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se agitó a 40 °C durante cinco horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (11,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 3-amino-3-ciano-azetidina-1-carboxílico (98 mg, 96 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 2,03 (2H, br), 3,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,34 (2H, d, J = 8,8 Hz).

(Reacción 200-4)

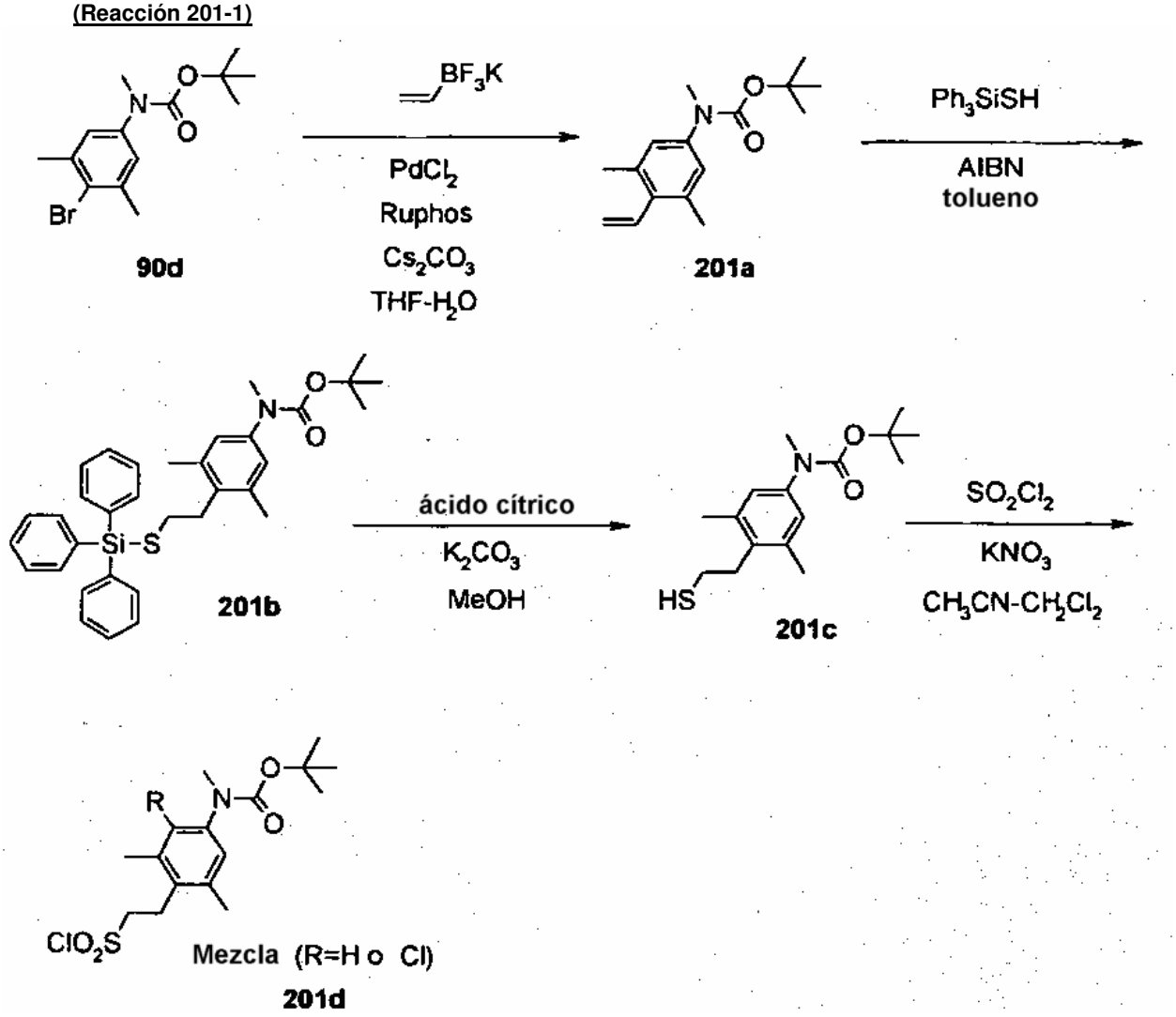


Ditrifluoroacetato de 6-(3-trifluorometoxi-fenil)-2,5,7-triaza-espiro[3,4]oct-5-en-8-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-11, Reacción 10-14, Reacción 10-12 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,31 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,40 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, s).

Ejemplo 201

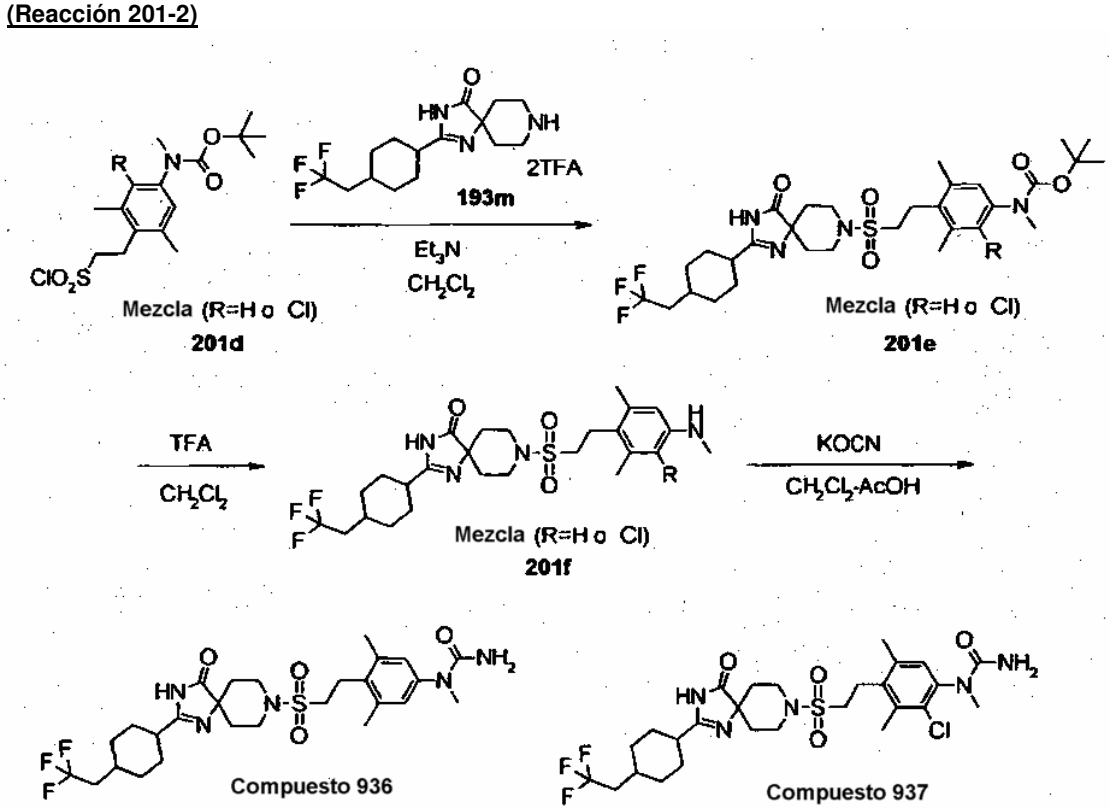
1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 936) y 1-[2-cloro-3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroe-thil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil) -fenil]-1-metil-urea (Compuesto 937)

(Reacción 201-1)



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [4-(2-clorosulfonil-etil)-3,5-dimetil-fenil]-metil-carbámico y éster terc-butílico del ácido [2-cloro-4-(2-clorosulfonil-etil)-3,5-dimetil-fenil]-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2 (usando RuPhos como ligando), Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
(R=H : R=Cl = 0,6 : 0,4)
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,54 (9H, m), 2,32-2,47 (6H, m), 3,08-3,25 (3H, m), 3,29-3,44 (2H, m), 3,60-3,74 (2H, m), 6,96 (1,6H, m).

(Reacción 201-2)

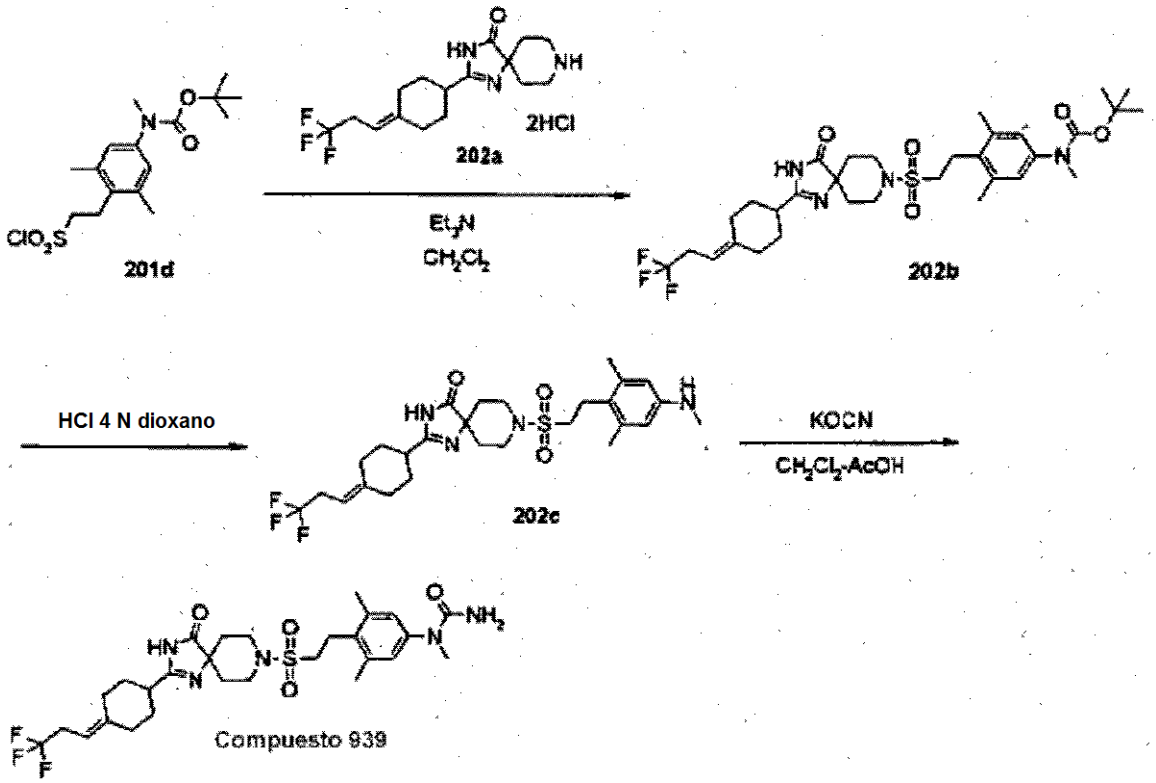


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea
MS (ESI) m/z = 586 (M+H)+
y
1-[2-cloro-3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea
MS (ESI) m/z = 620 (M+H)+
se obtuvieron según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, la Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando el material de partida obtenido anteriormente y los reactivos adecuados.

Ejemplo 202

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propilidene)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 939)

(Reacción 202-1)

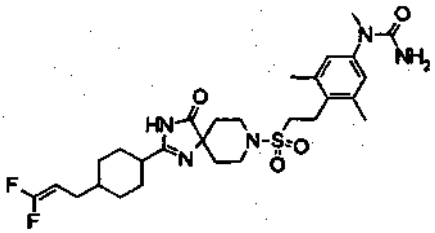


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propilidene)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4, la Reacción 5-3 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 202-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

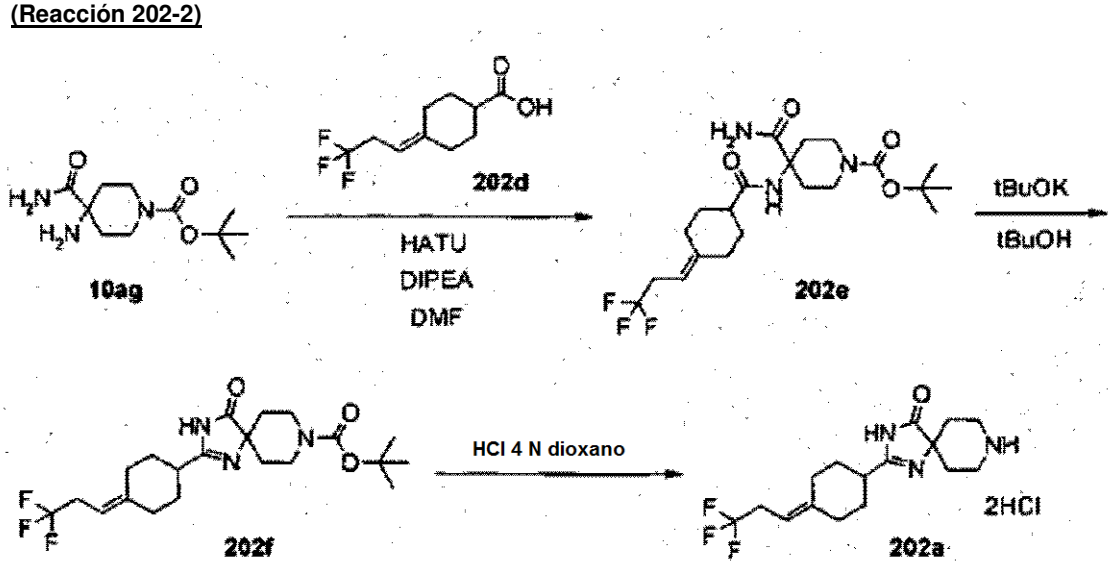
(Compuesto 940)

[Tabla 131]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
940		LCMS-B-1	1,91	580 (M+H)+

El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 939 (diclorhidrato 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propilidene)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona) se sintetizó de la siguiente forma.

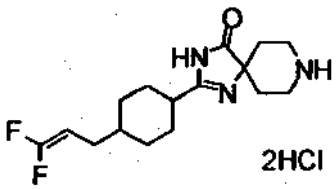
(Reacción 202-2)



Diclorhidrato de 2-[4-(3,3,3-Trifluoro-propilidene)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12 y Reacción 5-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 330 (M+H)+.

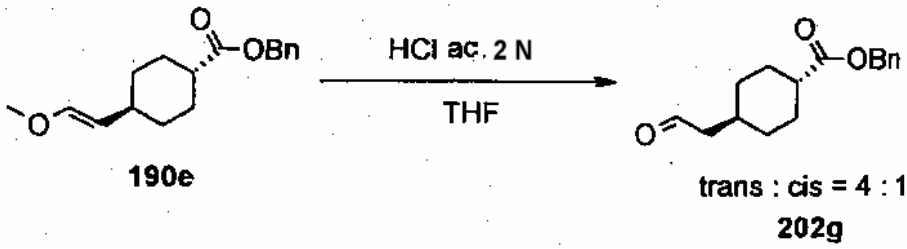
El reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 940 y que se muestra a continuación se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12 y la Reacción 5-3 usando los reactivos adecuados y el Compuesto 10ag como material de partida.

[Tabla 132]

Compuesto diana	Reactivo de espiroamina	Reactivos de espiroamina MS(m/z)
940		312 (M+H)+

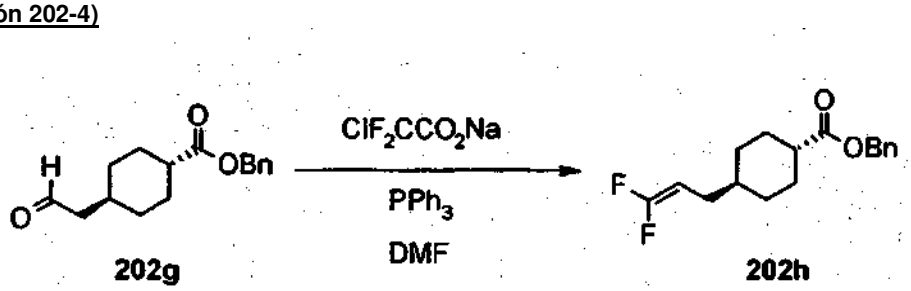
(Reacción 202-3)

El derivado de ácido carboxílico necesario para la síntesis del reactivo de espiroamina utilizado en la síntesis del Compuesto 940 (ácido (4-(3,3-difluoro-alil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el método que se muestra a continuación.



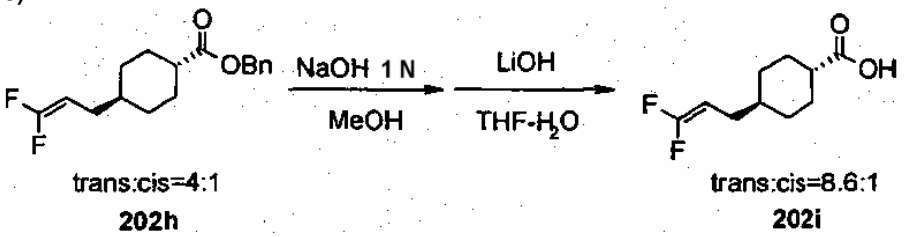
El éster bencílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-ciclohexanocarboxílico (trans:cis = 4:1) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (1,6H, m), 1,30 (0,4H, m), 1,51 (1,6H, m), 1,62 (0,8H, m), 1,84 (1,6H, m), 1,89 (0,8H, m), 2,10 (2,2H, m), 2,32 (2,8H, m), 2,60 (0,2H, m), 5,11 (1,6H, s), 5,13 (0,4H, s), 7,35 (5H, m), 9,75 (0,2H, t, J = 2,0 Hz), 9,76 (0,8H, t, J = 2,0 Hz).

(Reacción 202-4)



Una disolución de éster bencílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-ciclohexanocarboxílico (trans:cis = 4:1) (21,4 mg, 0,082 mmol) en dimetilformamida (0,3 ml) se añadió a una disolución de clorodifluoroacetato de sodio (34,1 mg, 0,224 mmol) y trifenilfosfina (59,9 mg, 0,228 mmol) en dimetilformamida (0,41 ml) a 90 a 95 °C durante cinco minutos, y la mezcla se agitó a 130 °C durante cuatro horas. El clorodifluoroacetato de sodio (34,0 mg, 0,22 mmol) se añadió a continuación a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó adicionalmente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter, y la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexanocarboxílico (trans:cis = 4:1) (14,1 m, 58 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (1,6H, m), 1,26 (0,4H, m), 1,44 (1,6H, m), 1,55 (0,8H, m), 1,81 (1,6H, m), 1,87 (2,2H, m), 2,20 (2 H, m), 2,28 (0,8H, m), 2,60 (0,2H, m), 4,09 (0,2H, dtd, J = 25,4, 8,3, 2,9 Hz), 4,12 (0,8H, dtd, J = 25,4, 7,8, 2,9 Hz), 5,11 (1,6H, s), 5,13 (0,4H, s), 7,34 (5H, m).

(Reacción 202-5)

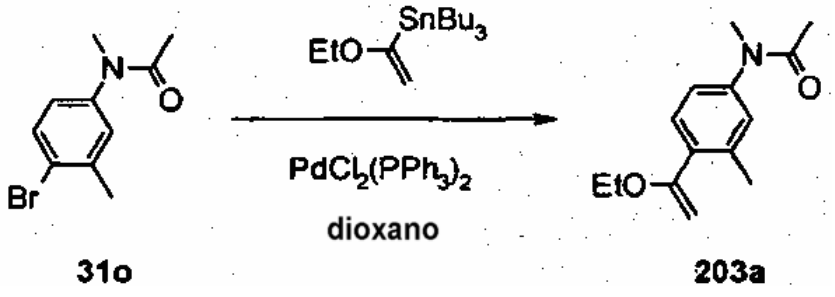


Una disolución acuosa de NaOH 1 N (0,084 ml, 0,084 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexanocarboxílico (trans:cis = 4:1) (14,1 mg, 0,0478 mmol) en metanol (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y a continuación se ajustó a pH 6 con una disolución acuosa de HCl 1 N y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (0,2 ml)-H_2O (0,2 ml), y $LiOH.H_2O$ (7,7 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y a continuación se ajustó a pH 3 con una disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para dar el ácido 4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexanocarboxílico (8,3 g, 86 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,97 (1,8H, m), 1,27 (0,4H, m), 1,43 (1,8H, m), 1,58 (1H, m), 1,82 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,25 (0,9H, m), 2,61 (0,1H, m), 4,13 (1H, dtd, J = 25,4, 7,8, 2,9 Hz).

Ejemplo 203

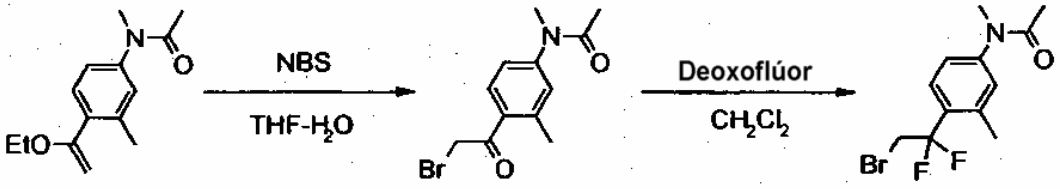
N-(4-{(E)-1-Fluoro-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-metil-acetamida (Compuesto 942)

(Reacción 203-1)



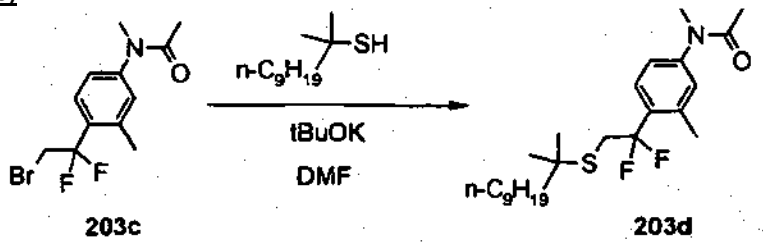
Tributil(1-etoxivinil)estaño (1,07 mmol, 3,18 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(N) (101 mg, 0,145 mmol) se añadieron a una disolución de N-(4-bromo-3-metilfenil)-N-metilacetamida (700 mg, 2,89 mmol) in 1,4-dioxano (7 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 90 °C durante 12 horas en corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se filtró a través de celite. La disolución se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar N-[4-(1-etoxi-vinil)-3-metil-fenil]-N-metil-acetamida (440 mg, 65 %).
MS (ESI) m/z = 234 (M+H)+.

(Reacción 203-2)



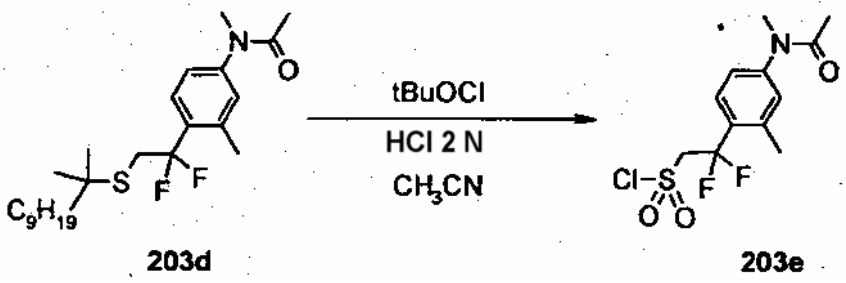
N-[4-(2-Bromo-1,1-difluoroetil)-3-metilfenil]-N-metilacetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 127-4 y la Reacción 191-11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 306, 308 (M+H)+.

(Reacción 203-3)



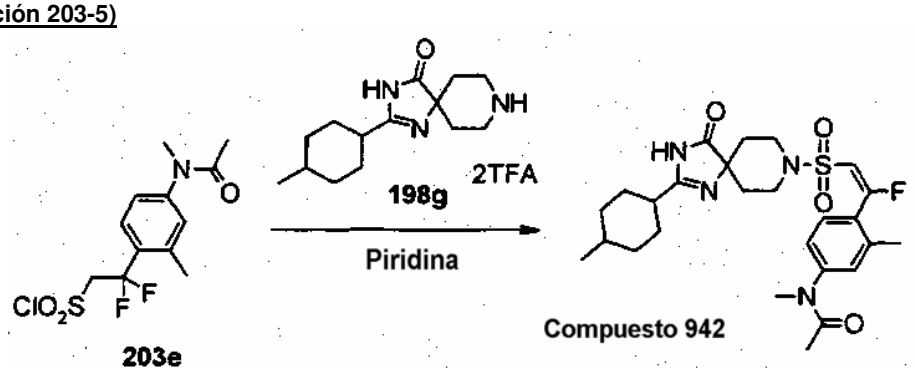
t-Dodecanotiol (0,227 ml, 0,96 mmol) se añadió a una disolución de t-butóxido de potasio (108 mg, 0,96 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una disolución de N-[4-(2-bromo-1,1-difluoroetil)-3-metillfenil]-N-metilacetamida (245 mg, 0,800 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a la mezcla, que se agitó a continuación a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar N-{4-[2-(1,1-dimetildecilsulfanil)-1,1-difluoro-etil]-3-metilfenil}-N-metilacetamida (287 mg, 84 %).
MS (ESI) m/z = 428 (M+H)+.

(Reacción 203-4)



Se añadió HCl 2 N (0,5 ml) a una disolución de N-{4-[2-(1,1-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[-1,1]dec-1-eno-8-fenil}-N-metilacetamida (102 mg, 0,239 mmol) en MeCN (1 ml) a 0 °C. Tras agitación durante cinco minutos, hipoclorito de t-butilo (0,135 ml, 1,20 mmol) se añadió en pequeñas porciones a -10 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, y a continuación se añadió una disolución saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida después para dar una mezcla que contenía cloruro de 2-[4-(acetilmetilamino)-2-metilfenil]-2,2-difluoroetanosulfonilo (121 mg).
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (1H, s), 7,62 (1H, m), 7,30 (1H, m), 4,47-4,57 (2H, m), 3,18 (3H, s), 2,49-2,53 (3H, m), 1,80 y 1,82 (3H, s).

(Reacción 203-5)

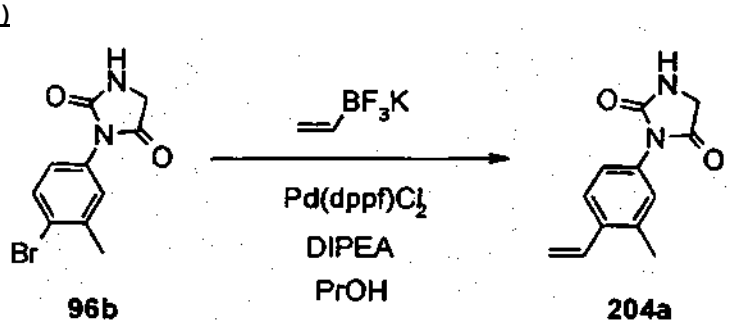


N-(4-{(E)-1-Fluoro-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 6-1 usando los reactivos adecuados y el material de partida obtenido anteriormente.
MS (ESI) m/z = 519 (M+H)+.

Ejemplo 204

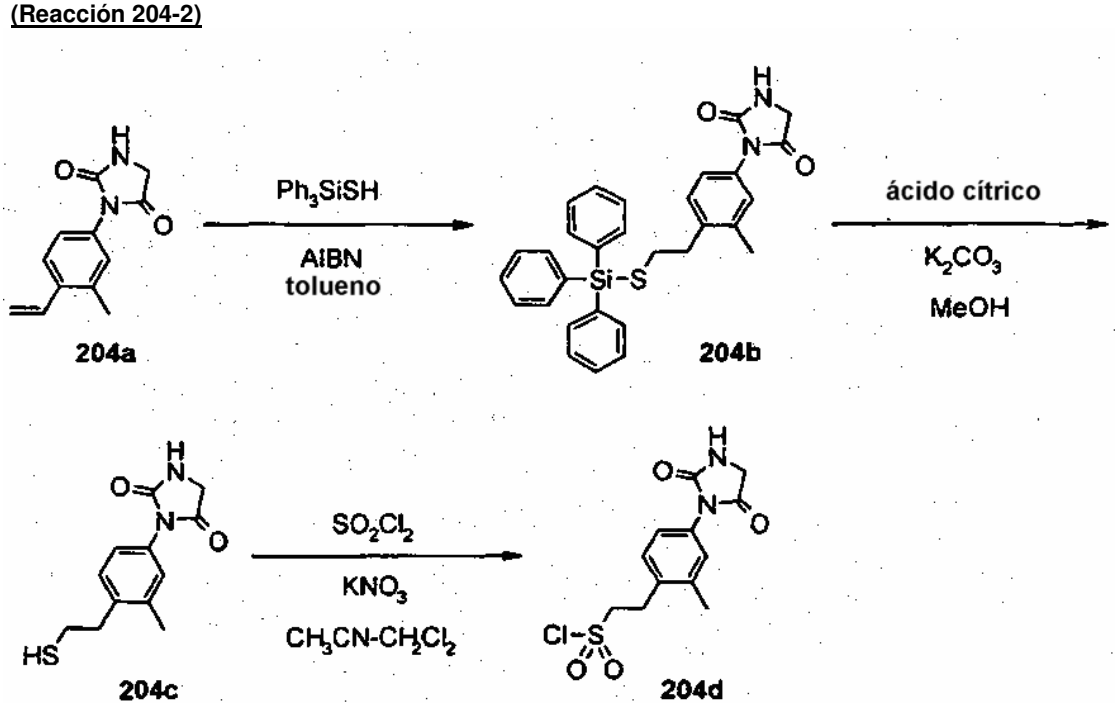
3-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imid azolidina-2,4-diona (Compuesto 943)

(Reacción 204-1)



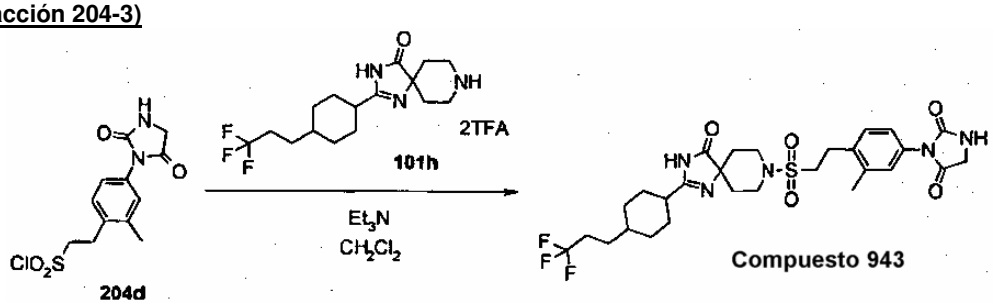
Viniltrifluoroborato de potasio (356 mg, 242 µmol), etildiisopropilamina (48 µl, 279 µmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (15,1 mg, 18,6 µmol) se añadieron a una disolución de 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona (50 mg, 186 µmol) in n-PrOH (372 µl) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 horas, y la disolución de reacción se enfrió después. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 3-(3-metil-4-vinil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona como una forma de color pardo(33 mg, 82 %).
MS (ESI) m/z = 217 (M+H)+.

(Reacción 204-2)



El cloruro de 2-[4-(2,5-Dioxo-imidazolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonilo se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 317, 319 (M+H)+.

(Reacción 204-3)

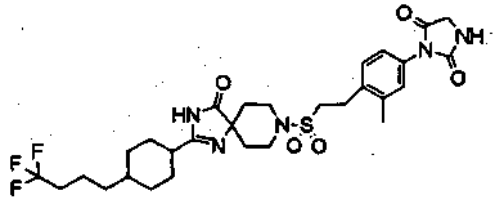


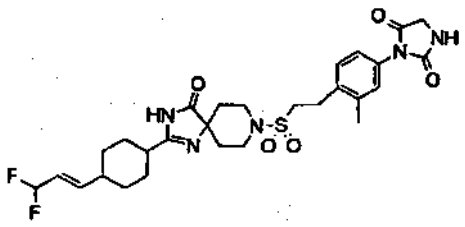
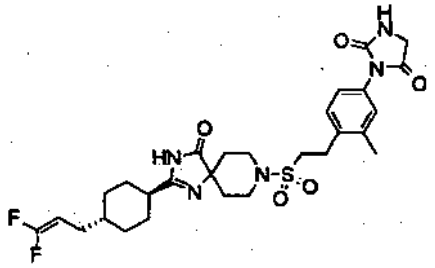
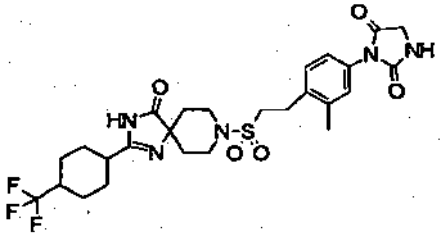
3-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos adecuados y el material de partida obtenido anteriormente.
MS (ESI) m/z = 612 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 204-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 944 a 947)

[Tabla 133]

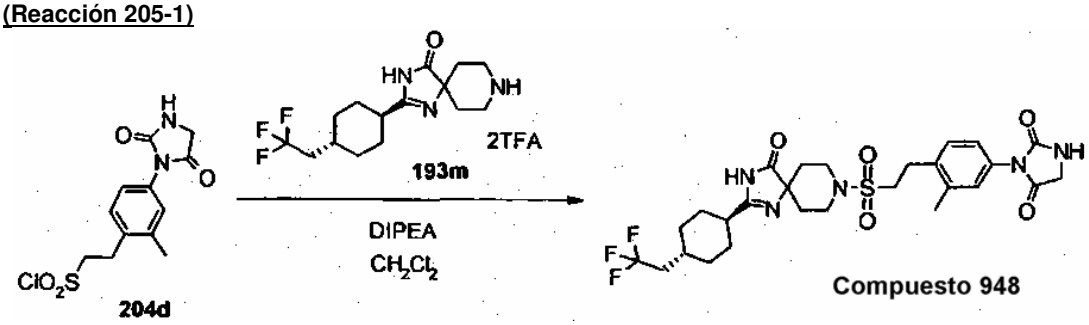
Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
944		LCMS-F-1	0,95	626 (M+H)+

945		LCMS-F-1	0,85	592 (M+H)+
946		LCMS-B-1	1,85	592 (M+H)+
947		LCMS-F-1	0,84	584 (M+H)+

Ejemplo 205

3-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 948)

(Reacción 205-1)

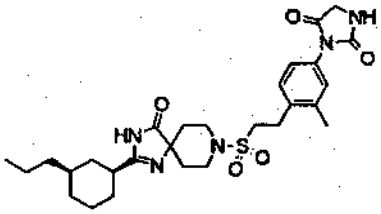
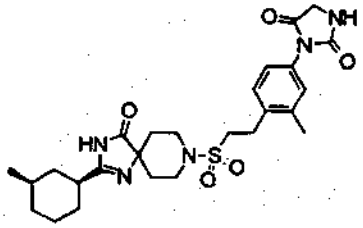
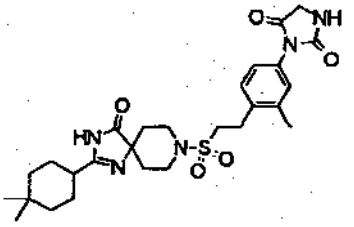
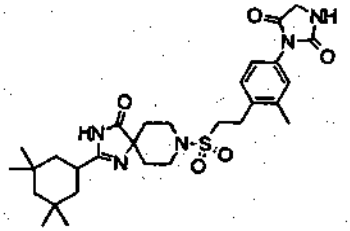


3-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 205-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 949 a 952)

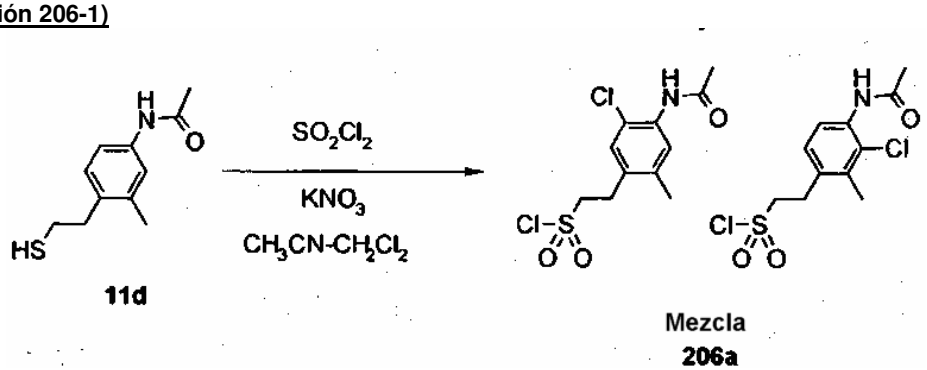
[Tabla 134]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
949		LCMS-A-1	2,16	558 (M+H)+
950		LCMS-C-1	2,35	530 (M+H)+
951		LCMS-C-1	2,52	544 (M+H)+
952		LCMS-C-1	2,73	572 (M+H)+

Ejemplo 206

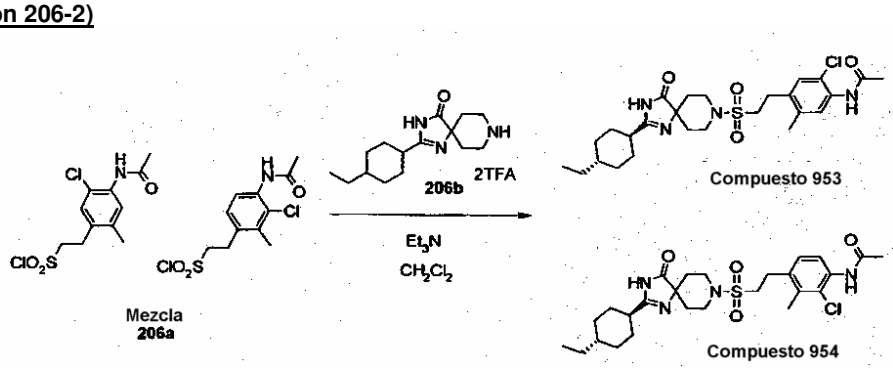
N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-5-metil-fenil)-acetamida (Compuesto 953) y N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida (Compuesto 954)

(Reacción 206-1)



Un reactivo de cloruro de sulfonilo (una mezcla de cloruro de 2-(4-acetylamino-5-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonilo y cloruro de 2-(4-acetylamino-3-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonilo) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 310, 312, 314 (M+H)+.

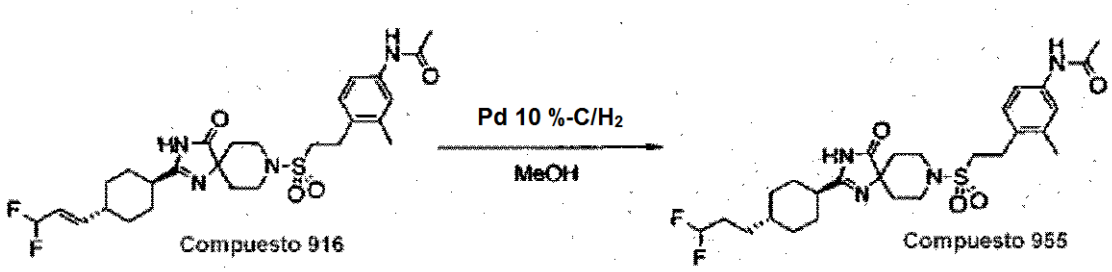
(Reacción 206-2)



N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-5-metil- fenil)-acetamida MS (ESI) m/z = 537 (M+H)+ y N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil]-3-metil-fenil)-acetamida MS (ESI) m/z = 537 (M+H)+ se obtuvieron según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

Ejemplo 207

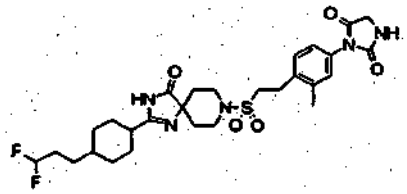
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-Difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 955)



N-[4-(2-{2-[4-(3,3-Difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 955) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 18-2 usando el Compuesto como material de partida.
MS (ESI) m/z = 553 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 207-1 usando un compuesto de partida adecuado.
(Compuesto 956)

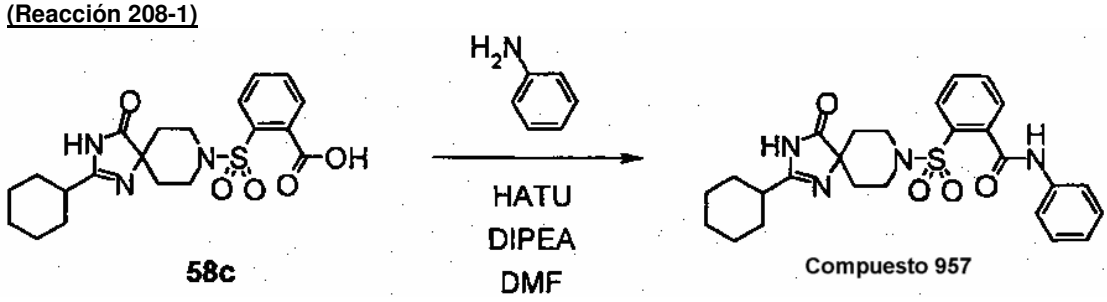
[Tabla 135]

Compuesto materia prima	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
945	956		LCMS-F-1	0,87	594 (M+H)+

Ejemplo 208

2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-N-fenil-benzamida (Compuesto 957)

(Reacción 208-1)

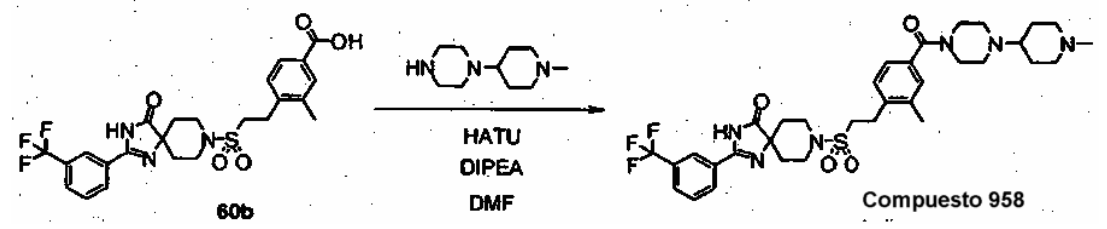


2-(2-Ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-N-fenil-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 495 (M+H)+.

Ejemplo 209

8-(2-{2-Metil-4-[4-(l-metil-piperidin-4-il)-piperazine-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 958)

(Reacción 209-1)

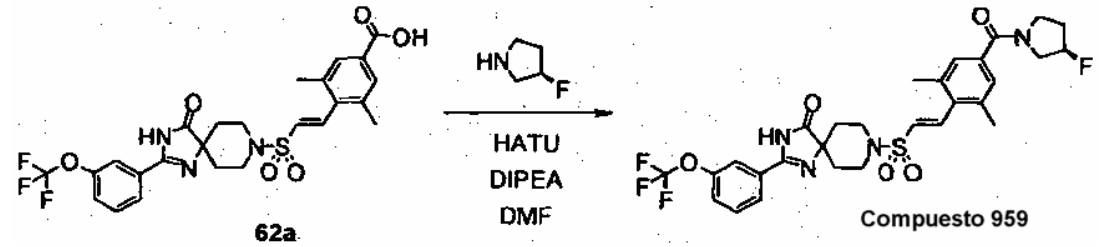


8-(2-{2-Metil-4-[4-(l-metil-piperidin-4-il)-piperazine-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 689 (M+H)+.

Ejemplo 210

8-{(E)-2-[4-((R)-3-Fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 959)

(Reacción 210-1)

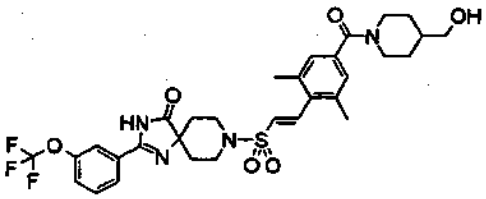
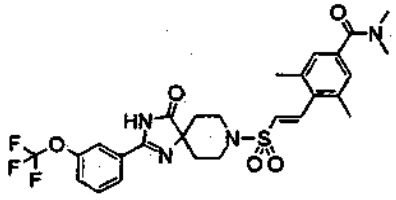
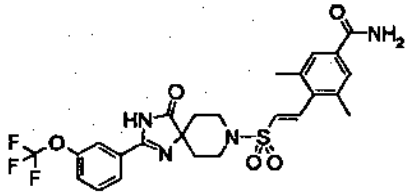


8-{(E)-2-[4-((R)-3-Fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 623 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 210-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 960 a 962)

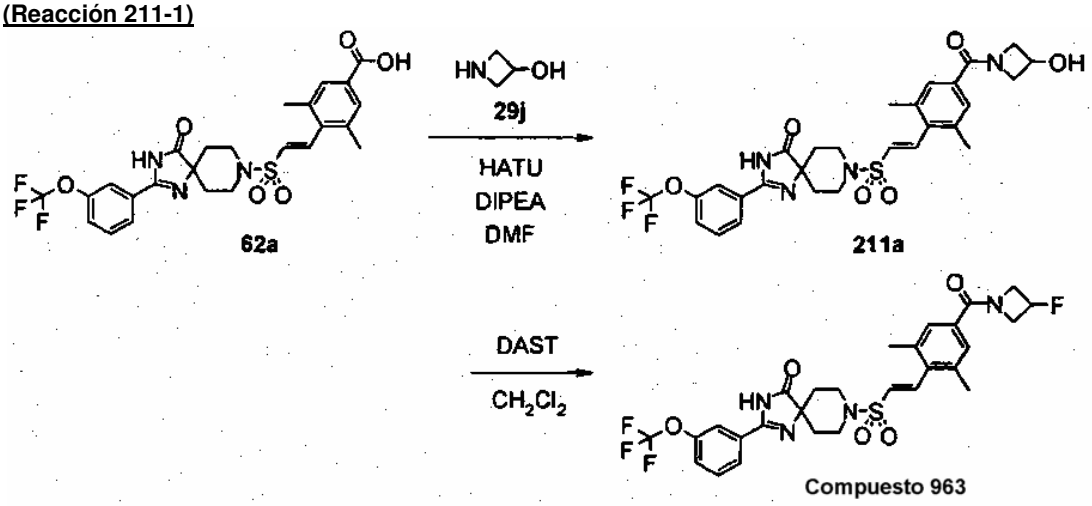
[Tabla 136]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
960		LCMS-B-1	2,15	649 (M+H)+
961		LCMS-C-1	2,72	579 (M+H)+
962		LCMS-C-1	2,62	551 (M+H)+

Ejemplo 211

8-{(E)-2-[4-(3-Fluoro-azetidine-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 963)

(Reacción 211-1)

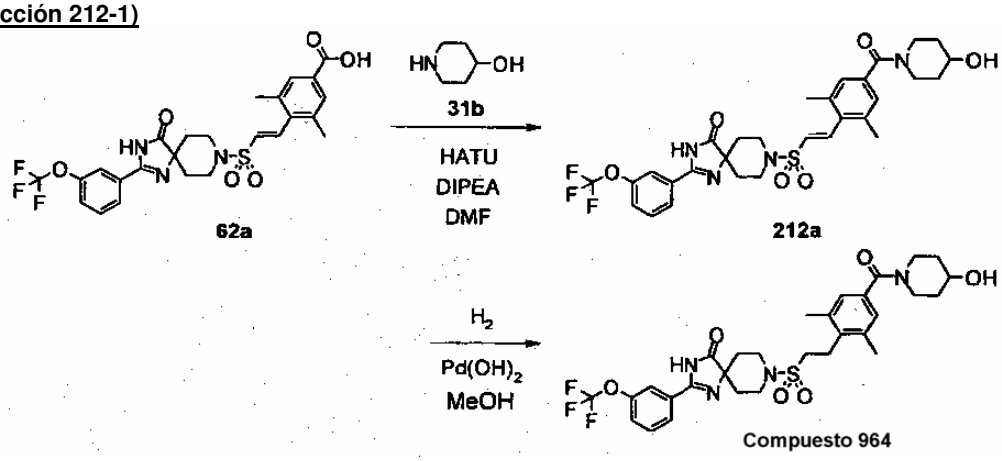


8-{(E)-2-[4-(3-Fluoro-azetidine-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 25-15 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 609 (M+H)+.

Ejemplo 212

8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 964)

(Reacción 212-1)

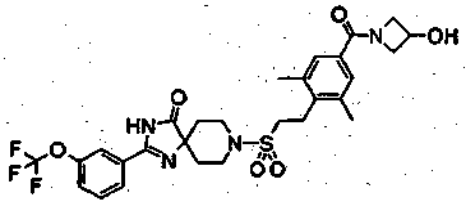
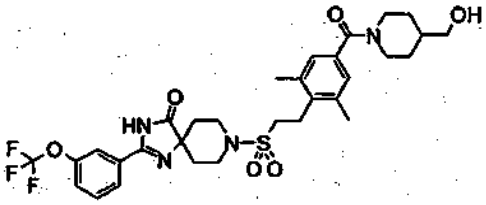


8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 637 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 212-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 965 a 966)

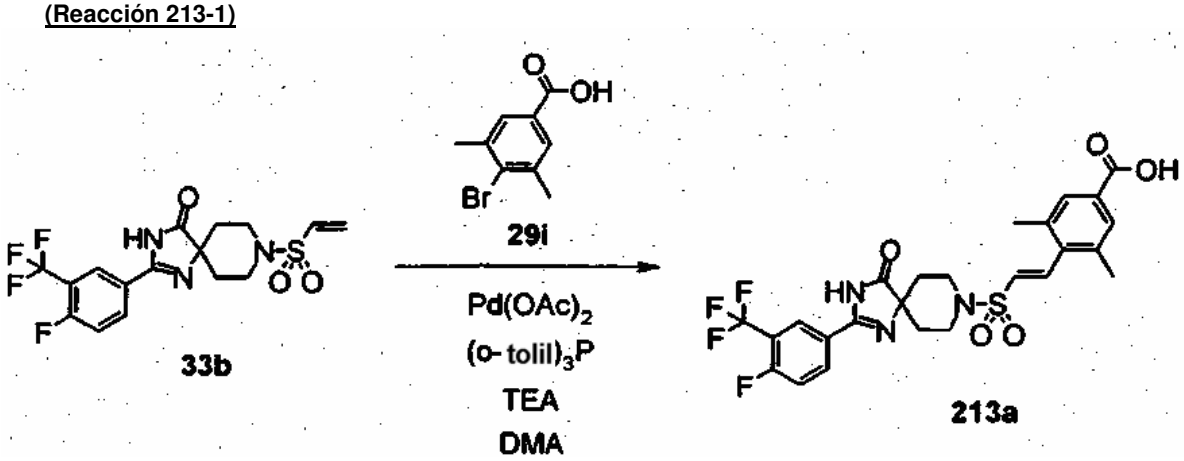
[Tabla 137]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
965		LCMS-F-1	0,91	609 (M+H)+
966		LCMS-F-1	0,94	651 (M+H)+

Ejemplo 213

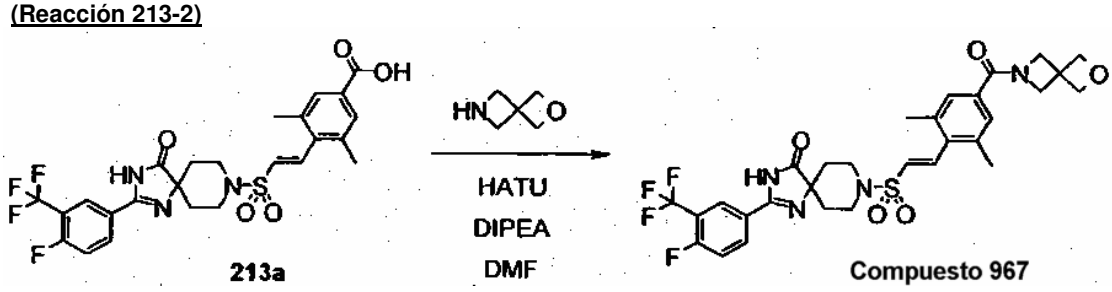
8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptano-6-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 967)

(Reacción 213-1)



El ácido 4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 554 (M+H)+.

(Reacción 213-2)

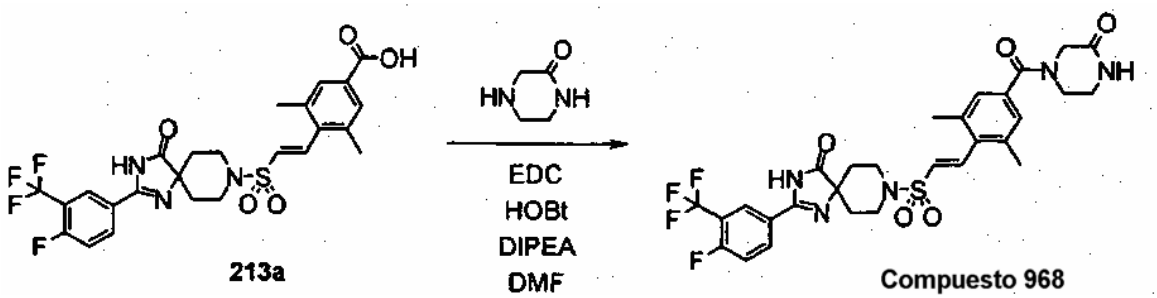


8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptane-6-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-tri-fluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 635 (M+H)+.

Ejemplo 214

8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(3-oxo-piperazine-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 968)

(Reacción 214-i)

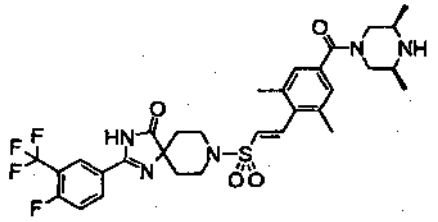
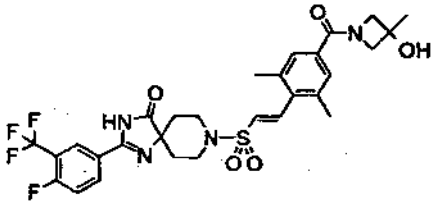
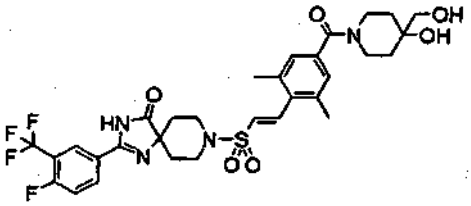
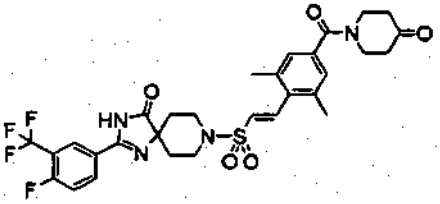


8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(3-oxo-piperazine-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 636 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 214-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 969 a 972)

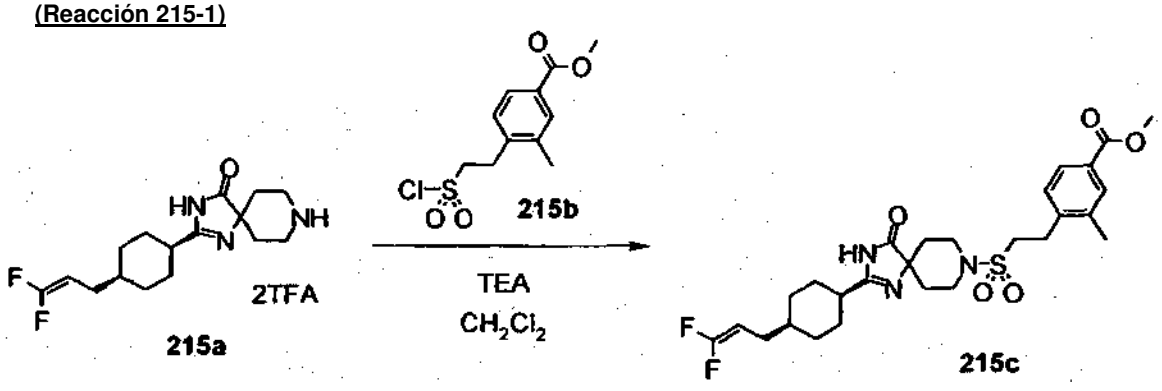
[Tabla 138]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
969		LCMS-C-1	2,67	650 (M+H)+
970		LCMS-C-1	2,67	623 (M+H)+
971		LCMS-C-1	2,55	667 (M+H)+
972		LCMS-G-1	1,10	635 (M+H)+

Ejemplo 215

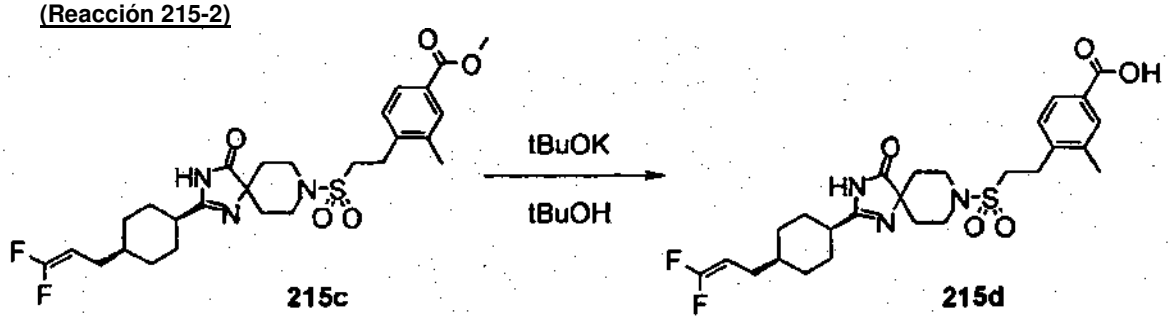
2-[4-(3,3-Difluoro-aNil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 973)

(Reacción 215-1)



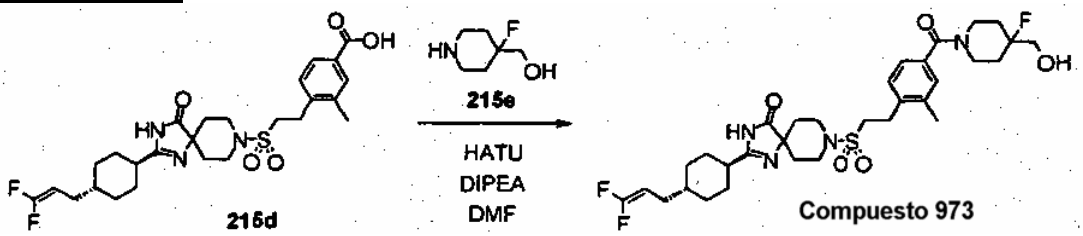
El éster metílico del ácido 4-(2-{2-[4-(3,3-Difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 552 (M+H)+.

(Reacción 215-2)



Se añadió t-butóxido de potasio (15,6 mg) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-alil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-benzoico (25,6 mg, 46,4 µmol) en t-butanol (464 µl) y tetrahidrofurano (464 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con terc-butil metil éter y a continuación se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se secó para dar el ácido 4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-benzoico (27,5 mg, 91 %).
MS (ESI) m/z = 538 (M+H)+.

(Reacción 215-3)

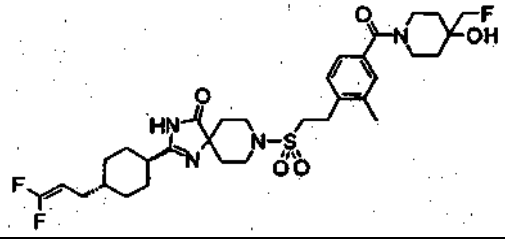


2-[4-(3,3-Difluoro-aNil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 653 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 215-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

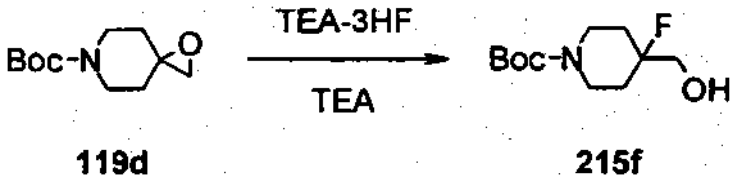
(Compuesto 974)

[Tabla 139]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
974		LCMS-B-1	1,93	653 (M+H)+

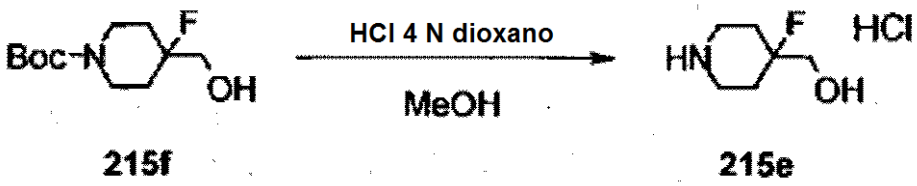
El reactivo de amina usado para el Compuesto 973 (clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-4-il)-metanol) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 215-4)



Éster terc-butílico del ácido 1-oxa-6-aza-spiro[2,5]octane-6-carboxílico (144 mg, 679 µmol), trietilamina (1,10 ml, 6,79 mmol) y trifluorohidrato de trietilamina (2,85 ml, 20,4 mmol) se mezclaron en un tubo de ensayo precintado. Esta mezcla se agitó a 120 °C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con una disolución acuosa de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (24,9 mg, 16 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44-1,64 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,61 (2H, d, J = 20,0 Hz),3,84-3,98 (2H, br-m).

(Reacción 215-5)

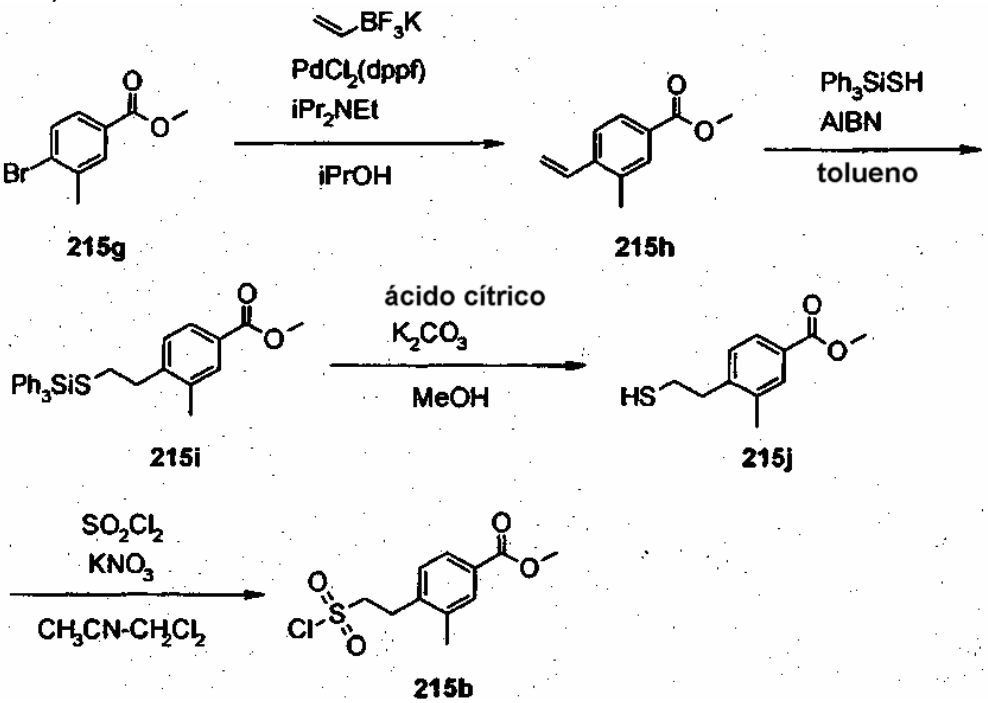


215f **215e**

Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (213 µl) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (24,9 mg, 0,107 µmol) en MeOH (213 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-4-il)-metanol como una forma de color marrón (19,6 mg).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,80-2,08 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,63 (2H, d, J = 19,6 Hz).

El reactivo cloruro de sulfonilo utilizado para el Compuesto 973 (éster metílico del ácido 4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-benzoico se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 215-6)



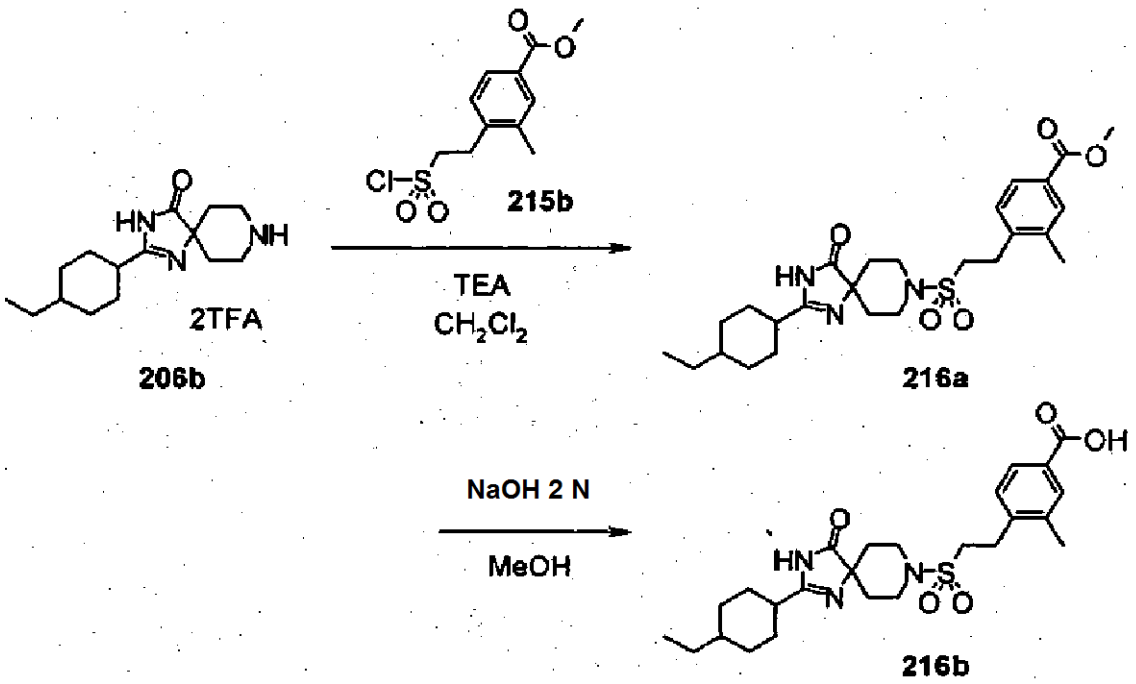
215g **215h** **215i** **215j** **215b**

El éster metílico del ácido 4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-2, Reacción 10-3, Reacción 10-4 y Reacción 10-5 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 299 (M+Na)+.

Ejemplo 216

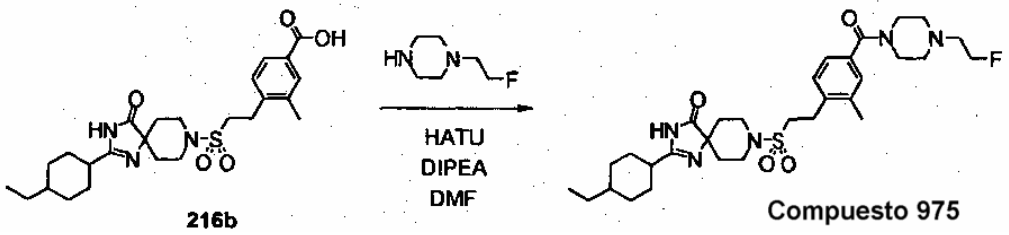
2-(4-etil-ciclohexil)-8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazine-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 975)

(Reacción 216-1)



El ácido 4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 490 (M+H)+.

(Reacción 216-2)

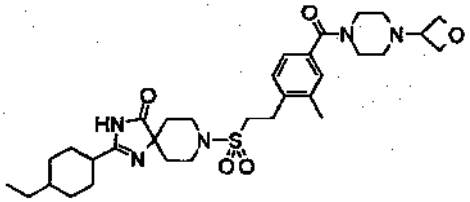


2-(4-etil-ciclohexil)-8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 604 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 216-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

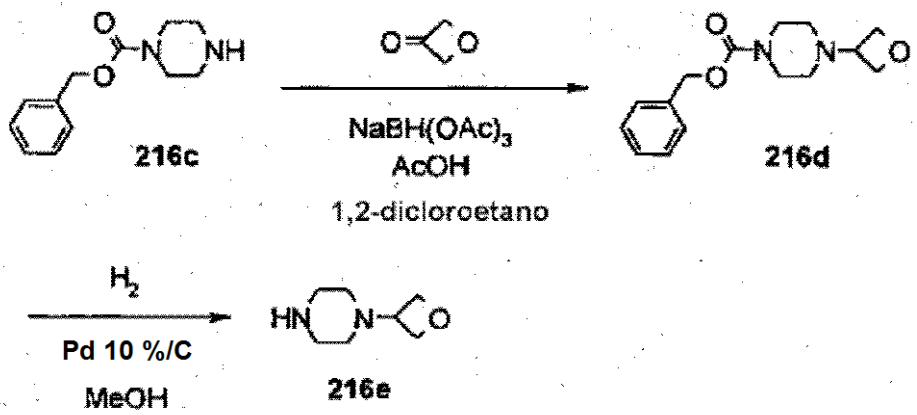
(Compuesto 976)

[Tabla 140]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
976		LCMS-A-1	1,81	614 (M+H)+

El reactivo de amina usado para el Compuesto 976 (l-oxetan-3-il-piperazina) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 216-3)

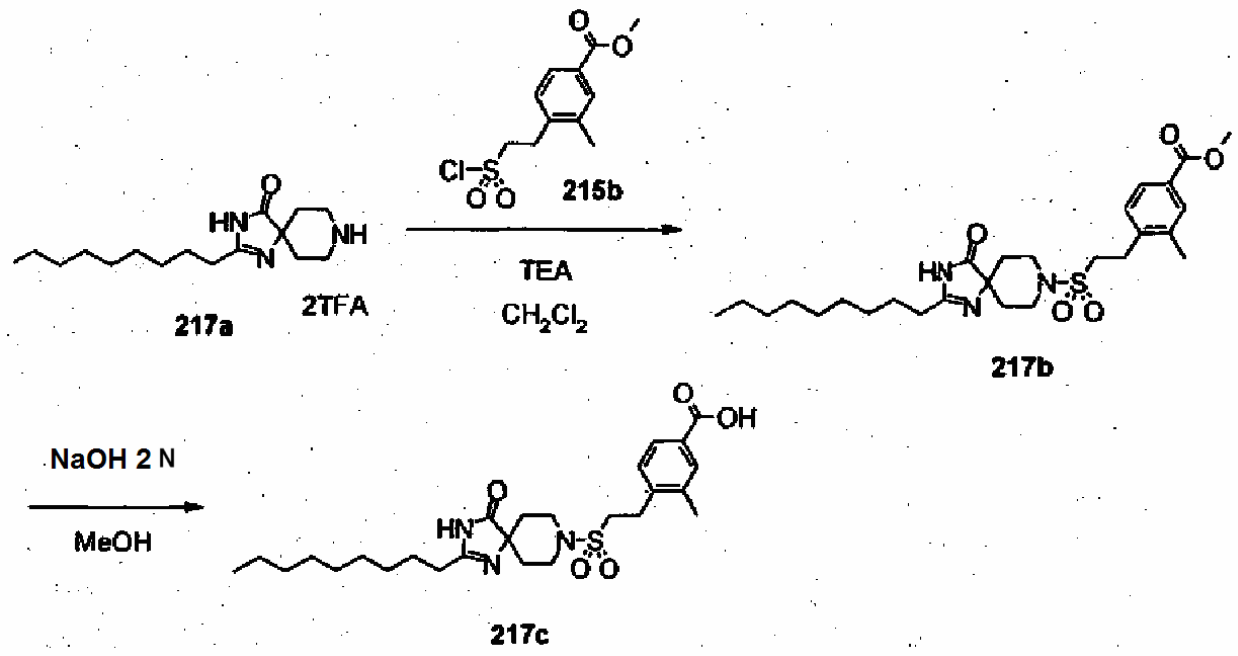


1-Oxetan-3-il-piperazina se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 41-1 y la Reacción 18-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,27 (4H, br s), 2,89-2,91 (4H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 4,58-4,65 (4H, m).

Ejemplo 217

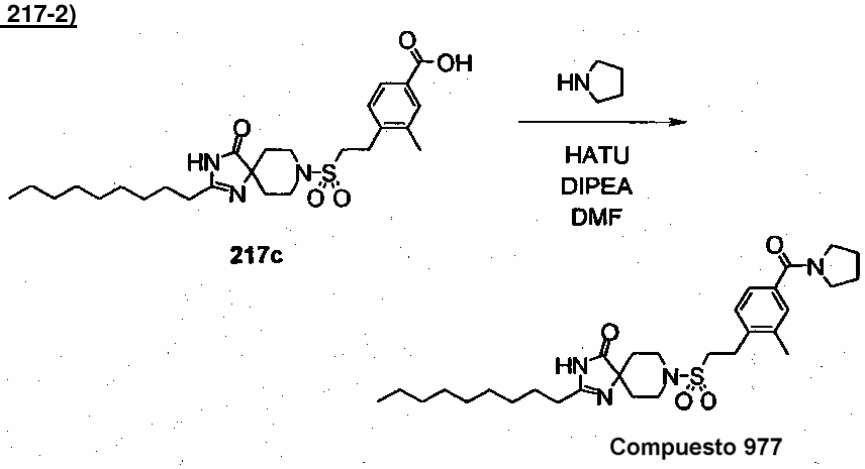
8-{2-[2-Metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 977)

(Reacción 217-1)



El ácido 3-Metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 506 (M+H)+.

(Reacción 217-2)

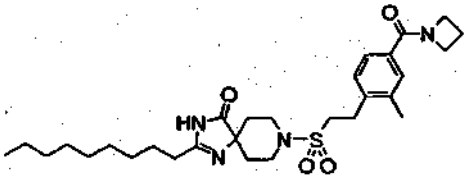
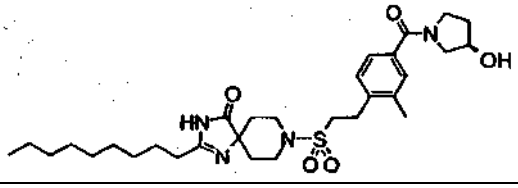


8-{2-[2-Metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 559 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 217-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 978 a 979)

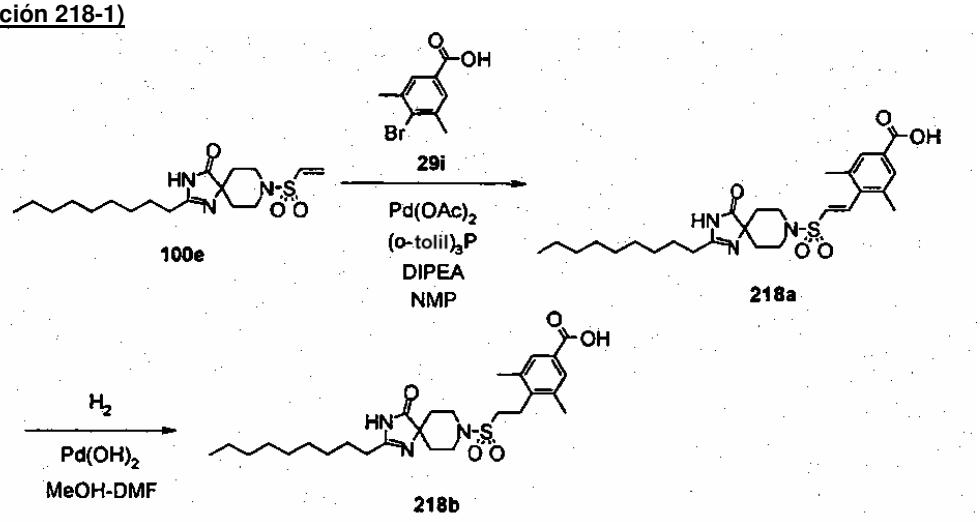
[Tabla 141]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
978		LCMS-A-1	2,47	545 (M+H)+
979		LCMS-A-1	2,29	575 (M+H)+

Ejemplo 218

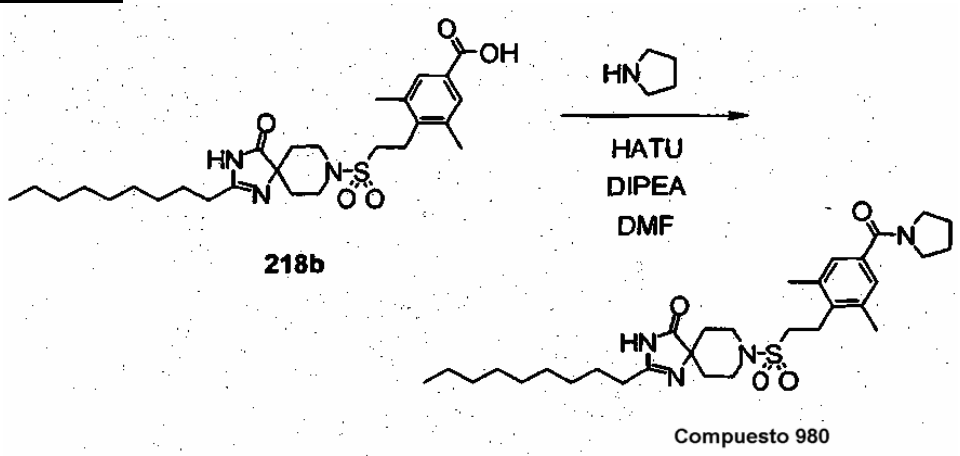
8-{2-[2,6-Dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 980)

(Reacción 218-1)



El ácido 3,5-Dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 y la Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 520 (M+H)+.

(Reacción 218-2)

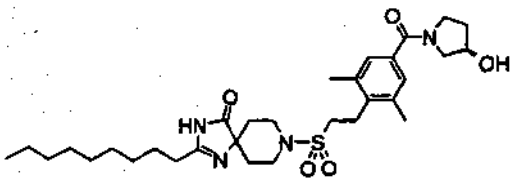


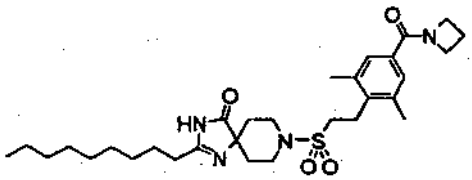
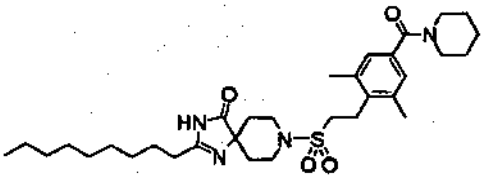
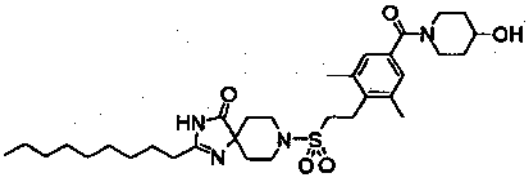
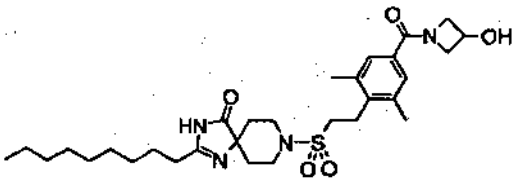
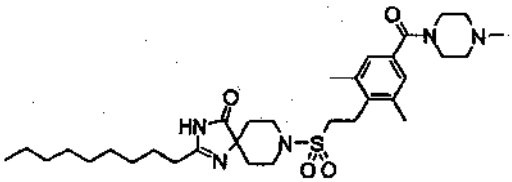
8-{2-[2,6-Dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 573 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 218-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 981 a 986)

[Tabla 142]

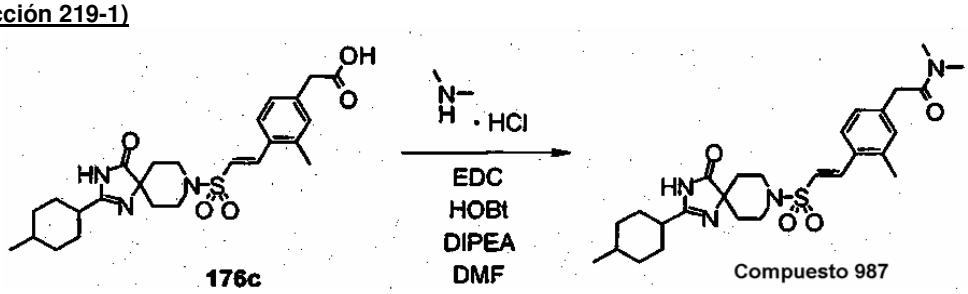
Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
981		LCMS-F-1	1,03	589 (M+H)+

982		LCMS-F-1	1,09	559 (M+H)+
983		LCMS-F-1	1,13	587 (M+H)+
984		LCMS-F-1	1,04	603 (M+H)+
985		LCMS-F-1	1,03	575 (M+H)+
986		LCMS-F-1	1,08	602 (M+H)+

Ejemplo 219

N,N-Dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 987)

(Reacción 219-1)

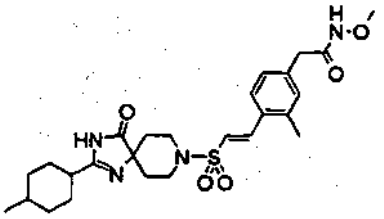


N,N-Dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 515 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 219-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 988)

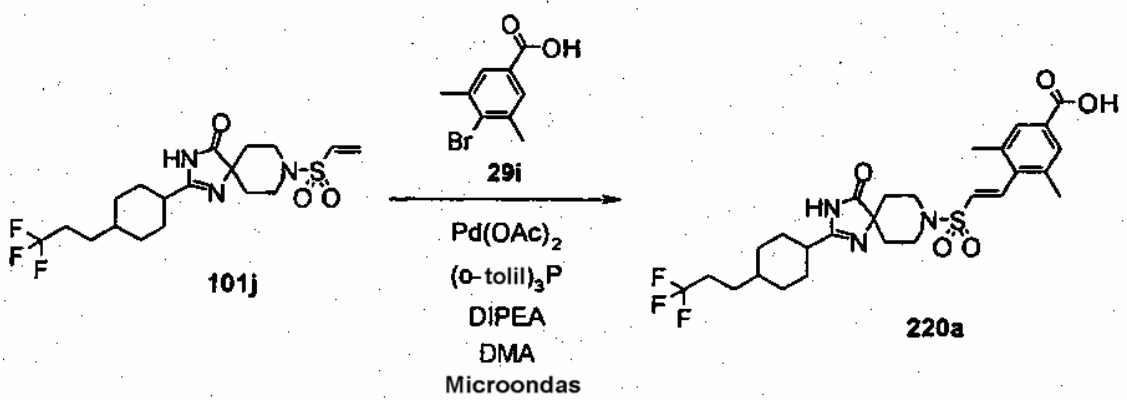
[Tabla 143]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
988		LCMS-C-1	2,47	517 (M+H)+

Ejemplo 220

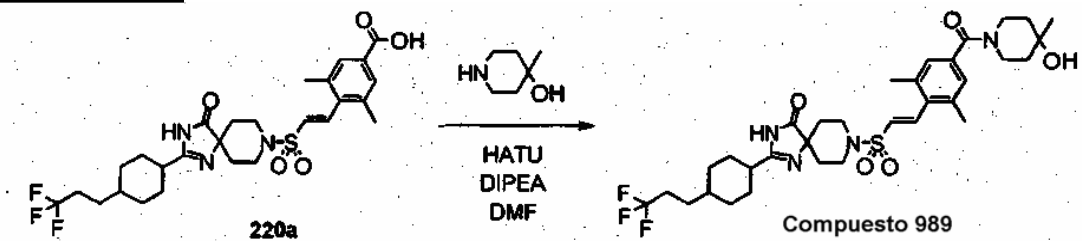
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 989)

(Reacción 220-1)



El ácido 3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 570 (M+H)+.

(Reacción 220-2)

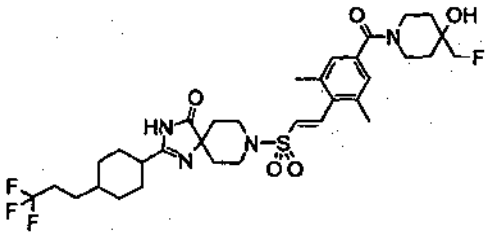
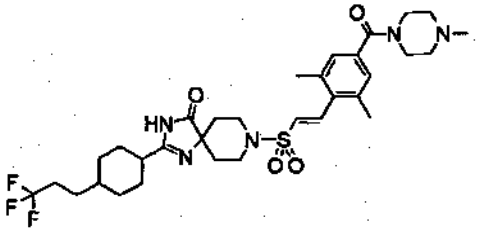
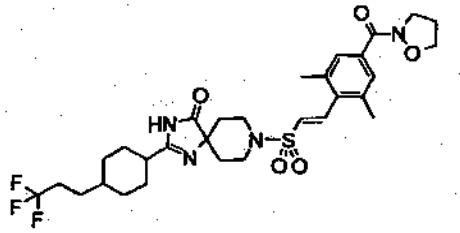
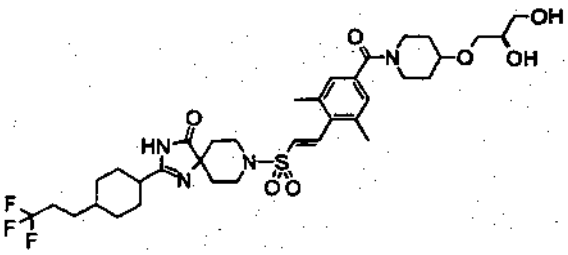
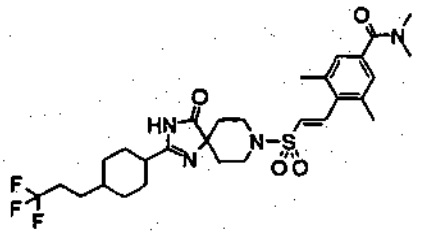


8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 667 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 220-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

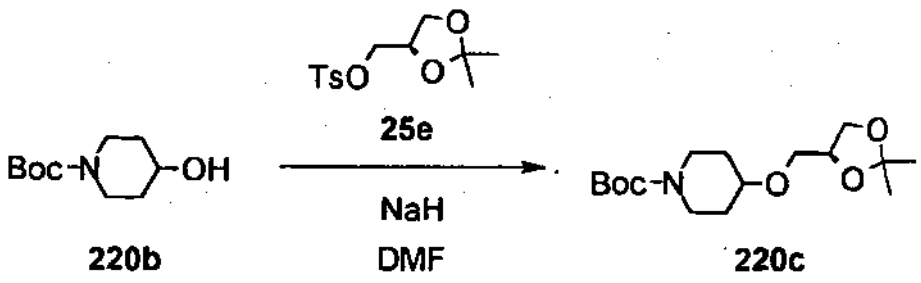
(Compuestos 990 a 994)

[Tabla 144]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
990		LCMS-D-1	2,28	685 (M+H)+
991		LCMS-D-1	1,60	652 (M+H)+
992		LCMS-D-1	2,57	625 (M+H)+
993		LCMS-D-1	1,88	727 (M+H)+
994		LCMS-D-1	1,87	597 (M+H)+

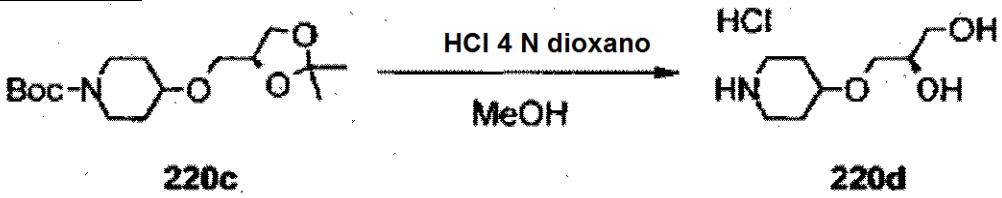
El reactivo de amina usado para el Compuesto 993 (clorhidrato de (R)-3-(piperidin-4-iloxi)-propano-1,2-diol) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 220-3)



El éster terc-butílico del ácido 4-((S)-2,2-dimetil-[l ,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-piperidina-1-carboxílico se sintetizó mediante operaciones similares a las de la Reacción 25-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,35 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,17-4,32 (m, 1H).

(Reacción 220-4)



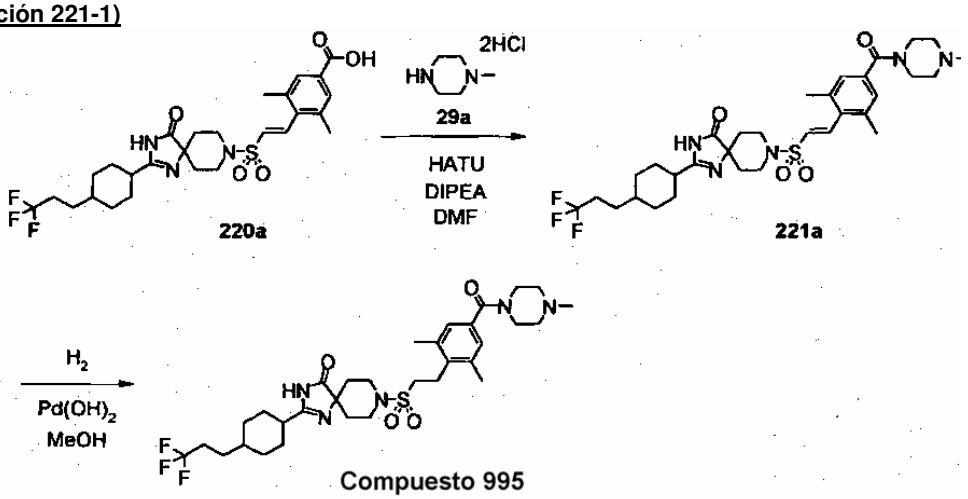
220c **220d**

El clorhidrato de (R)-3-(Piperidin-4-iloxi)-propano-1,2-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 221

8-{2-[2,6-Dimetil-4-(4-metil-piperazine-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 995)

(Reacción 221-1)

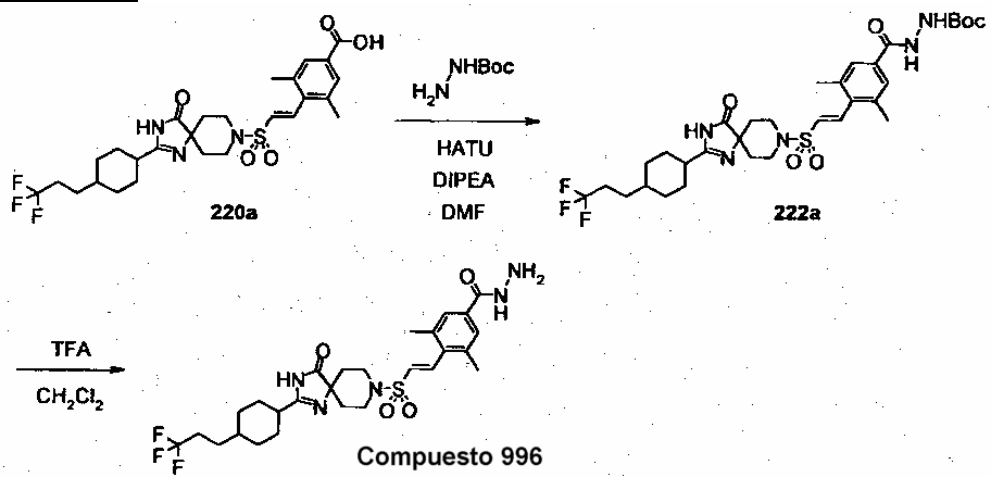


8-{2-[2,6-Dimetil-4-(4-metil-piperazine-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-cy-clohexyl]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 654 (M+H)+.

Ejemplo 222

Hidrazida del ácido 3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico (Compuesto 996)

(Reacción 222-1)

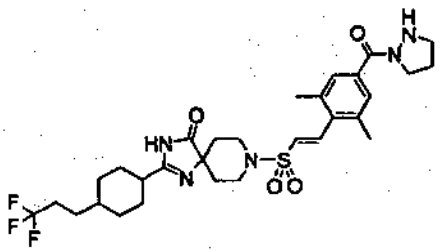


La hidrazida del ácido 3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 584 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 222-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 997)

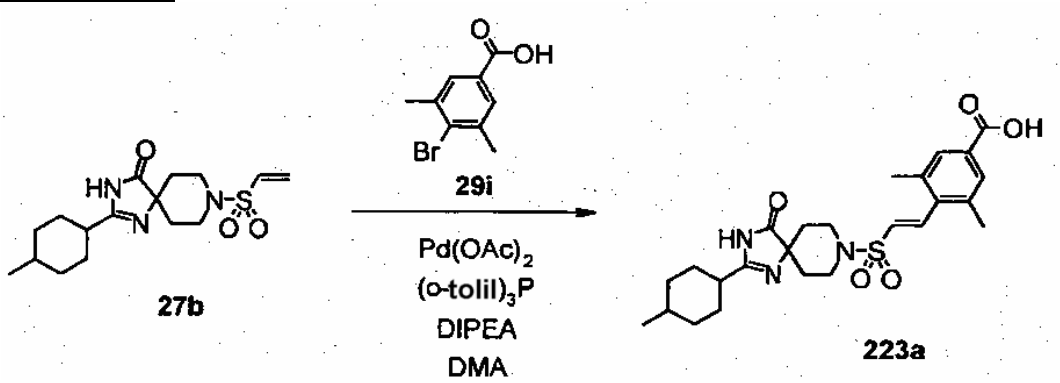
[Tabla 145]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
997		LCMS-D-1	2,12	624 (M+H)+

Ejemplo 223

N-Metoxi-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida (Compuesto 998)

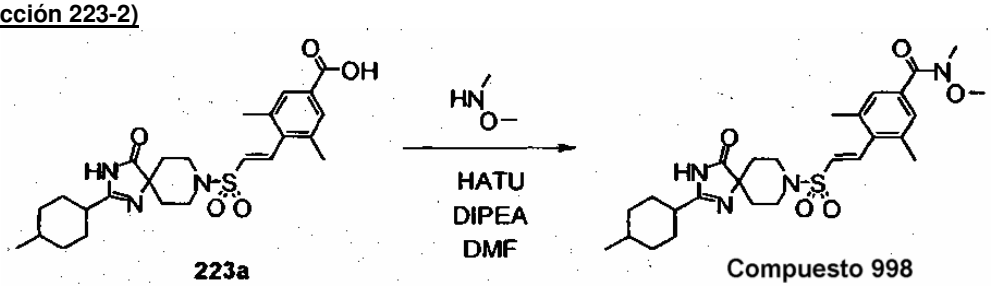
(Reacción 223-1)



El ácido 3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoico se

sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 488 (M+H)+.

(Reacción 223-2)



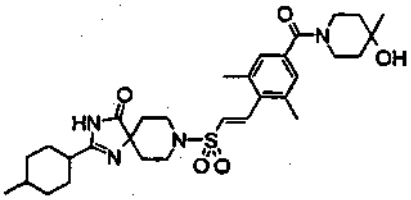
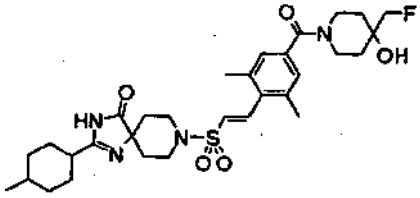
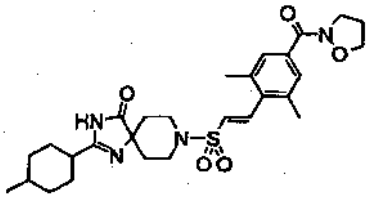
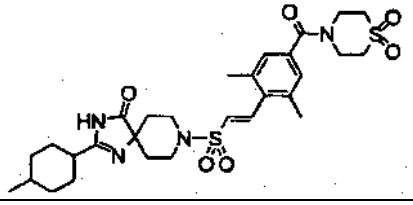
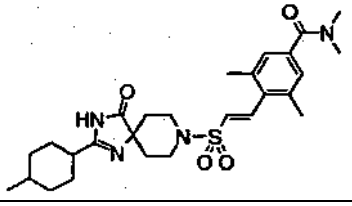
223a Compuesto 998

N-Metoxi-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 531 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 223-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 999 a 1003)

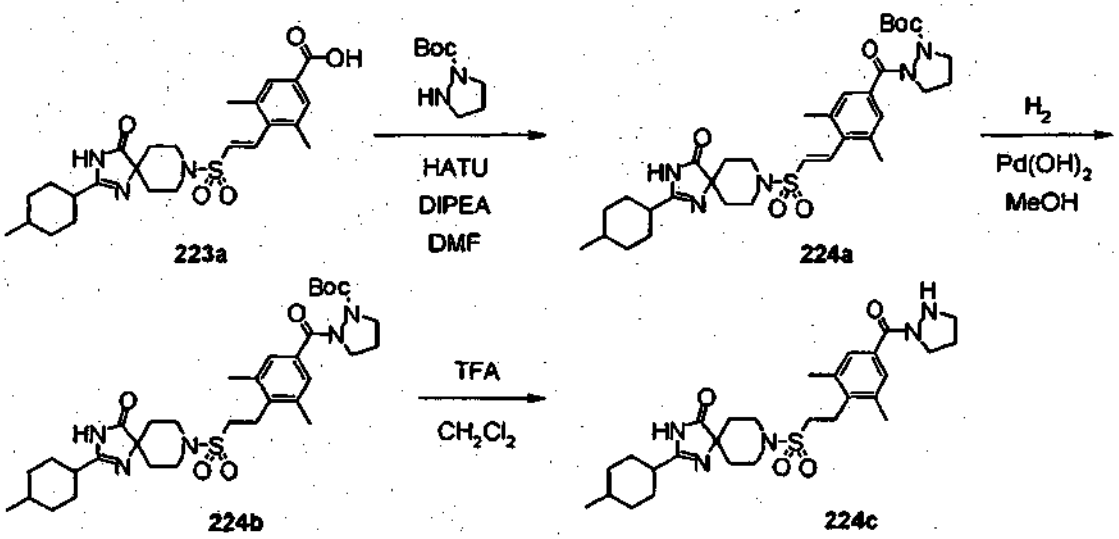
[Tabla 146]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
999		LCMS-D-1	1,99	585 (M+H)+
1000		LCMS-D-1	1,96	603 (M+H)+
1001		LCMS-D-1	2,48	543 (M+H)+
1002		LCMS-D-1	1,67	605 (M+H)+
1003		LCMS-D-1	1,91	515 (M+H)+

Ejemplo 224

8-{2-[2,6-Dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona;

(Reacción 224-1)

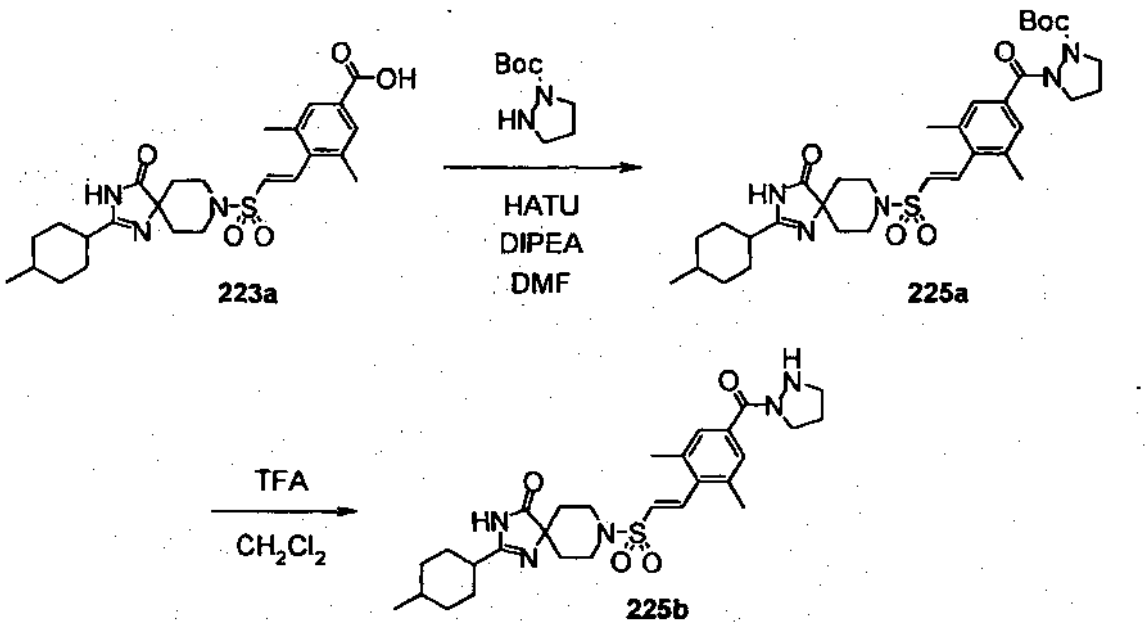


8-{2-[2,6-Dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 122-2 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 544 (M+H)+.

Ejemplo 225

8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

(Reacción 225-1)

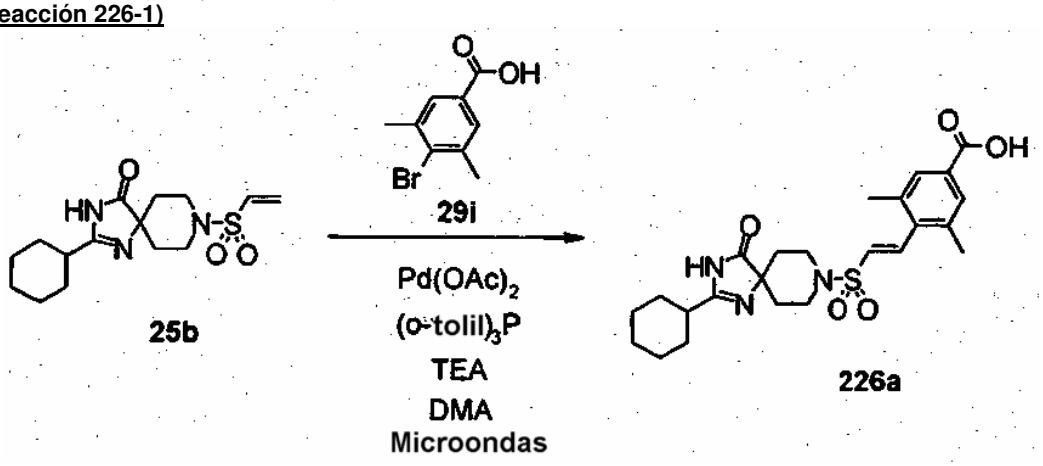


8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 542 (M+H)+.

Ejemplo 226

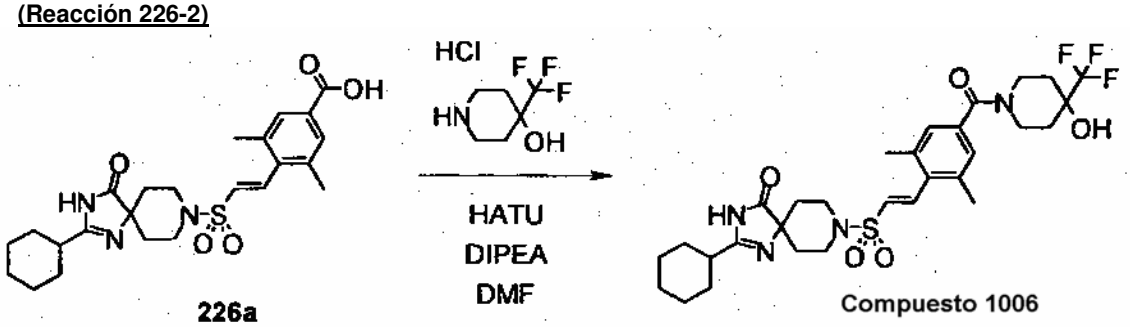
2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1006)

(Reacción 226-1)



El ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 474 (M+H)+.

(Reacción 226-2)

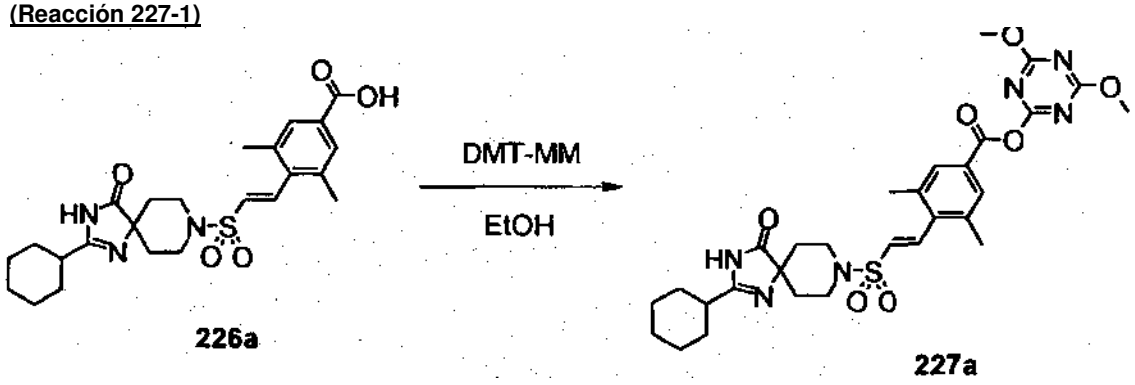


2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 625 (M+H)+.

Ejemplo 227

2-Ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidine-3-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1007)

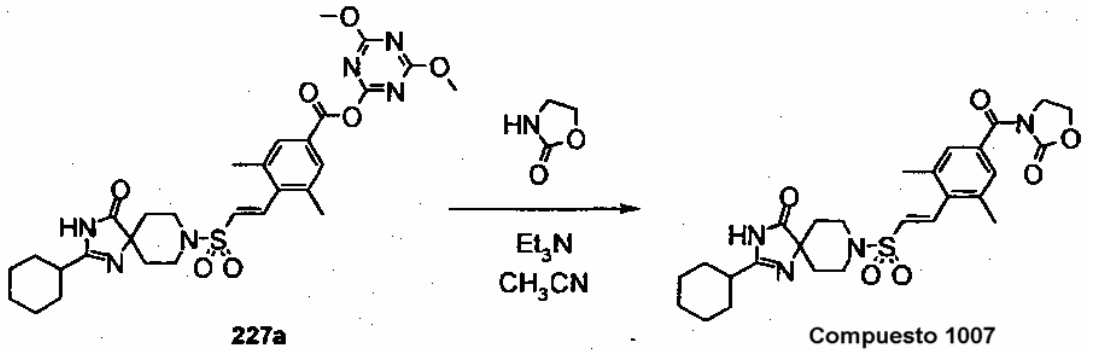
(Reacción 227-1)



DMT-MM (181 mg, 0,50 mmol) se añadió a una disolución de ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-benzoico (160 mg, 0,33 mmol) en etanol anhidro (3,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para el 4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il éster del ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-benzoico (109 mg, 53 %).
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+.

(Reacción 227-2)

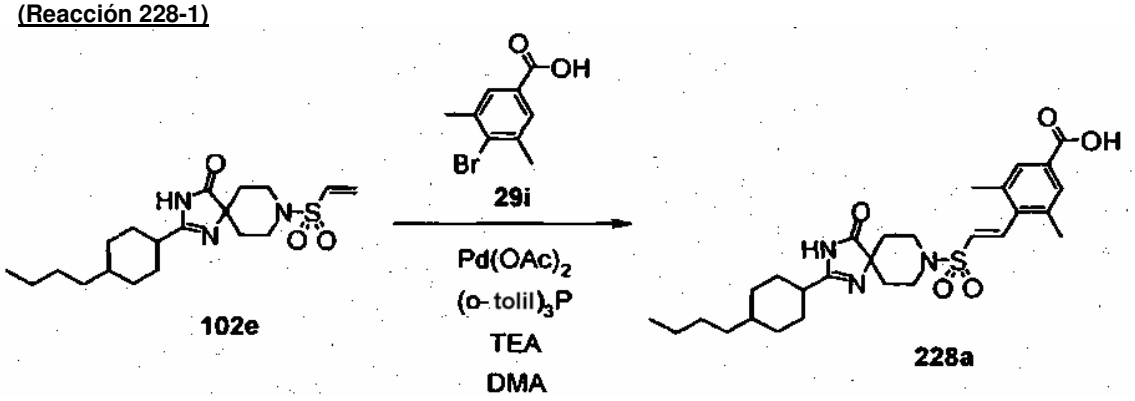


Oxazolidin-2-ona (47 mg, 0,53 mmol) se añadió a una disolución de ,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il éster del ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetilbenzoico (109 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (31 mg, 32 %).
MS (ESI) m/z = 543 (M+H)+.

Ejemplo 228

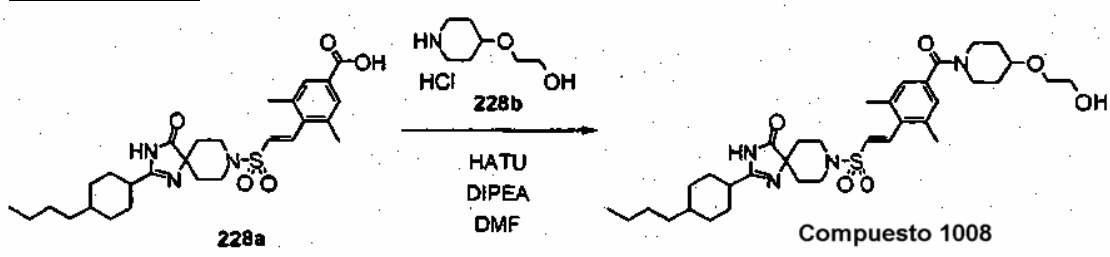
2-(4-Butil-ciclohexil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1008)

(Reacción 228-1)



El ácido 4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetilbenzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 530 (M+H)+.

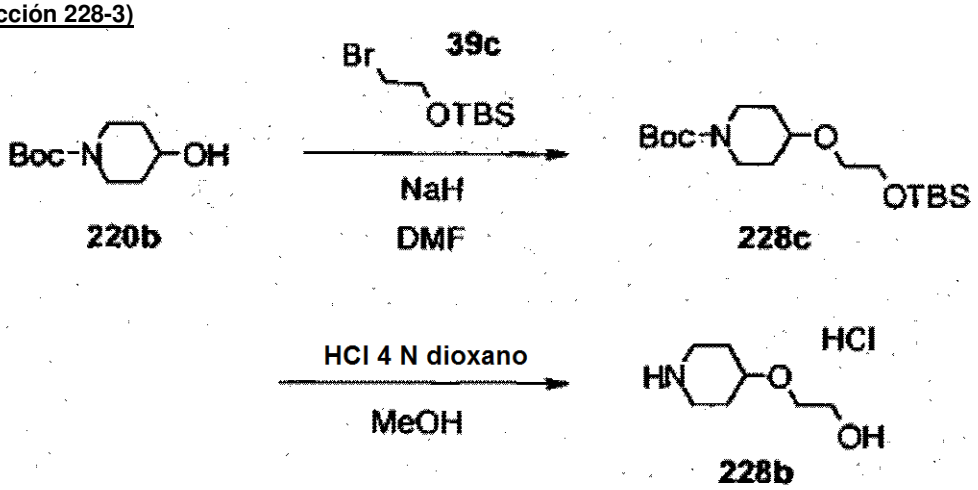
(Reacción 228-2)



2-(4-Butil-ciclohexil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 657 (M+H)+.

El reactivo de amina usado para el Compuesto 1008 (clorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-etanol) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 228-3)

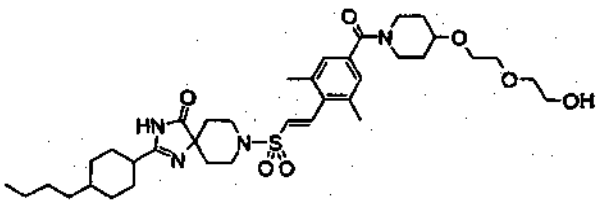


El clorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 y la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-D6) δ 1,50-1,62 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 8,74-8,90 (m, 2H).

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 228-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

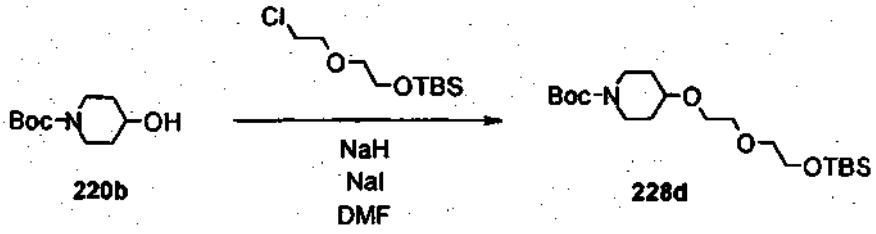
(Compuesto 1009)

[Tabla 147]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1009		LCMS-D-1	2,42	701 (M+H)+

El reactivo de amina usado para el Compuesto 1009 (clorhidrato de 2-[2-(piperidin-4-iloxi)-etoxi]-etanol) se sintetizó con el siguiente método.

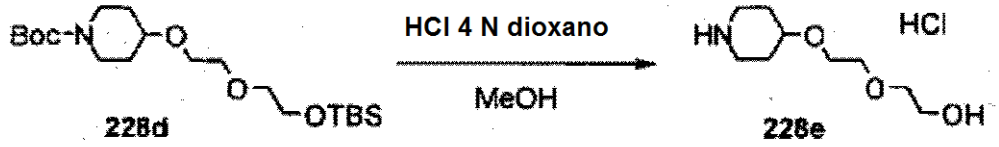
(Reacción 228-4)



El éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-etoxi}-piperidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,07 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 11H), 1,79-1,88 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H) 3,44-3,52 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,60-3,68 (s, 4H), 3,72-3,84 (m, 4H).

(Reacción 228-5)



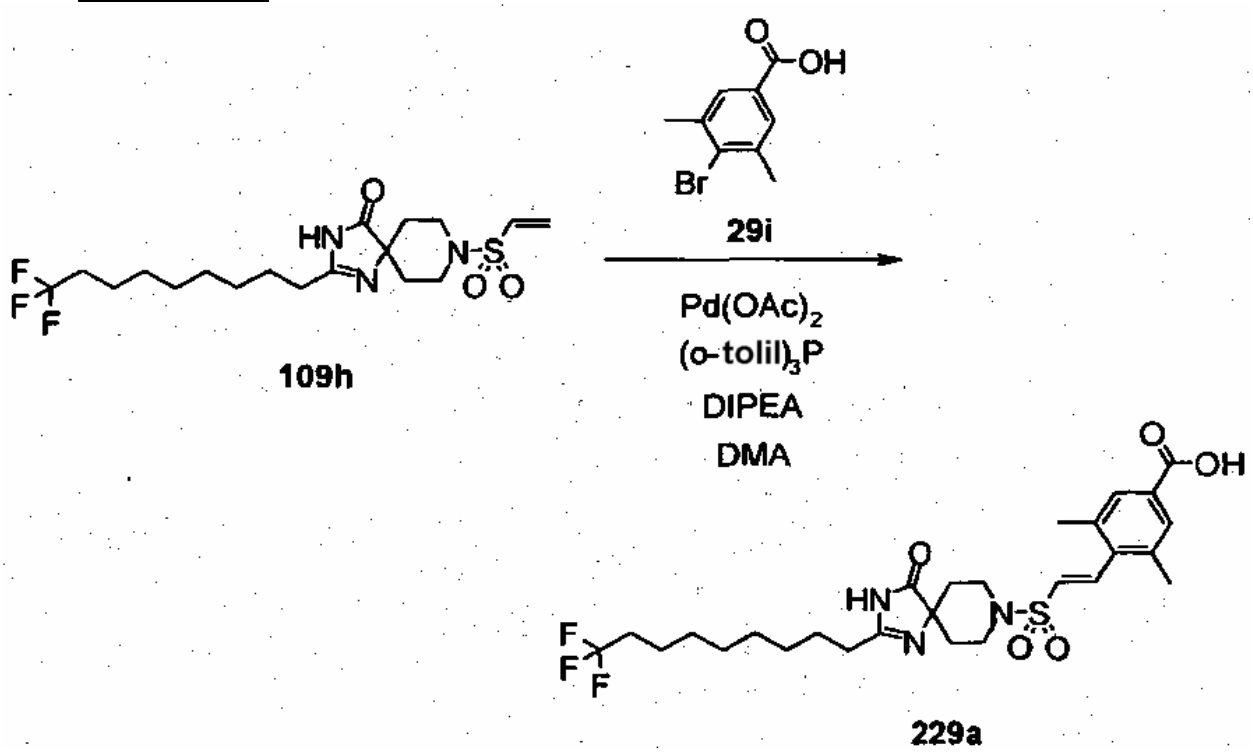
228d 228e

El clorhidrato de 2-[2-(piperidin-4-iloxi)-etoxi]-etanol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación.

Ejemplo 229

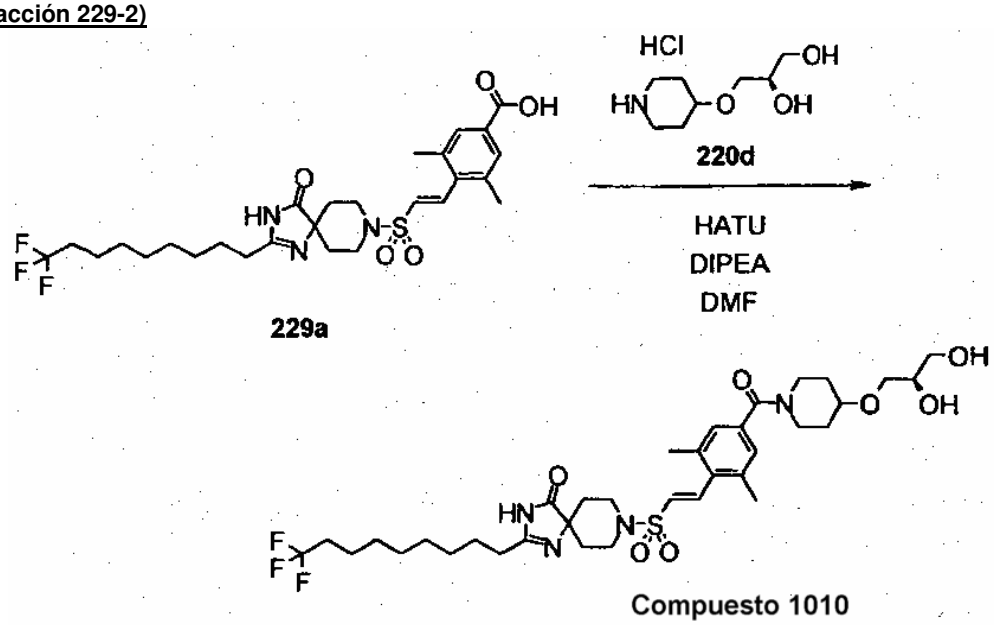
8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(9,9,9-trif-luoro-nonil) -1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1010)

(Reacción 229-1)



El ácido 3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(9,9,9-trifluoro-nonil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+.

(Reacción 229-2)

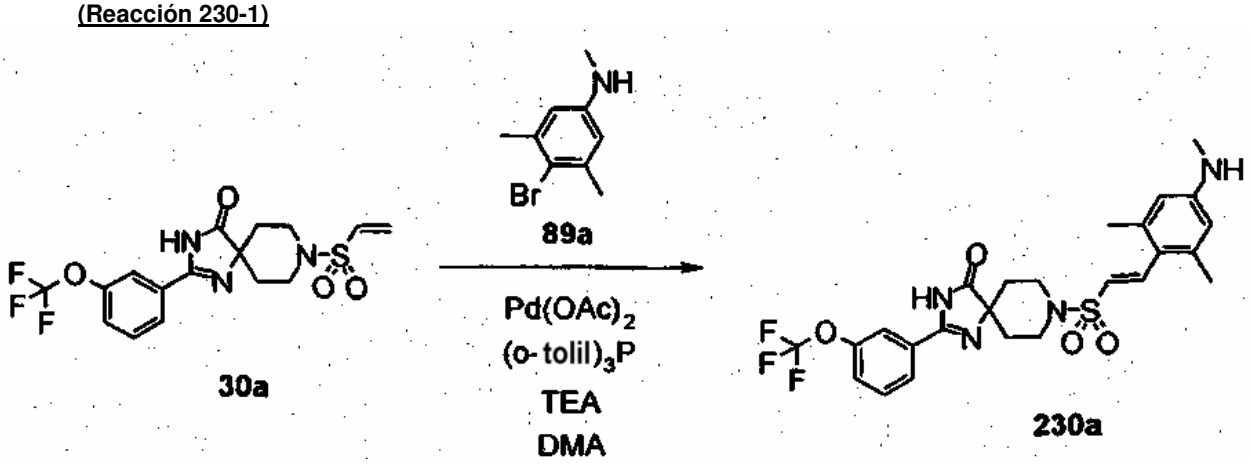


8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 729 (M+H)+.

Ejemplo 230

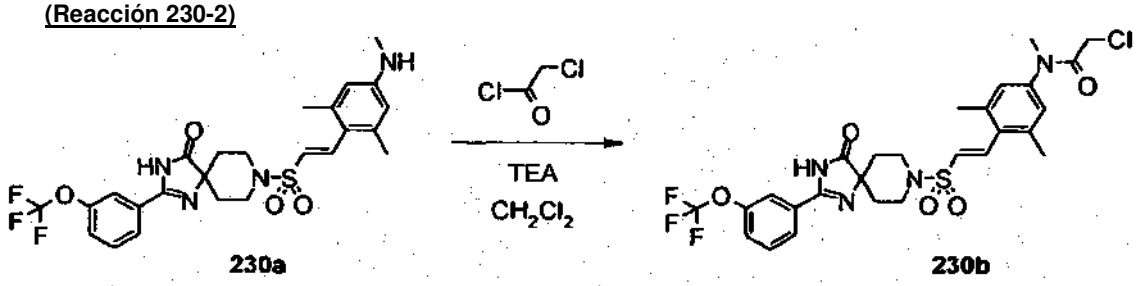
2-Amino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida (Compuesto 1011)

(Reacción 230-1)

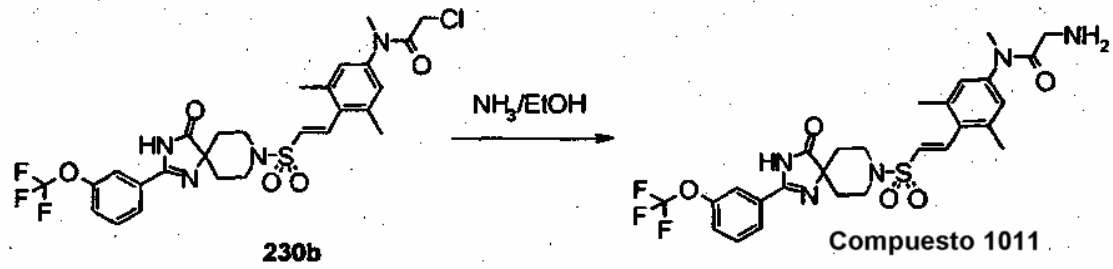


8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 537 (M+H)+.

(Reacción 230-2)



2-cloro-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 2-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+.

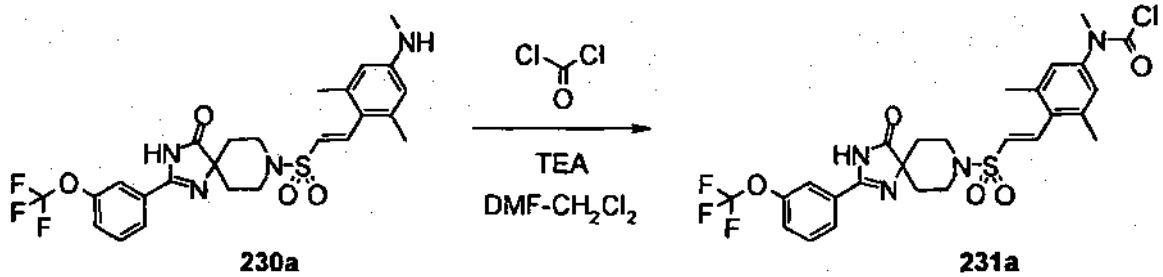


Amoniaco (disolución 6 N en etanol, 0,3 ml) se añadió a una disolución de 2-cloro-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida (38 mg, 0,06 mmol) en etanol anhidro (0,5 ml), y la mezcla se agitó de 50 a 60 °C durante cinco horas. La disolución mixta se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar 2-amino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida (11 mg, 31 %).
MS (ESI) m/z = 594 (M+H)+.

Ejemplo 231

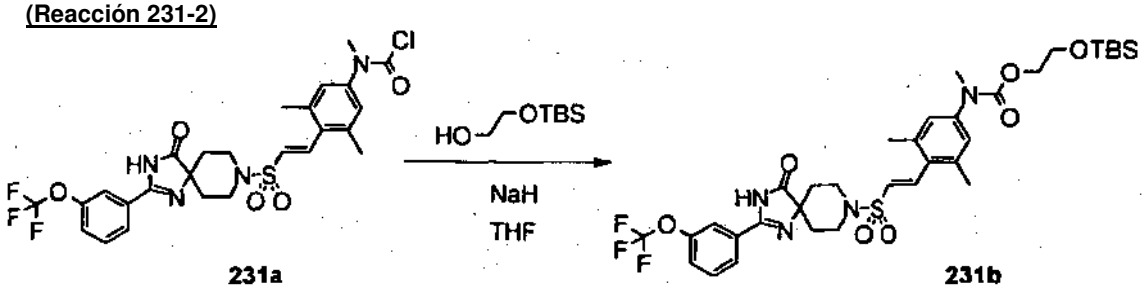
2-Hidroxi-etil éster del ácido (3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico (Compuesto 1012)

(Reacción 231-1)



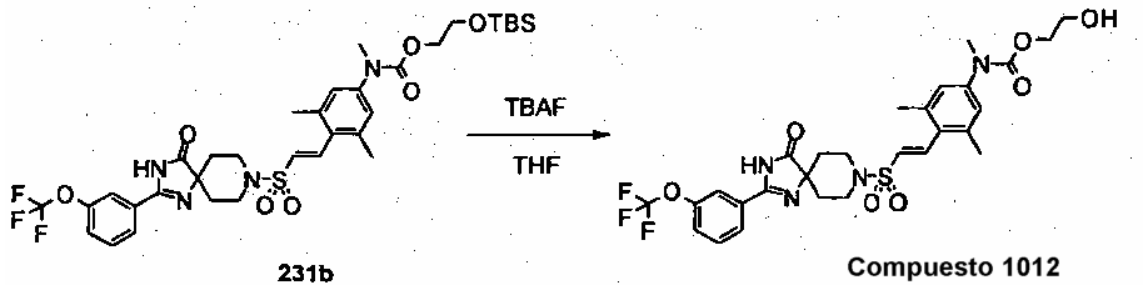
Fosgeno (disolución al 20 % en tolueno, 35 µl, 67 µmol) se añadió a una disolución mezclada de 8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (30 mg, 56 µmol) y trietilamina (15 µl, 84 µmol) en diclorometano (1,5 ml) and dimetilformamida (0,5 ml) at 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-cloroformamida (28 mg, 85 %).
MS (ESI) m/z = 599 (M+H)+.

(Reacción 231-2)



Hidruro de sodio (60 % en suspensión en aceite, 5,6 mg, 0,14 mmol) se añadió a una disolución de N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-cloroformamida (30 mg, 50,1 µmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. 2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etanol (30 µl, 0,14 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a 40 °C durante dos horas. La mezcla se enfrió, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar el 2-(terc-butildimetil-silaniloxi)-etil éster del ácido ((3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico (29 mg, 78 %).
MS (ESI) m/z = 739 (M+H)+.

(Reacción 231-3)

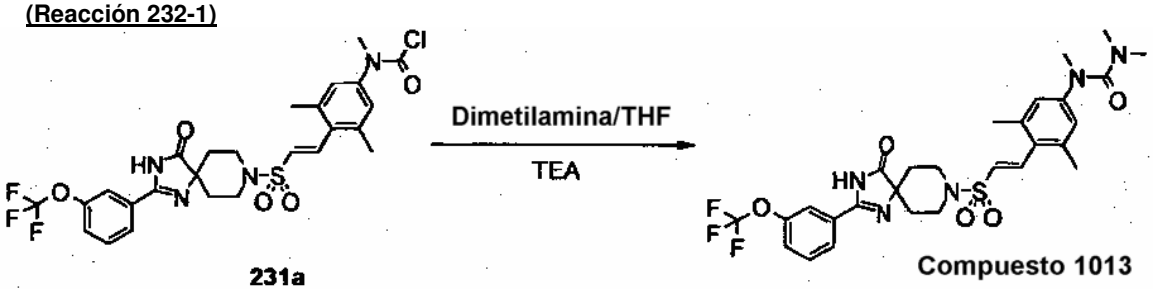


El 2-hidroxi-etil éster del ácido (3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 39-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 625 (M+H)+.

Ejemplo 232

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3,3-trimetil-urea (Compuesto 1013)

(Reacción 232-1)

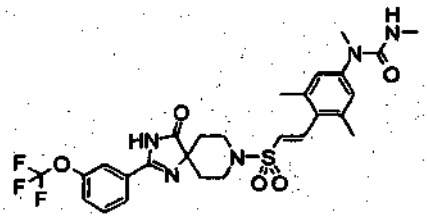
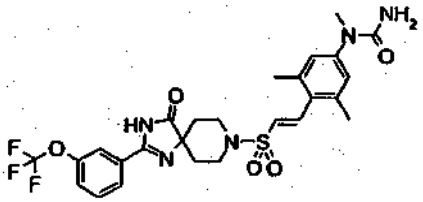


1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3,3-trimetil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 231-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 608 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 232-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1014 a 1015)

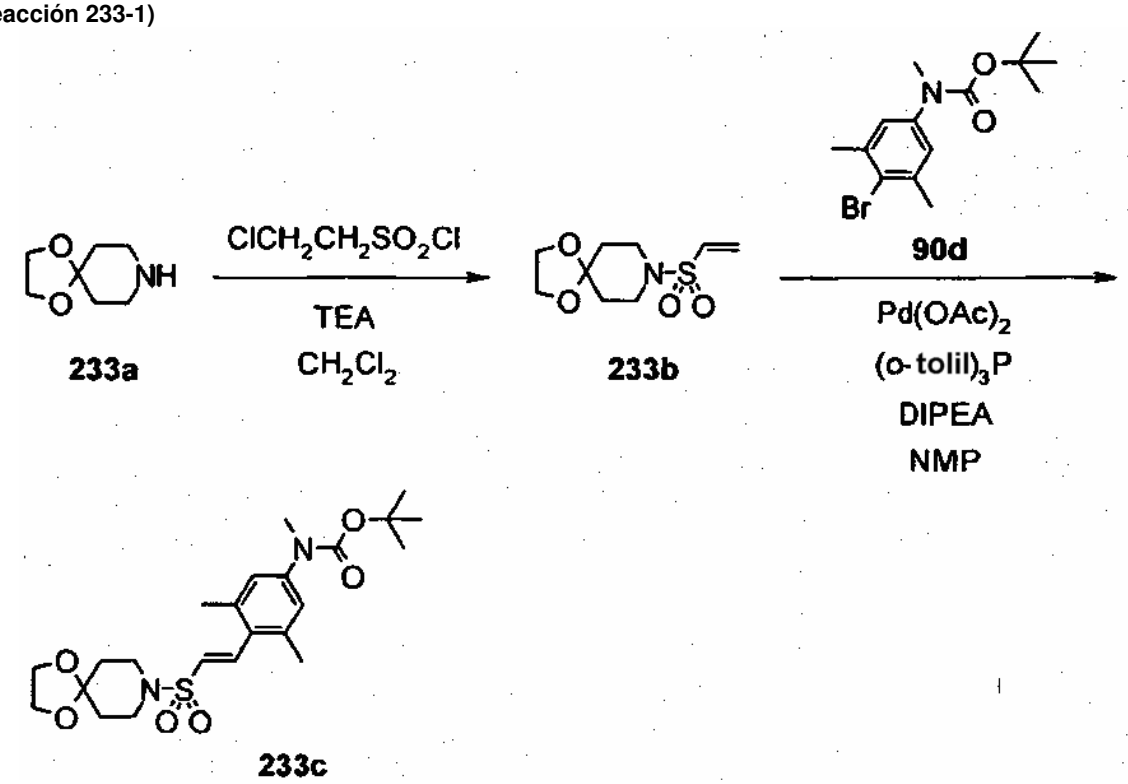
[Tabla 148]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1014		LCMS-D-1	3,02	594 (M+H)+
1015		LCMS-D-1	2,92	580 (M+H)+

Ejemplo 233

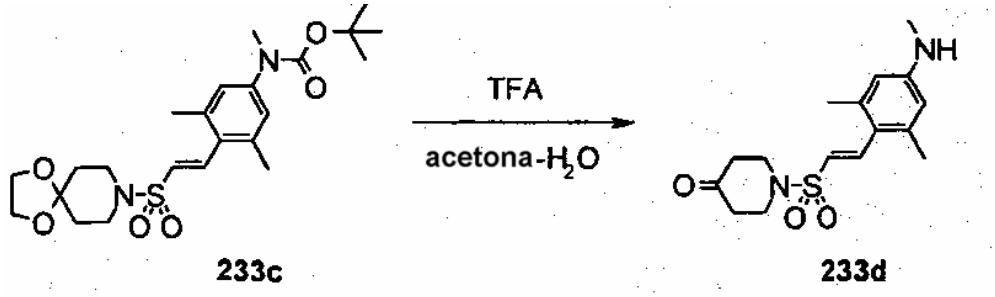
8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1016)

(Reacción 233-1)



El éster terc-butílico del ácido {4-[(E)-2-(1l ,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-1 y la Reacción 26-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 467 (M+H)+.

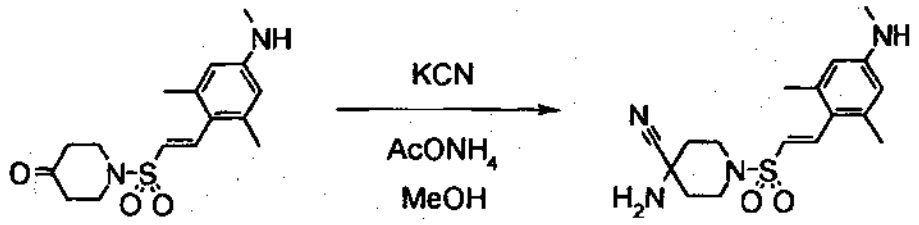
(Reacción 233-2)



233c 233d

Ácido trifluoroacético (5,3 ml, 71,79 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido {4-[(E)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (670 mg, 1,43 mmol) en acetona-agua (8,0 ml-8,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante 18 horas. La disolución de reacción mezclada se enfrió y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar 1-[(E)-2-(N,2,6-trimetilanilina)-etenosulfonil]-piperidin-4-ona (364 mg, 78 %).
MS (ESI) m/z = 323 (M+H)+.

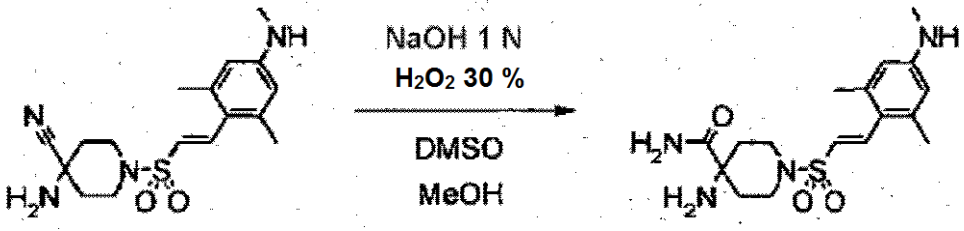
(Reacción 233-3)



233d 233e

Acetato de amonio (686 mg, 8,91 mmol) y cianuro de potasio (541 mg, 8,31 mmol) se añadieron a una disolución de 1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-piperidin-4-ona (1,91 g, 5,94 mmol) en MeOH (20 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante tres horas. La disolución de reacción mixta se enfrió, y se añadió a continuación una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano :CH_2Cl_2 = 7:3 para dar 4-amino-1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-piperidina-4-carbonitrilo (1,86 g, 89 %).
MS (ESI) m/z = 349 (M+H)+.

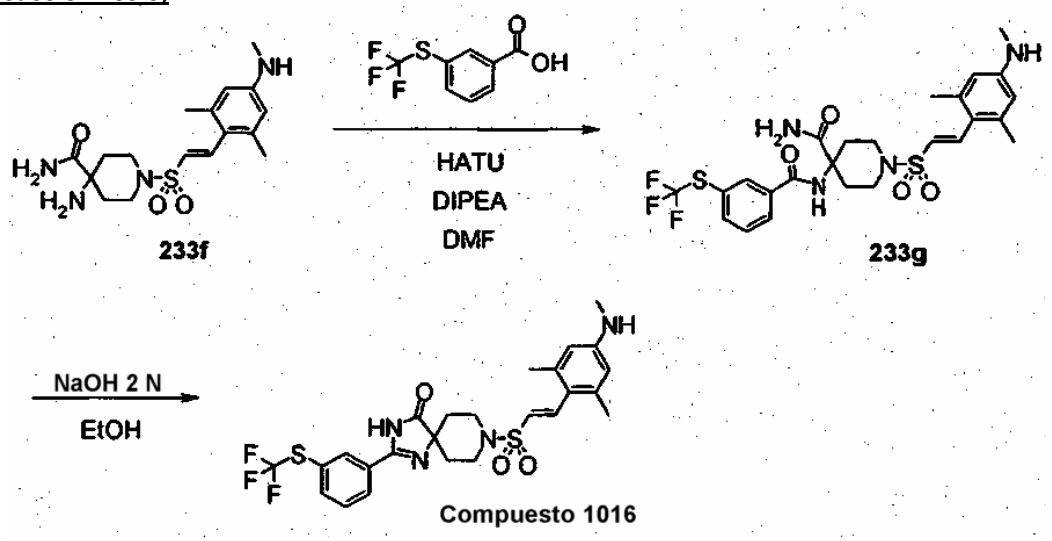
(Reacción 233-4)



233e 233f

DMSO (0,9 ml, 12,8 mmol), una disolución acuosa de NaOH 1 N (1,06 ml, 1,06 mmol) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,72 ml, 6,40 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de 4-amino-1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-piperidina-4-carbonitrilo (1,85 g, 5,33 mmol) en MeOH (30 ml) at 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ se añadió a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió obtuvo por filtración a succión. El sólido resultante se lavó con agua, se disolvió en una disolución de CH_2Cl_2-MeOH (3:2), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexano:CH_2Cl_2 = 4:1 para dar la amida del ácido 4-amino-1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-piperidina-4-carboxílico (1,36 g, 70 %).
MS (ESI) m/z = 367 (M+H)+.

(Reacción 233-5)

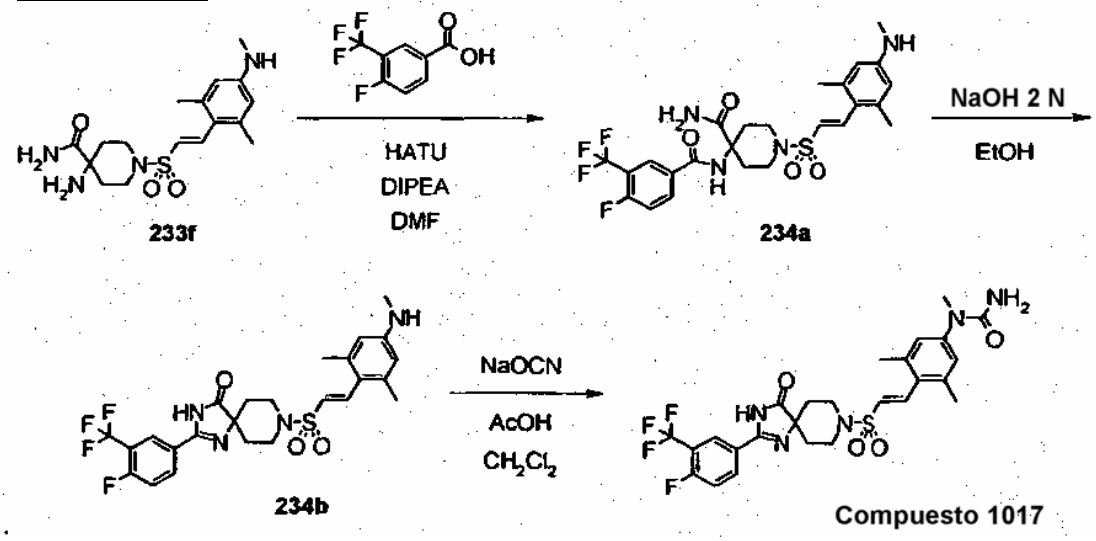


8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 553 (M+H)+.

Ejemplo 234

1-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1017)

(Reacción 234-1)

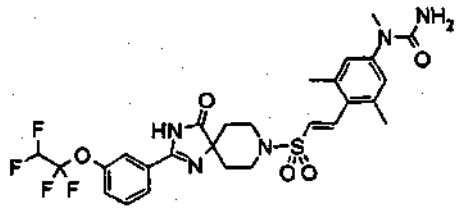
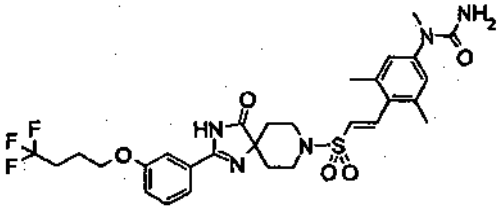
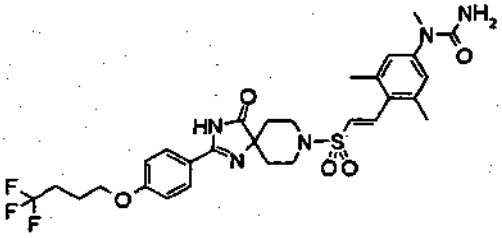
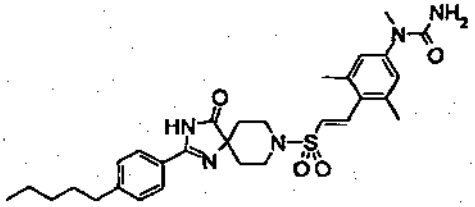


1-(4-{(E)-2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 582 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 234-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

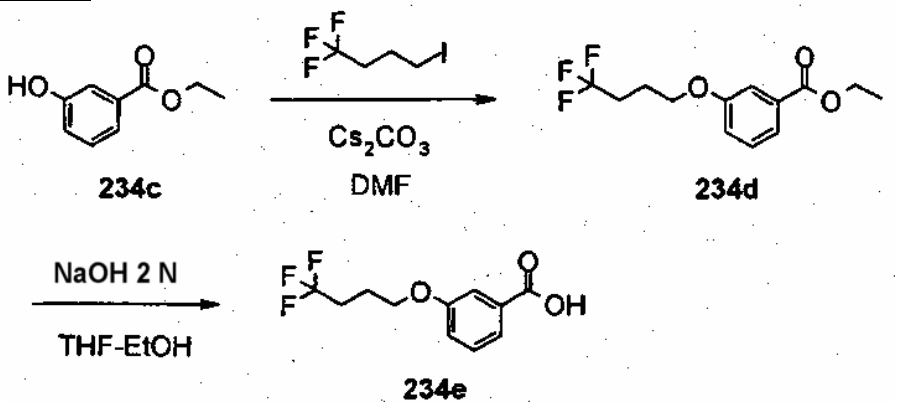
(Compuestos 1018 a 1021)

[Tabla 149]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1018		LCMS-F-1	0,95	612 (M+H)+
1019		LCMS-F-1	0,99	622 (M+H)+
1020		LCMS-F-1	0,97	622 (M+H)+
1021		LCMS-F-1	1,04	566 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1019 (ácido 3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

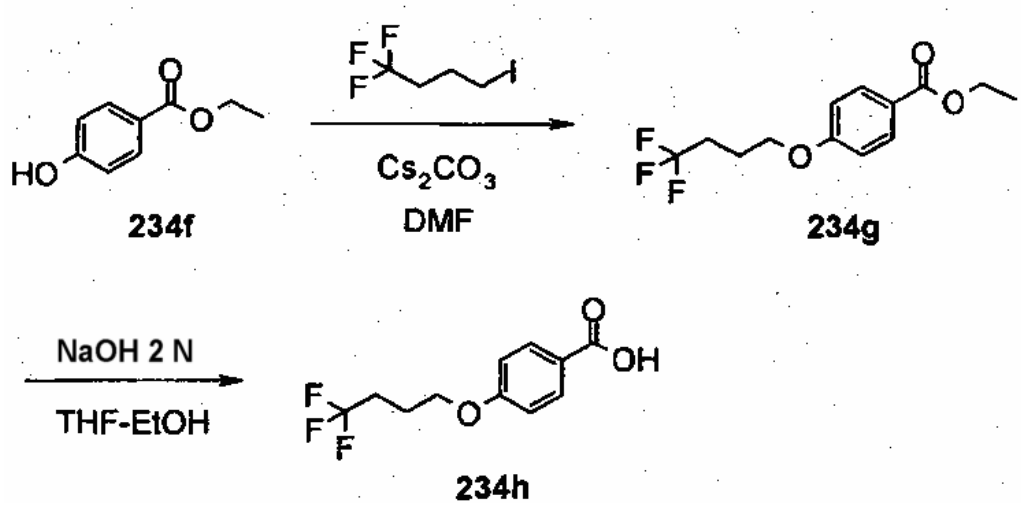
(Reacción 234-2)



El ácido 3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 (usando Cs_2CO_3 como base) y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 247 (M-H)-.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1020 (ácido 4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 234-3)

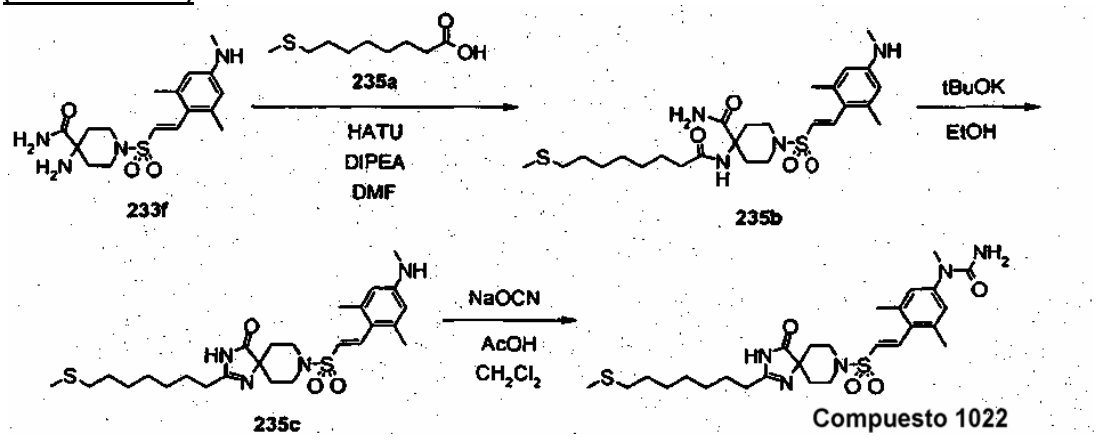


El ácido 4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4 (usando Cs_2CO_3 como base) y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 249 (M+H)+.

Ejemplo 235

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(7-metilsulfanil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1022)

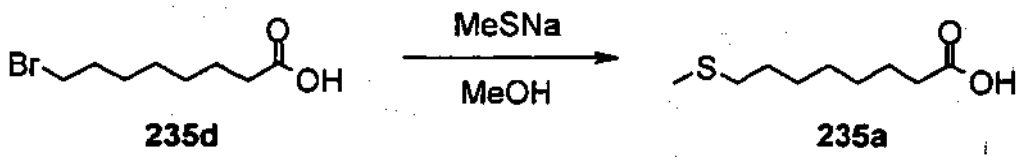
(Reacción 235-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[2-(7-metilsulfanil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 564 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1022 (ácido 8-(metiltio)octano) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 235-2)



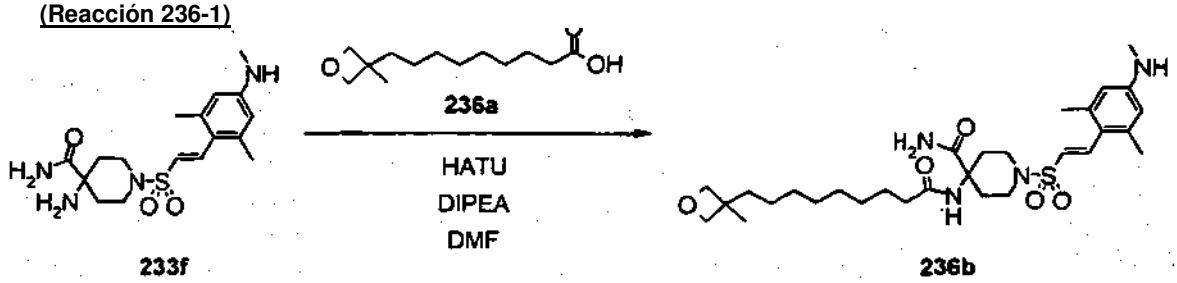
Trimetóxido de sodio (942 mg, 13,44 mmol) se añadió a una disolución de ácido 8-bromooctanoico (500 mg, 2,24 mmol) en metanol (5,6 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el ácido 8-(metiltio)octanoico como una sustancia oleosa incolora (426,5 mg, 100 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31-1,41 (m, 6H), 1,54-1,66 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,35 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,48 (t, 2H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 236

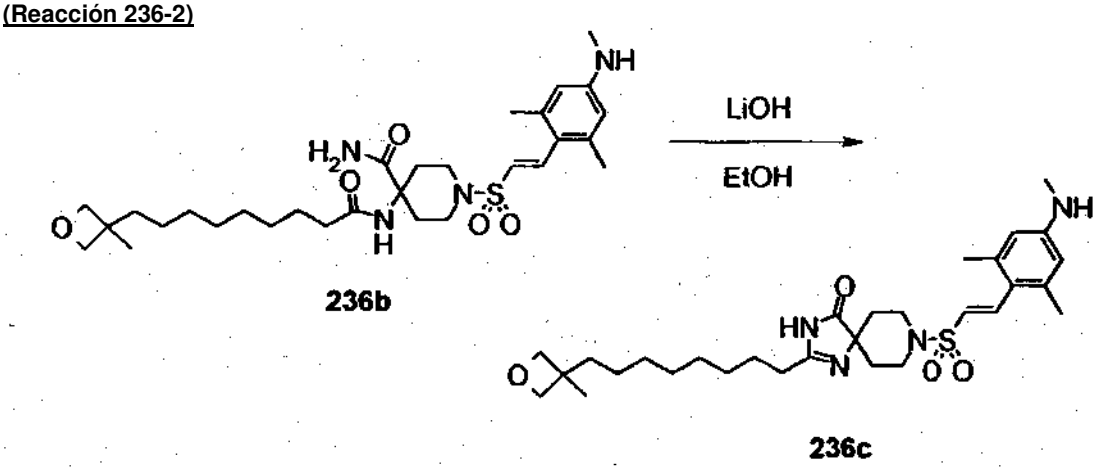
1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octyl]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1023)

(Reacción 236-1)



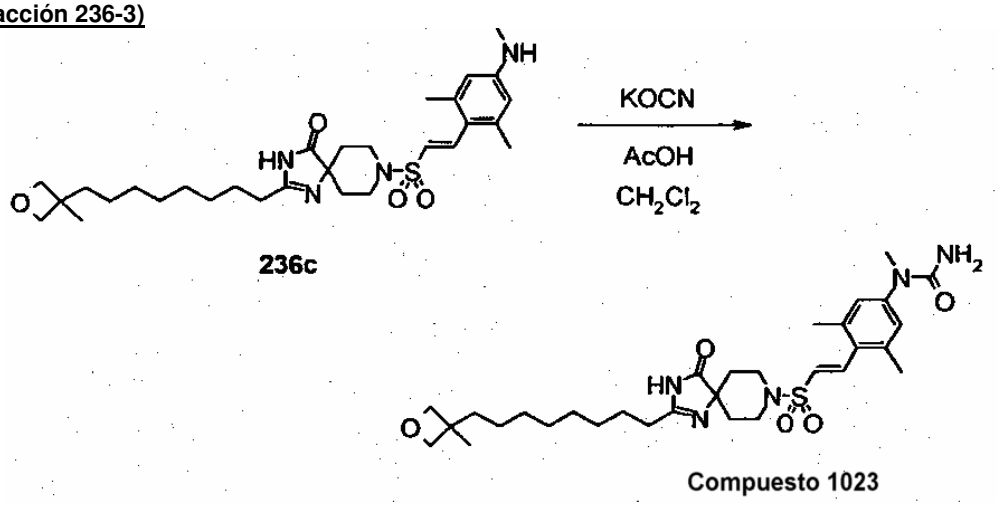
La amida del ácido 1-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-4-[9-(3-metil-oxetan-3-il)-nonanoilamino]-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación.

(Reacción 236-2)



$LiOKH_2O$ (16,6 mg, 0,396 mmol) se añadió a una disolución de amida del ácido 1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-4-[9-(3-metil-oxetan-3-il)-nonanoilamino]-piperidina-4-carboxílico (96 mg, 0,098 mmol) en etanol (1,0 ml). y la mezcla se agitó a 50 ℃ durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar 8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-[8-(3-metil-oxe-tan-3-il)-octyl]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (54,8 mg, 100 %). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,26 (3H, s), 1,34 (10H, m), 1,63 (6H, m), 1,95 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,44 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,15 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,31 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,34 (2H, s), 7,63 (1H, d, J = 15,6 Hz).

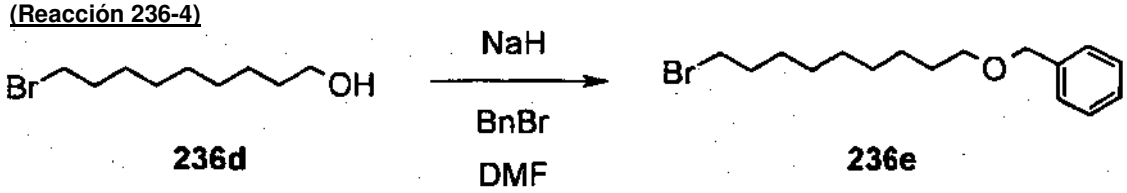
(Reacción 236-3)



1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octyl]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 602 (M+H)+.

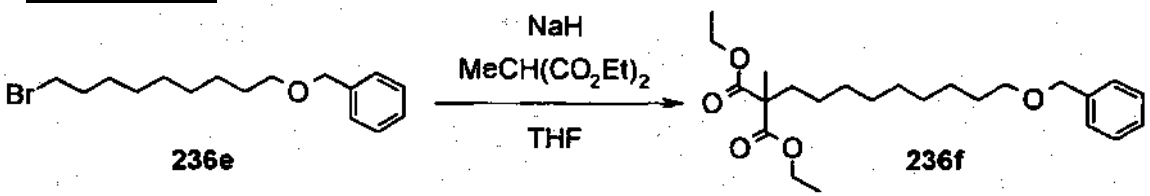
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1023 (ácido 9-(3-metil-oxetan-3-il)-nonanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 236-4)



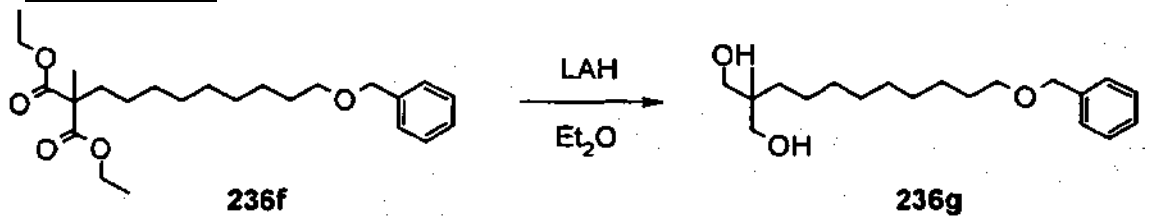
(9-Bromo-nonyloximetil)-benceno se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,45 (10H, m), 1,61 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,50 (2H, s), 7,27-7,35 (5H, m).

(Reacción 236-5)



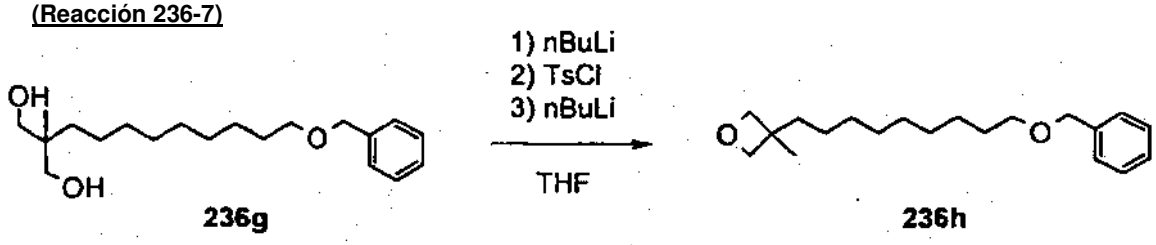
El dietil éster del ácido metilmalónico (0,850 ml, 4,99 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (suspensión oleosa al 55 %, 139,5 mg, 3,197 mmol) en THF (0,8 ml) durante siete minutos con enfriamiento mediante hielo, y la mezcla se agitó hasta finalizar la espumación a temperatura ambiente (durante aproximadamente 25 minutos). Una disolución de (9-bromo-noniloximetil)-benceno (593 mg, 1,89 mmol) en THF (0,12 ml) se añadió a la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a continuación a 90 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y agua
se añadió a continuación, seguido de extracción con éter. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 30/1 -> 20/1) para dar el éster dietílico del ácido 2-(9-benciloxi-nonil)-2-metil-malónico (735 mg, 96 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (6H, t, J = 6,8 Hz), 1,27 (12H, m), 1,39 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,83 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,20 (4H, m), 4,50 (2H, s), 7,27-7,34 (5H, m).

(Reacción 236-6) I



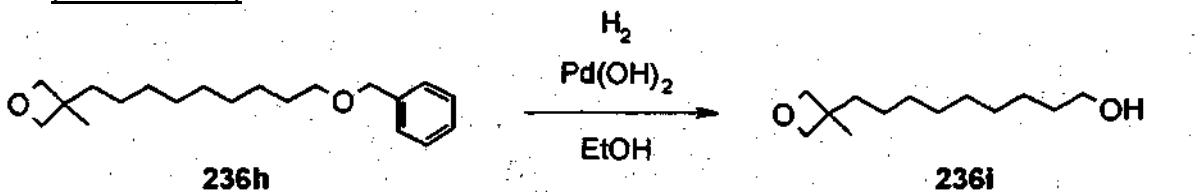
2-(9-Benciloxi-nonil)-2-metil-propane-1,3-diol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-28 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, s), 1,28 (14H, m), 1,61 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,54 (4H, m), 4,50 (2H, s), 7,27-7,35 (5H, m).

(Reacción 236-7)



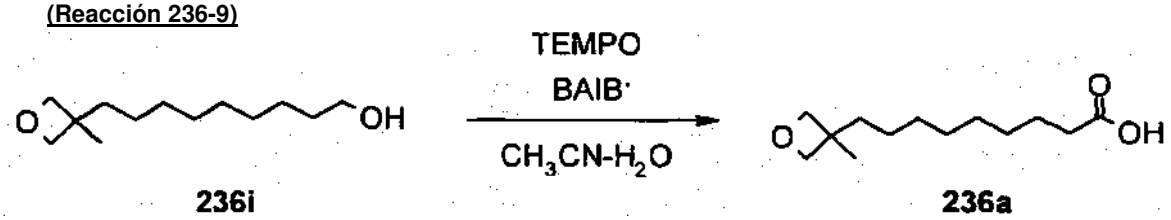
n-Butil litio (disolución 2,6 M en hexano, 0,295 ml 0,767 mmol) se añadió a una disolución de 2-(9-benciloxi-nonil)-2-metil-propano-1,3-diol (221 mg, 0,686 mmol) en THF (5,1 ml) a 0 °C durante tres minutos, y la mezcla se agitó a continuación a la misma temperatura durante 30 minutos. Una disolución de TsCl (138 mg, 0,723 mmol) en THF (0,91 ml) se añadió a la disolución de reacción at 0 °C durante ocho minutos, y la mezcla se agitó a continuación a la misma temperatura durante una hora. Una disolución de n-butil litio (disolución 2,6 M en hexano, 0,295 ml 0,767 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a continuación a 60 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y a continuación se añadió agua, seguido de extracción con éter. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar 3-(9-benciloxi-nonil)-3-metil-oxetano (188 mg, 90 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,29 (12H, m), 1,61 (4H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,50 (2H, s), 7,27-7,35 (5H, m).

(Reacción 236-8)



9-(3-Metil-oxetan-3-il)-nonan-1-ol se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 122-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,29 (12H, m), 1,59 (4H, m), 3,64 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,8 Hz).

(Reacción 236-9)



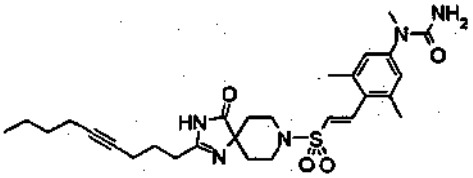
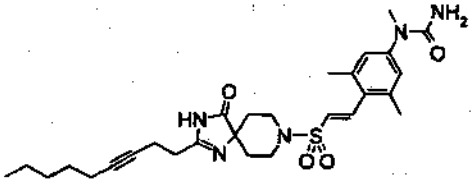
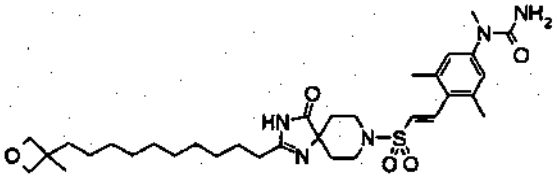
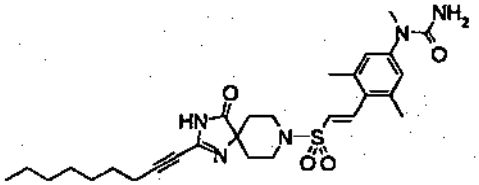
TEMPO (3,4 mg, 0,022 mmol) y diacetato de yodobenceno (69,7 mg, 0,216 mmol) se añadieron a una disolución de 9-(3-metil-oxetan-3-il)-nonan-1-ol (21 mg, 0,098 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml)-agua (0,1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió a continuación agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (0,45 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y una disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar ácido (9-metil-oxetan-3-il)nonanoico (22 mg, 100 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,31 (10H, m), 1,63 (4H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,42 (2H, d, J = 5,4 Hz).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 236, Reacción 236-2 y Reacción 236-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

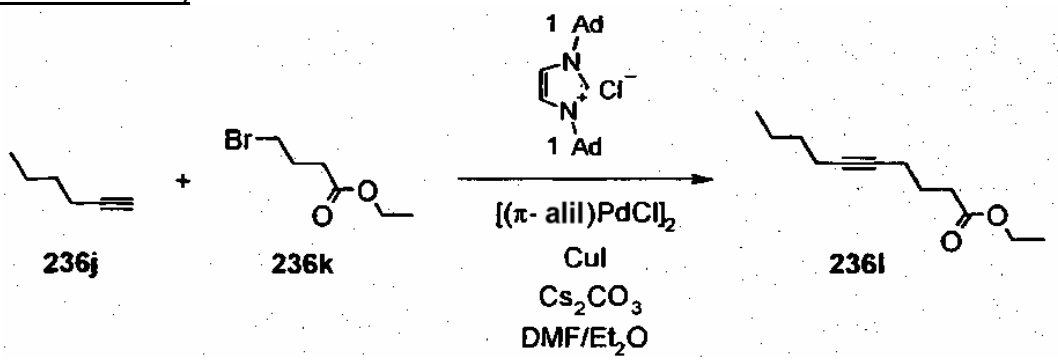
(Compuestos 1024 a 1027)

[Tabla 150]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1024		LCMS-C-2	1,97	542 (M+H)+
1025		LCMS-F-1	1,01	542 (M+H)+
1026		LCMS-C-2	2,13	630 (M+H)+
1027		LCMS-C-2	2,22	540 (M-H)-

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1024 (ácido dec-5-inoico) se sintetizó con el siguiente método.

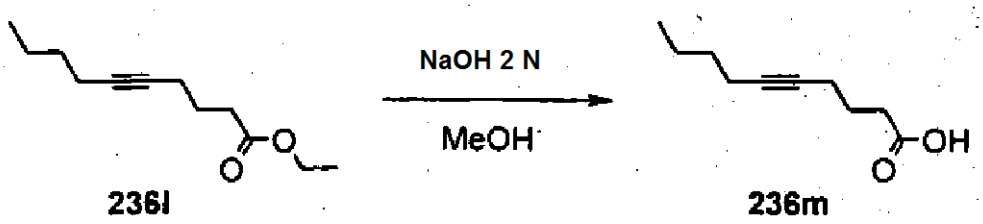
(Reacción 236-10)



1-Hexino (43 µl, 0,38 mmol) y 4-bromobutirato de etilo (40 µl, 0,28 mmol) se añadieron a una suspensión de cloruro de 1,3-bis(1-adamantil)imidazolio (5,2 mg, 0,014 mmol), yoduro de cobre (4,1 mg, 0,022 mmol), dímero de alilpaladio (II) (2,6 mg, 0,071 mmol) y carbonato de cesio (127 mg, 0,390 mmol) en éter anhidro (0,37 ml)-DMF anhidro (0,185 ml) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 45 ℃ durante 17 horas. La mezcla de

reacción se extrajo con pentano. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/éter= 50/1) para dar el éster etílico del ácido dec-5-inoico (40 mg, 73 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (4H, m), 1,80 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,22 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz).

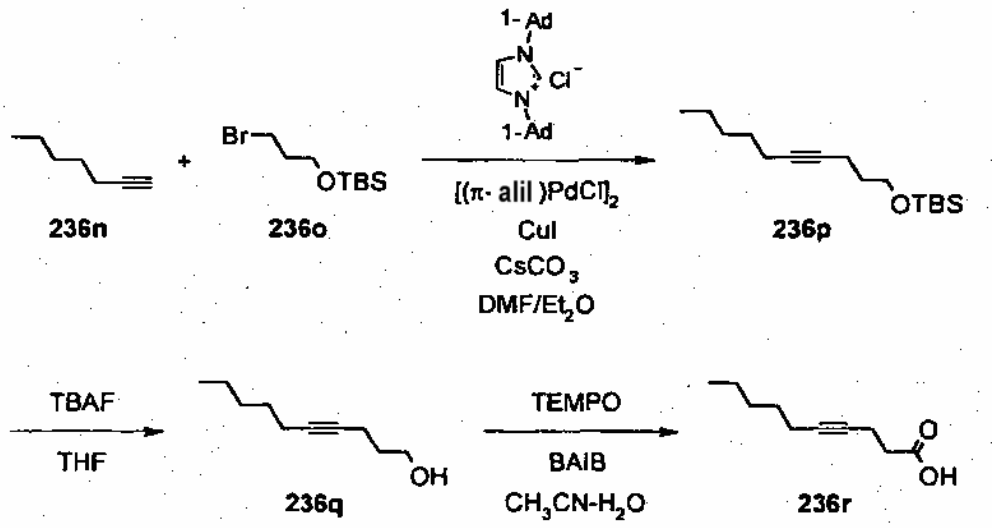
(Reacción 236-11)



El ácido dec-5-inoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,50 (2H, t, J = 7,2 Hz).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1025 (ácido dec-4-inoico) se sintetizó con el siguiente método.

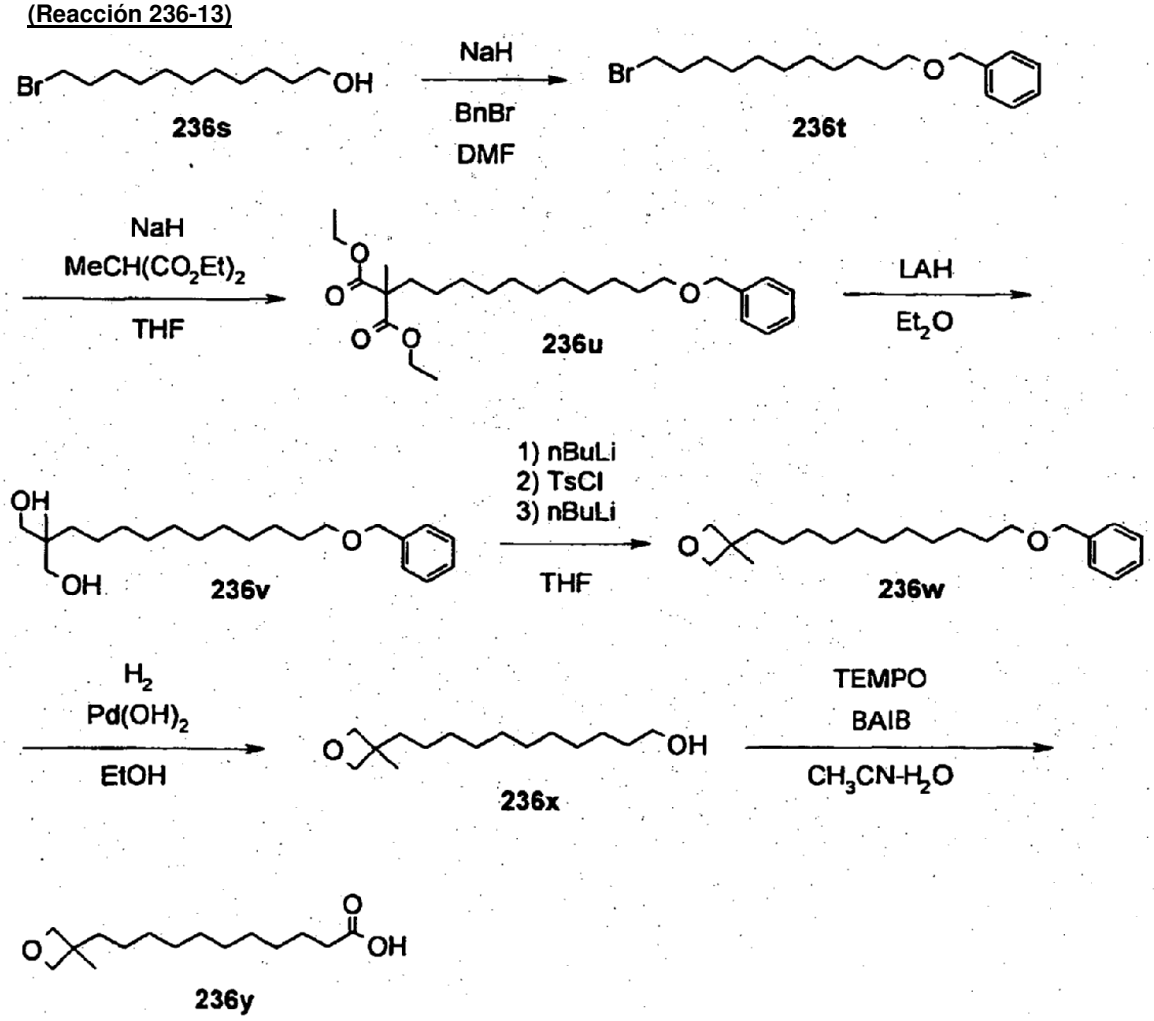
(Reacción 236-12)



El ácido dec-4-inoico se sintetizó por operaciones similares a las del Ejemplo 236-10, Reacción 39-2 y Reacción 236-9 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,32 (4H, m), 1,47 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,49 (2H, m), 2,57 (2H, m).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1026 (ácido 11-(3-metil-oxetan-3-il)-undecanoico) se sintetizó con el siguiente método.

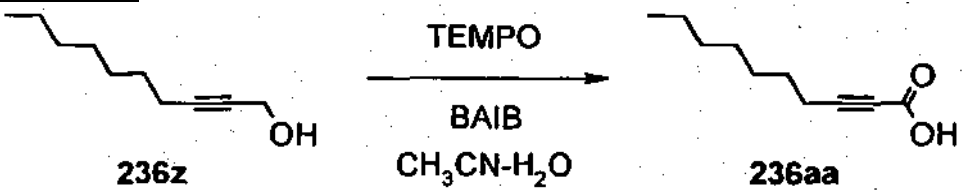
(Reacción 236-13)



El ácido 11-(3-Metil-oxetan-3-il)-undecanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 20-2, Reacción 236-5, Reacción 95-28, Reacción 236-7, Reacción 122-2 y Reacción 236-9 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, s), 1,28 (14H, m), 1,62 (4H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,43 (2H, d, J = 5,6 Hz).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1027 (ácido dec-2-inoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 236-14)

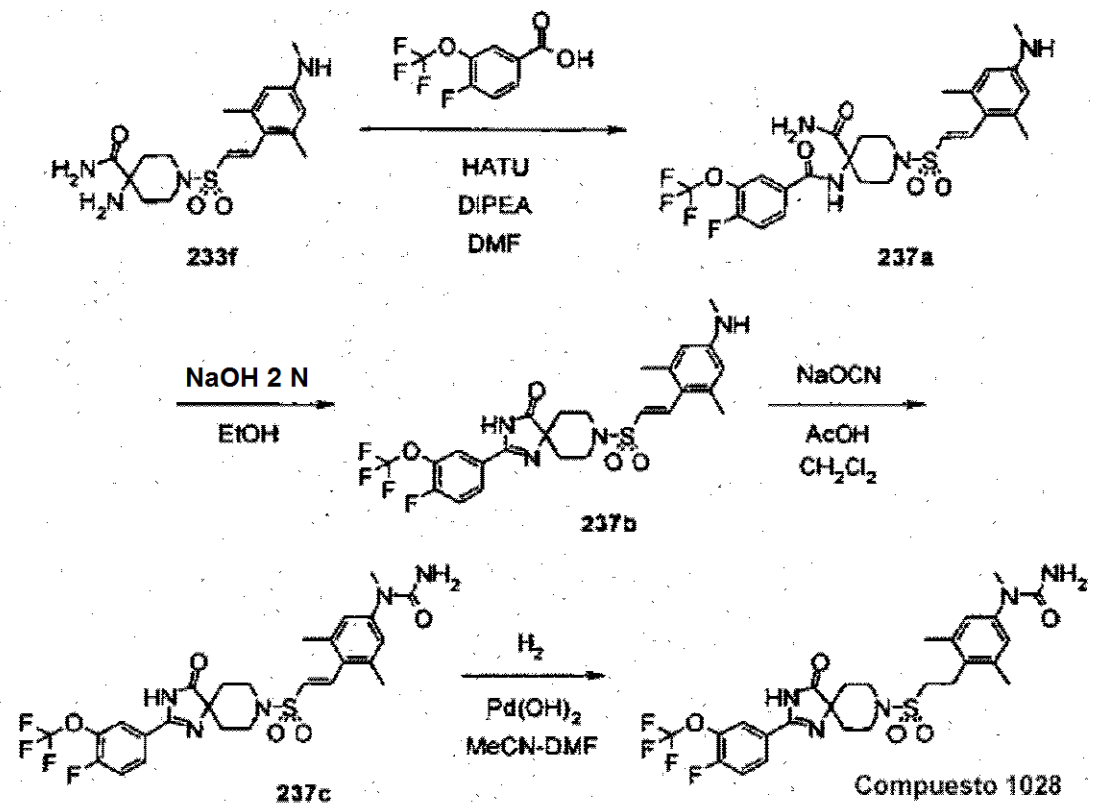


El ácido dec-2-inoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 236-9 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,28 (6H, m), 1,40 (2H, m), 1,59 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 237

1-(4-{2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1028)

(Reacción 237-1)

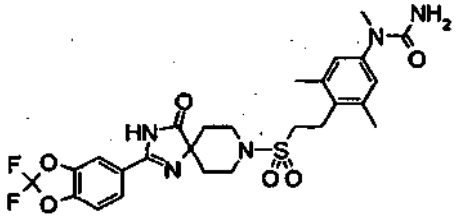
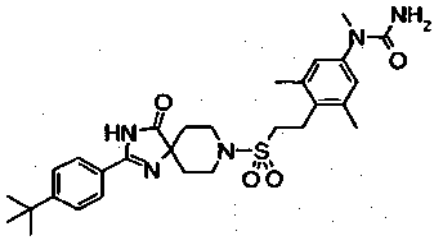


1-(4-{2-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5, Reacción 89-2 y Reacción 184-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 237-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1029 a 1030)

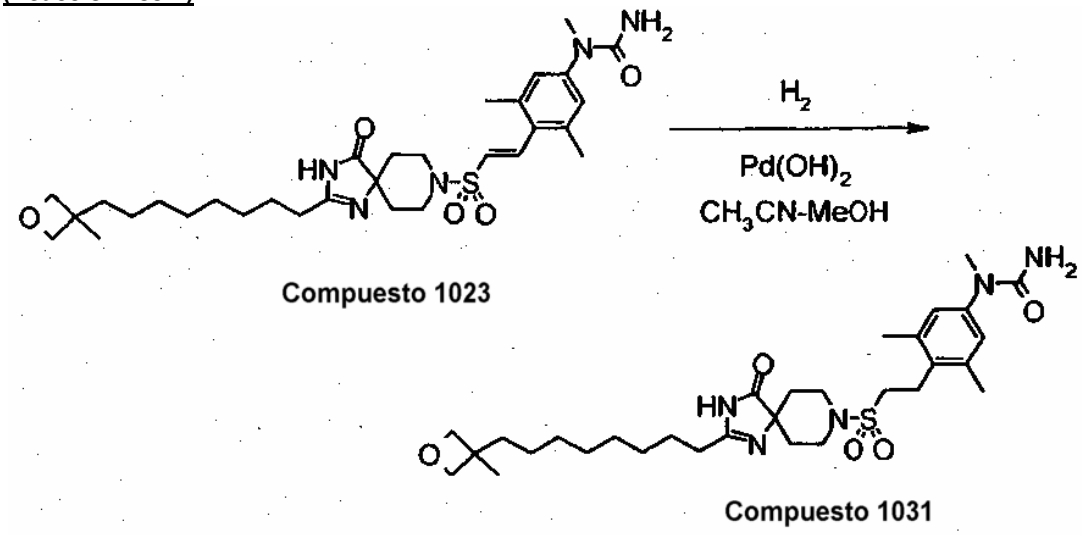
[Tabla 151]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1029		LCMS-F-1	0,95	578 (M+H)+
1030		LCMS-F-1	0,99	554 (M+H)+

Ejemplo 238

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1031)

(Reacción 238-1)



Compuesto 1023

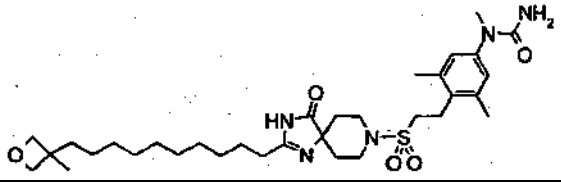
Compuesto 1031

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 184-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 604 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 238-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1032)

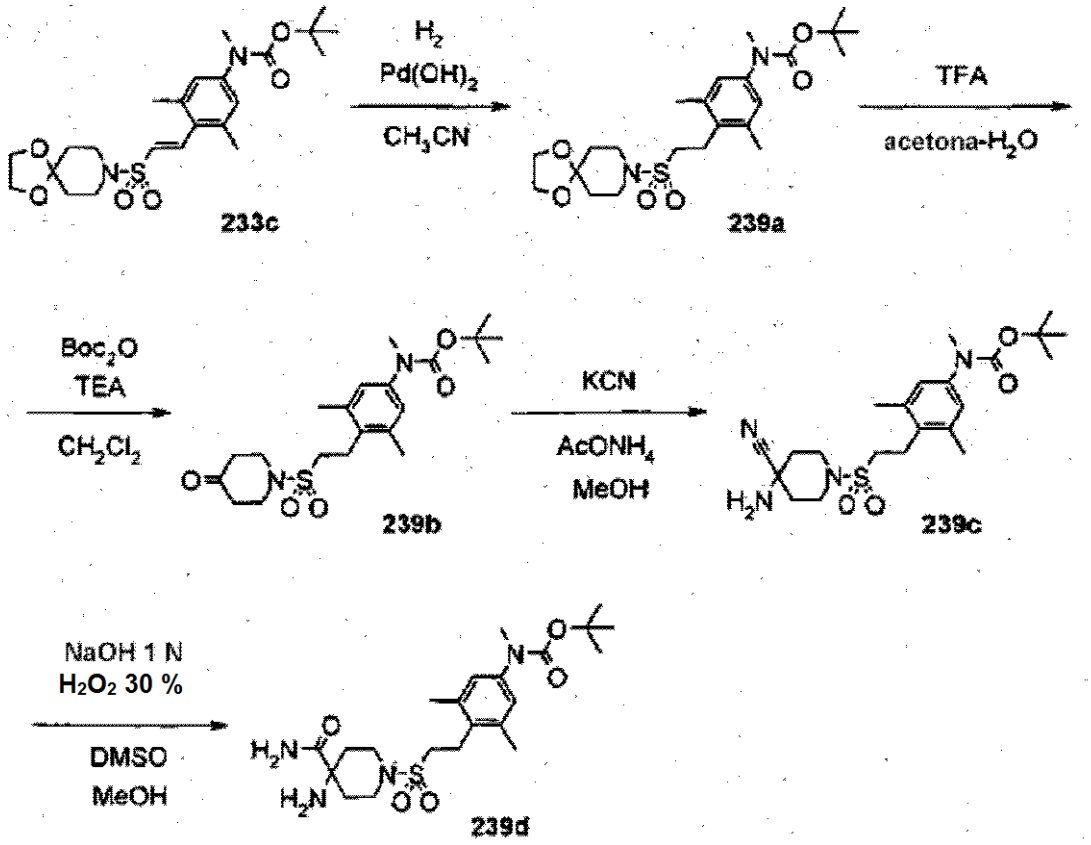
[Tabla 152]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS(m/z)
1032		LCMS-C-2	2,13	630 (M-H)-

Ejemplo 239

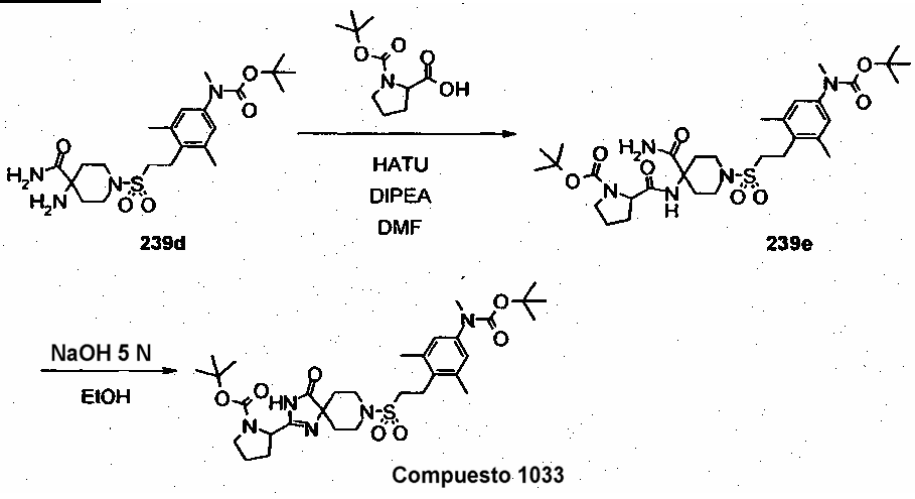
Éster terc-butílico del ácido 2-(8-{2-[4-(tert-Butoxicarbonil-metil-amino)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 1033)

(Reacción 239-1)



El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(4-Amino-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 184-1, Reacción 233-2, Reacción 19-2, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 469 (M+H)+.

(Reacción 239-2)

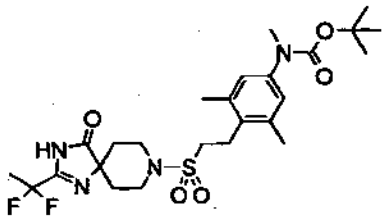


El éster terc-butílico del ácido 2-(8-{2-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 648 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 239-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1034)

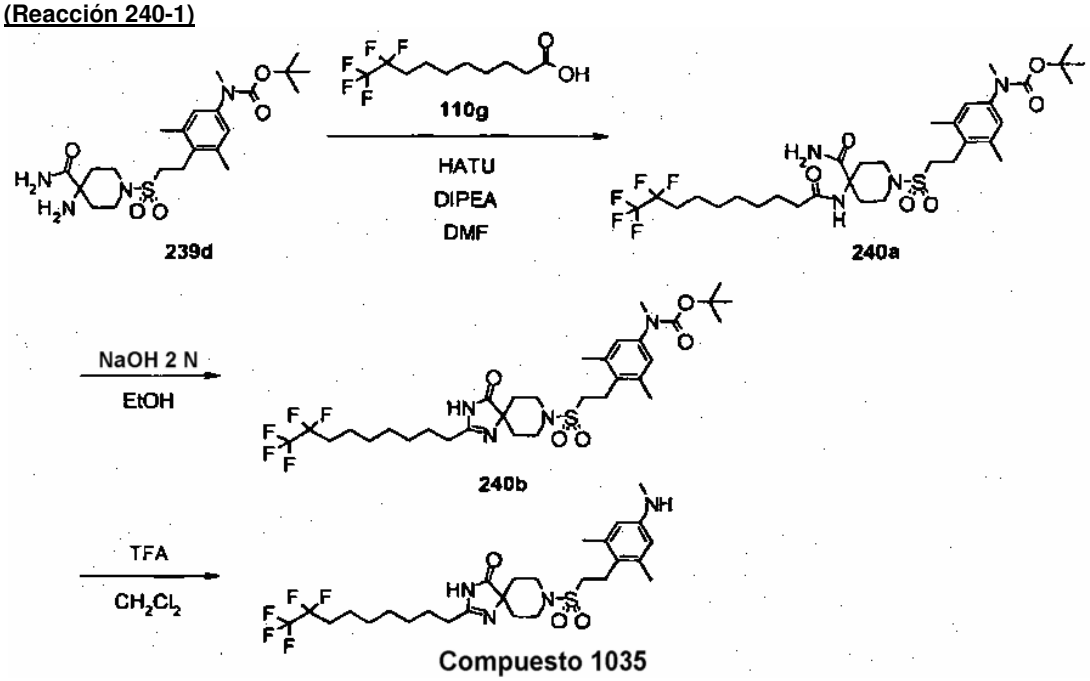
[Tabla 153]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1034		LCMS-F-1	1,01	541 (M-H)-

Ejemplo 240

8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1035)

(Reacción 240-1)

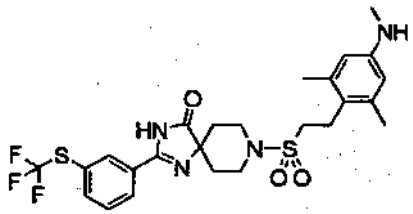


8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5 y Reacción 4-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 595 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 240-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1036)

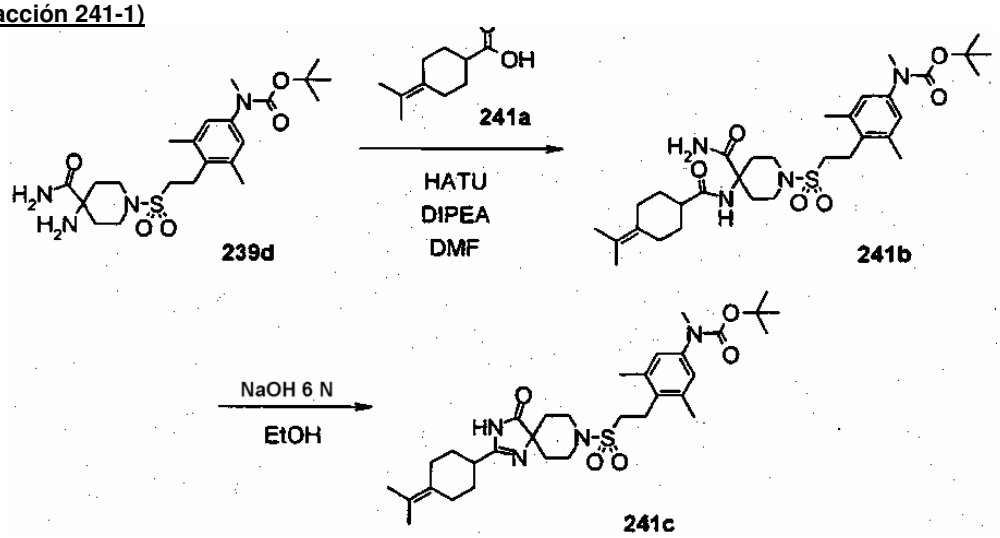
[Tabla 154]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS(m/z)
1036		LCMS-C-1	2,93	555 (M+H)+

Ejemplo 241

8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-isopropilidene-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1037)

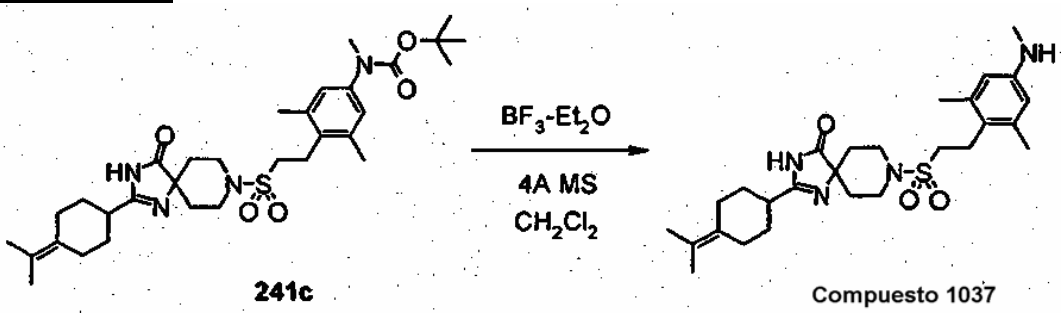
(Reacción 241-1)



El éster terc-butílico del ácido (4-{2-[2-(4-Isopropilidene-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

MS (ESI) m/z = 601 (M+H)+.

(Reacción 241-2)

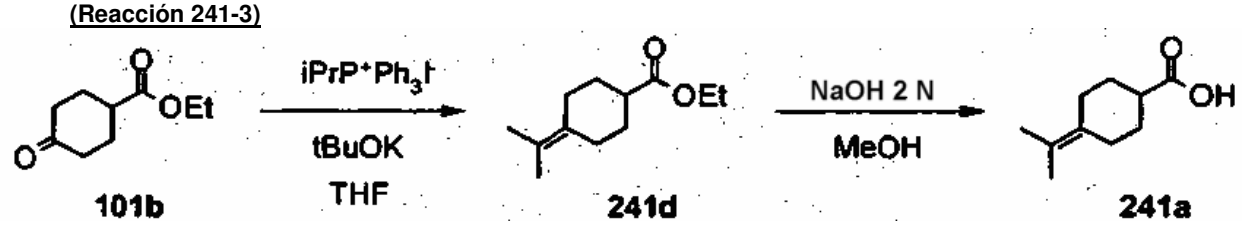


Aproximadamente 40 perlas 4AMS se añadieron a una disolución de éster terc-butílico del ácido (4-{2-[2-(4-isopropilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-metil-carbámico (85,7 mg, 143 µmol) en diclorometano (1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, BF_3Et_2O (90,2 µl, 715 µmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0 ℃, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se desactivó por adición de trietilamina y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/0 -> 92/8) para dar 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilaminofenil)-etanosulfonil]-2-(4-isopropilidene-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

(66,0 mg, 92 %).
MS (ESI) m/z = 501 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1037 (ácido 4-isopropilideno-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 241-3)

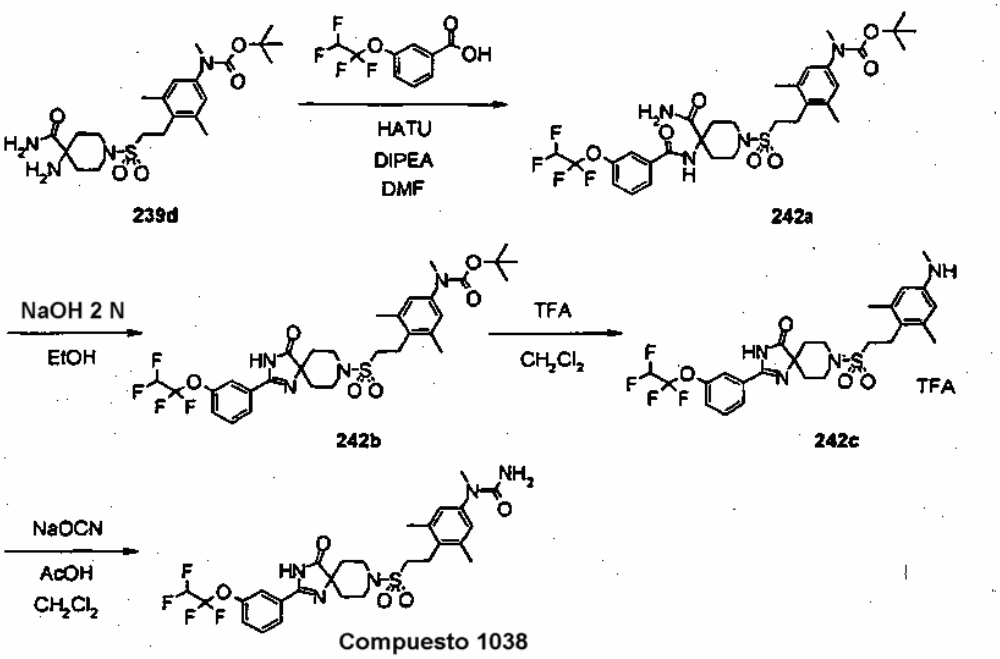


El ácido 4-isopropilideno-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 169 (M+H)+.

Ejemplo 242

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1038)

(Reacción 242-1)

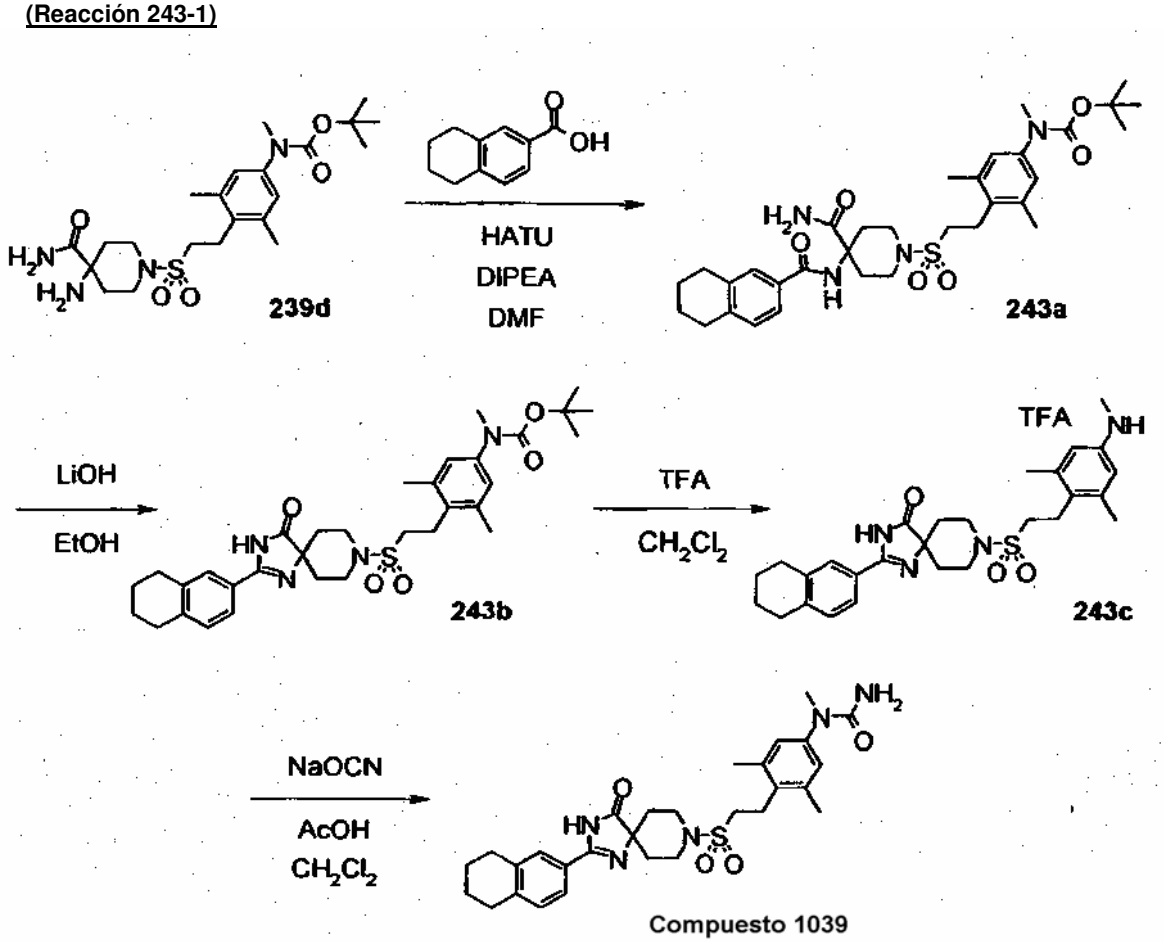


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 614 (M+H)+.

Ejemplo 243

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-Naftalen-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1039)

(Reacción 243-1)

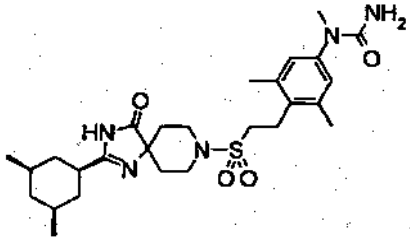


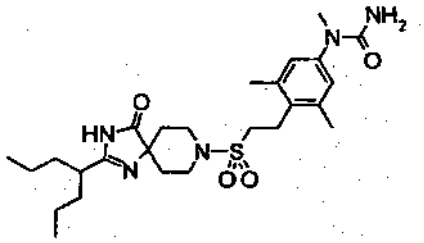
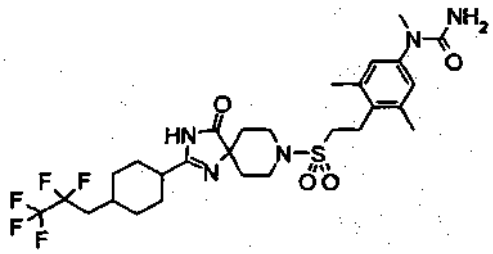
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-Naftalen-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 236-2, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 552 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 243-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1040 a 1042)

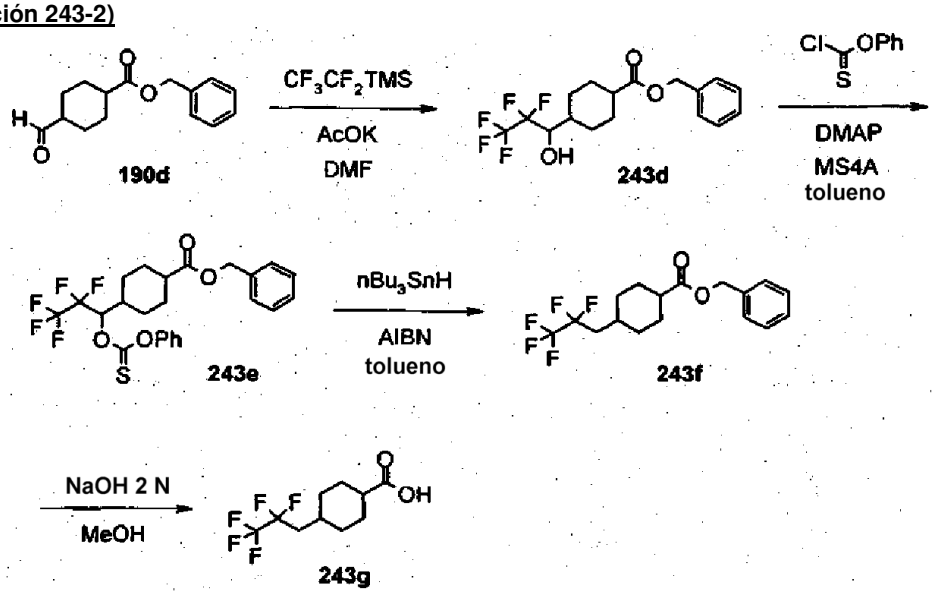
[Tabla 155]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1040		LCMS-A-1	2,06	532 (M+H)+

1041		LCMS-A-1	2,00	520 (M+H)+
1042		LCMS-A-1	2,26	636 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1042 (ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 243-2)

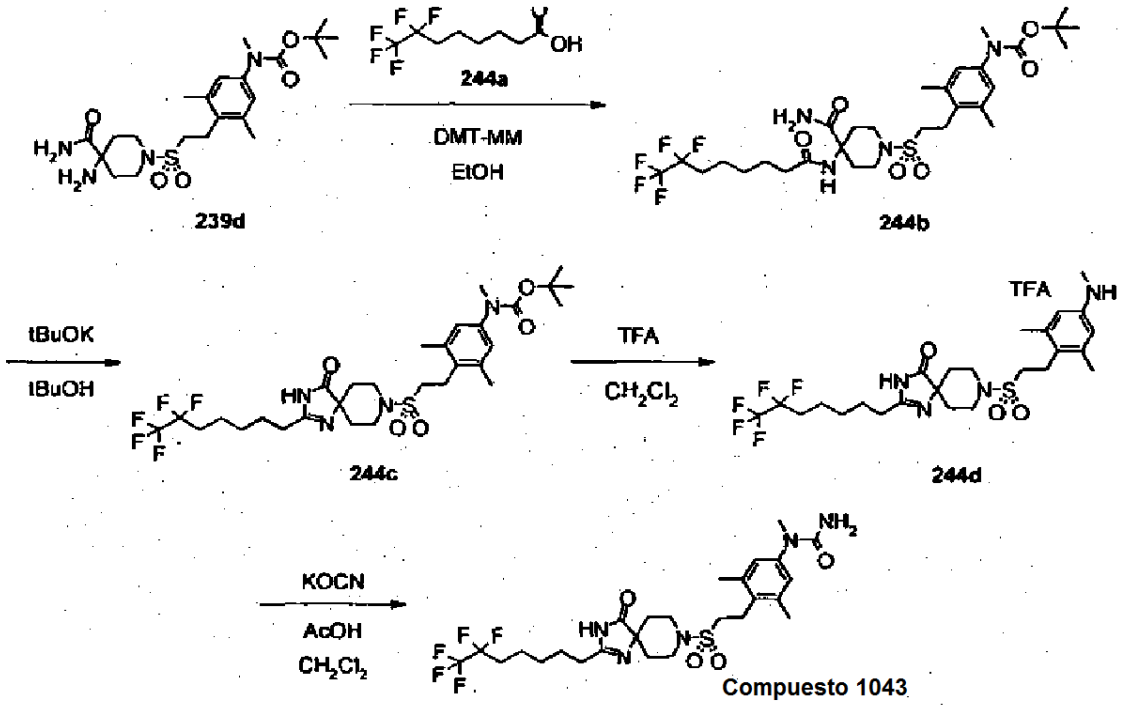


El ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-4, Reacción 193-5, Reacción 193-6 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,64 (0,6H, qui, J = 4,9 Hz), 2,29 (0,4H, tt, J = 12,2, 3,4 Hz), 2,09-1,06 (11H, m). (cis/trans = ca 6 : 4)

Ejemplo 244

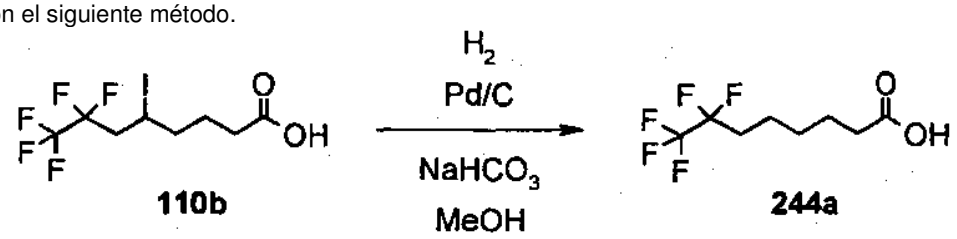
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6,6,7,7,7-pentafluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1043)

(Reacción 244-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6,6,7,7,7-pentafluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1, Reacción 10-12, la Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 610 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1043 (ácido 7,7,8,8,8-pentafluoro-octanoico) se sintetizó con el siguiente método.

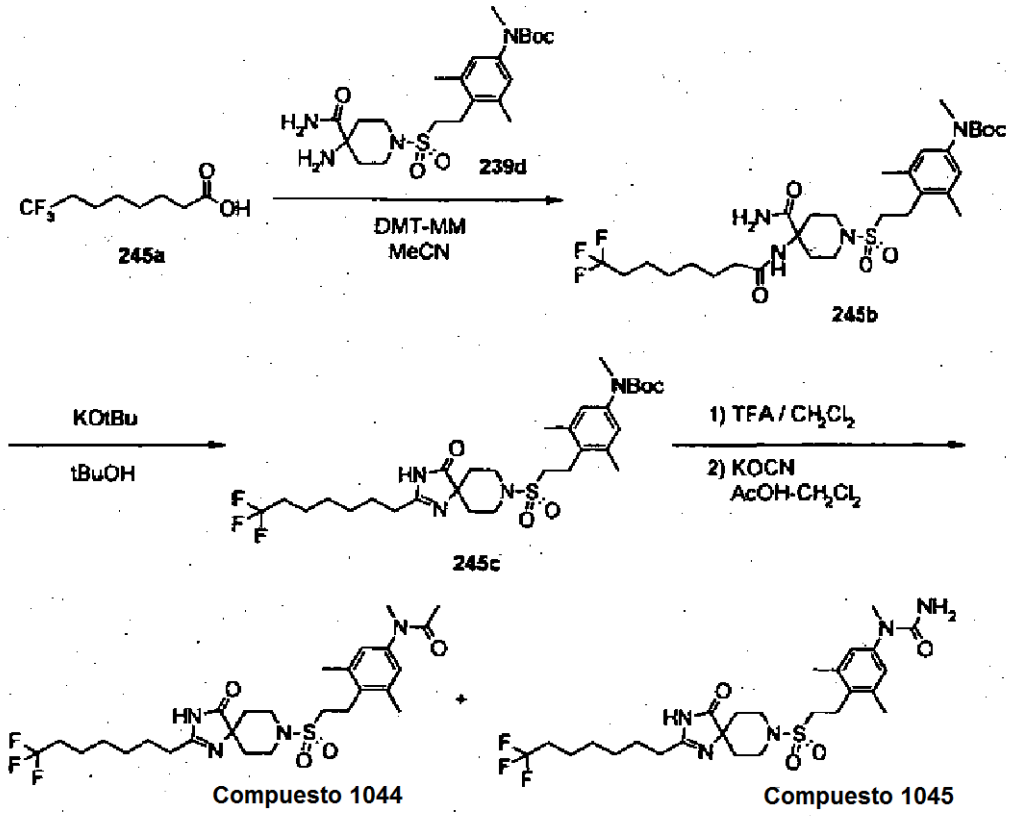


El ácido 7,7,8,8,8-pentafluoro-octanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 18-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42-1,48 (2H, m), 1,57-1,73 (4H, m), 2,03 (2H, tt, J = 6,8, 18,2 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 245

N-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida (Compuesto 1044) y 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1045)

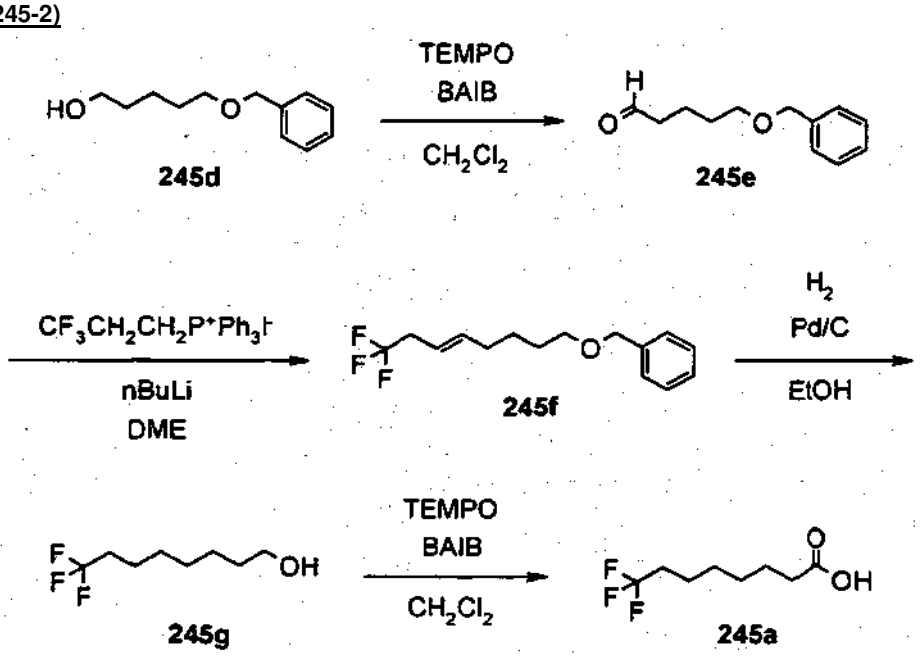
(Reacción 245-1)



N-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida
MS (ESI) m/z = 573 (M+H)+ y
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea
MS (ESI) m/z = 574 (M+H)+
se sintetizaron mediante operaciones similares a las de la Reacción 10-1, Reacción 10-12, la Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1044 y el Compuesto 1045 (ácido 8,8,8-trifluoro-octanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 245-2)

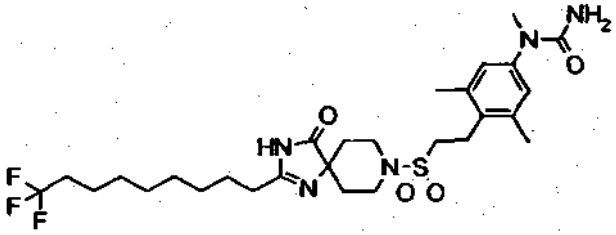
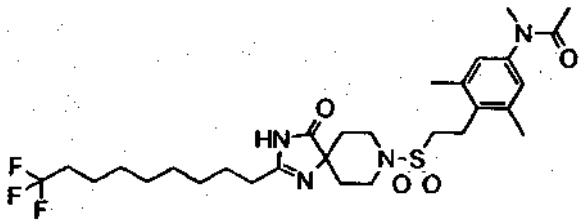


El ácido 8,8,8-trifluoro-octanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 109-1, Reacción 101-1, Reacción 18-2 y Reacción 109-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,46 (4H, br-m), 1,52-1,68 (2H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,2 Hz).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 245-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1046 al Compuesto 1047)

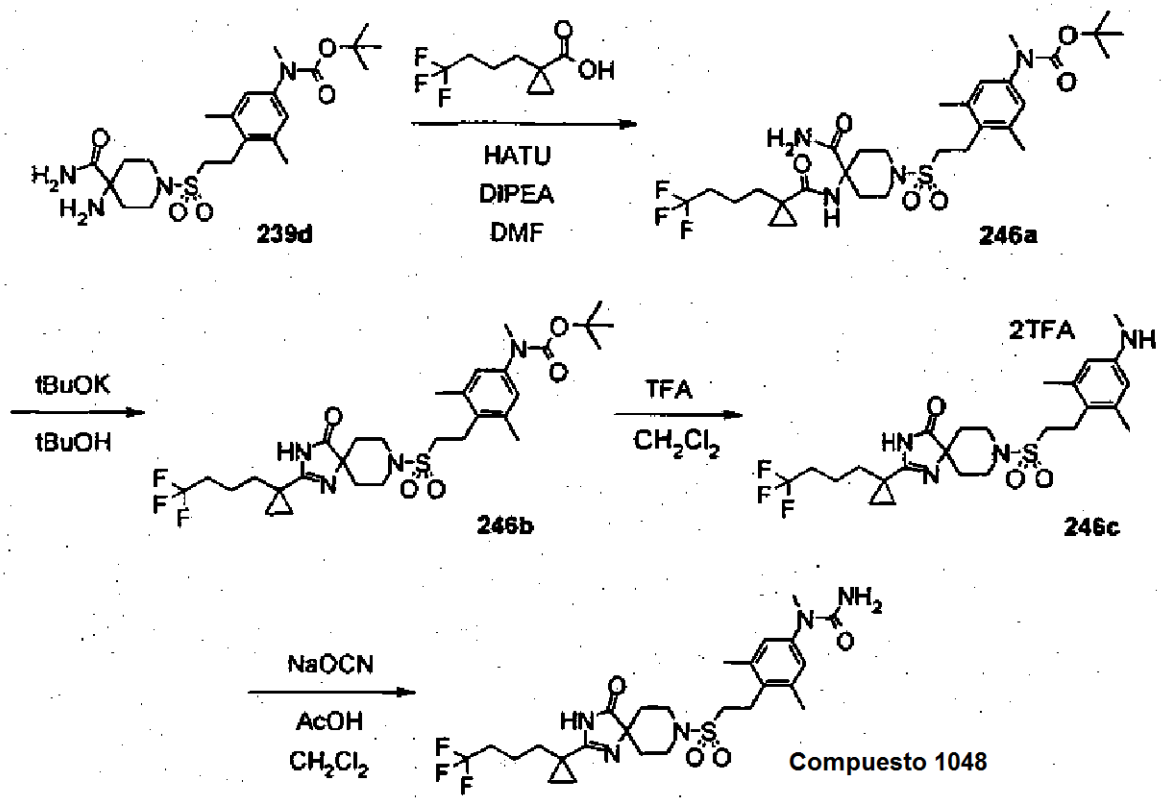
[Tabla 156]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1046		LCMS-B-1	2,03	602 (M+H)+
1047		LCMS-B-1	2,16	601 (M+H)+

Ejemplo 246

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclopropil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1048)

(Reacción 246-1)

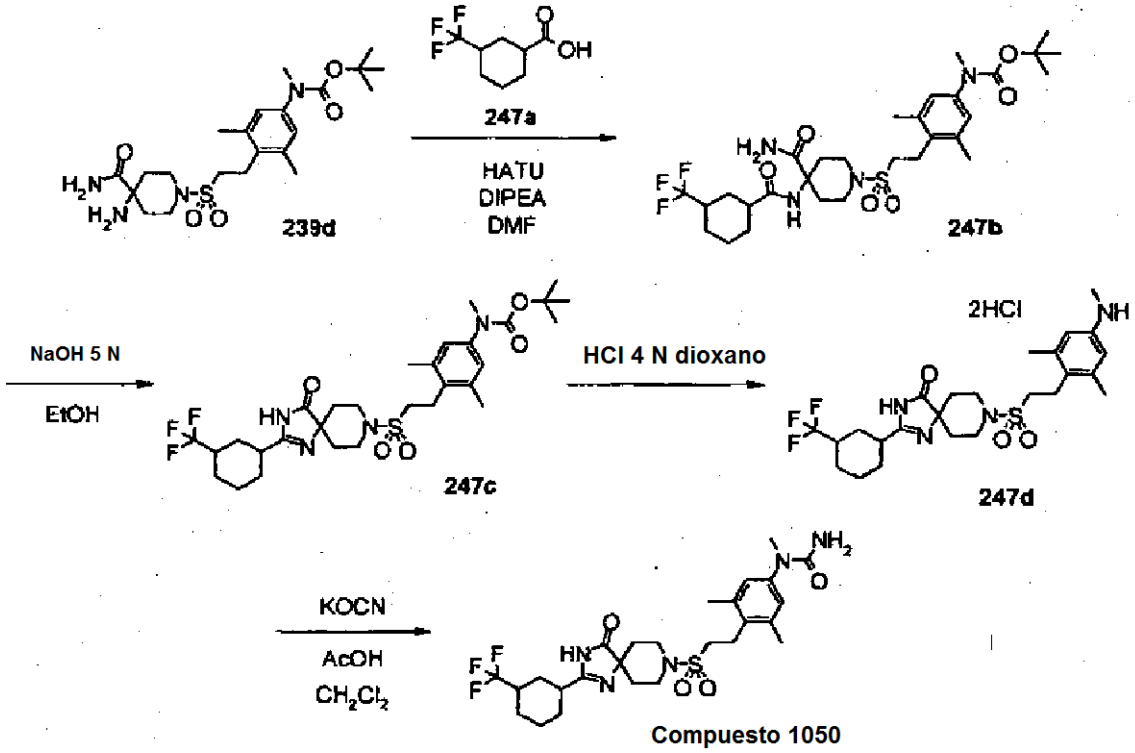


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclopropil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12, la Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+.

Ejemplo 247

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1050)

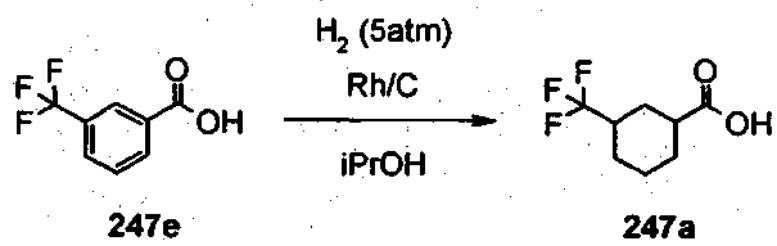
(Reacción 247-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 189-5, Reacción 5-3 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1050 (ácido 3-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

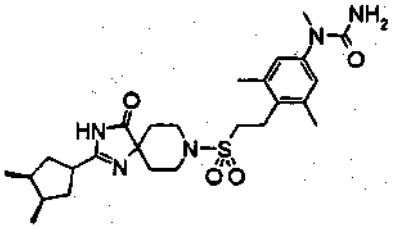
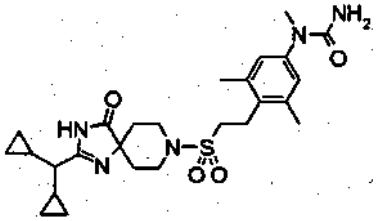
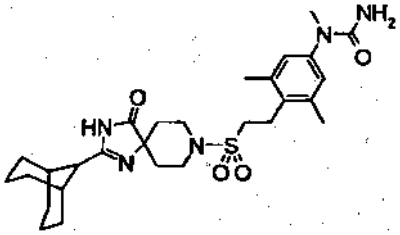
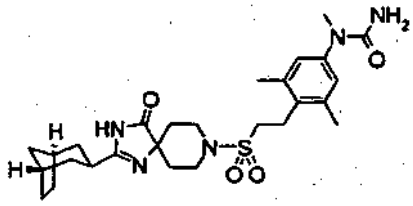
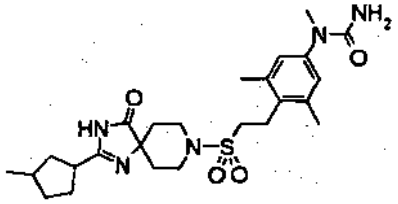
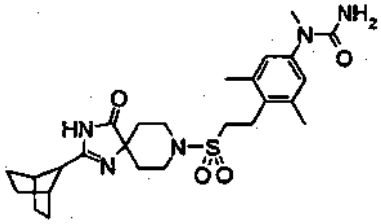
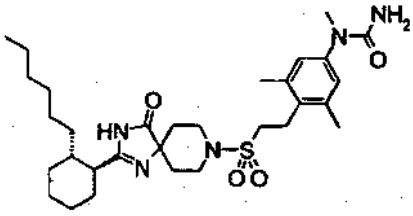
(Reacción 247-2)

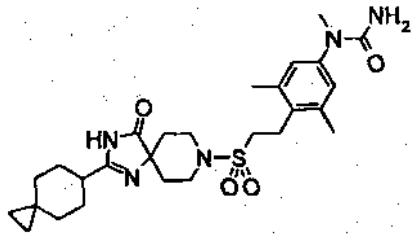


El ácido 3-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-2,40 (9,57H, m), 2,88 (0,43H, m) (cis : trans = 1,3: 1)

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 247-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuestos 1051 a 1058)

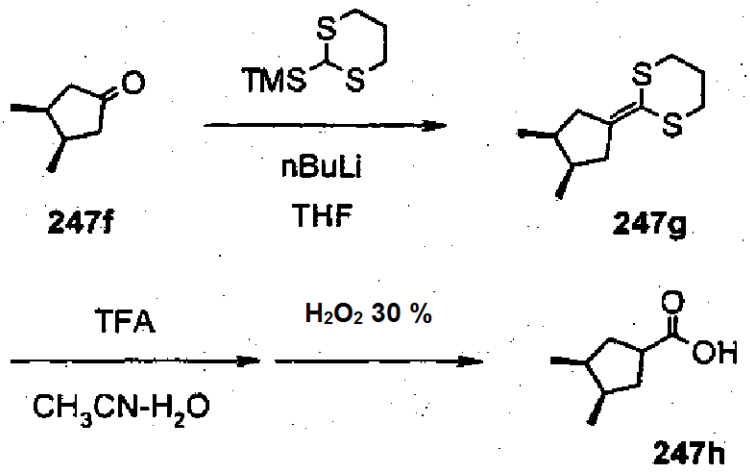
[Tabla 157]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1051		LCMS-F-1	0,93	518 (M+H)+
1052		LCMS-F-1	0,87	516 (M+H)+
1053		LCMS-F-1	0,99	544 (M+H)+
1054		LCMS-F-1	0,93	530 (M+H)+
1055		LCMS-F-1	0,89	504 (M+H)+
1056		LCMS-F-1	0,91	516 (M+H)+
1057		LCMS-F-1	1,08	588 (M+H)+

1058		LCMS-F-1	0,94	530 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1051 (ácido cis-3,4-dimetil-ciclopentanecarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

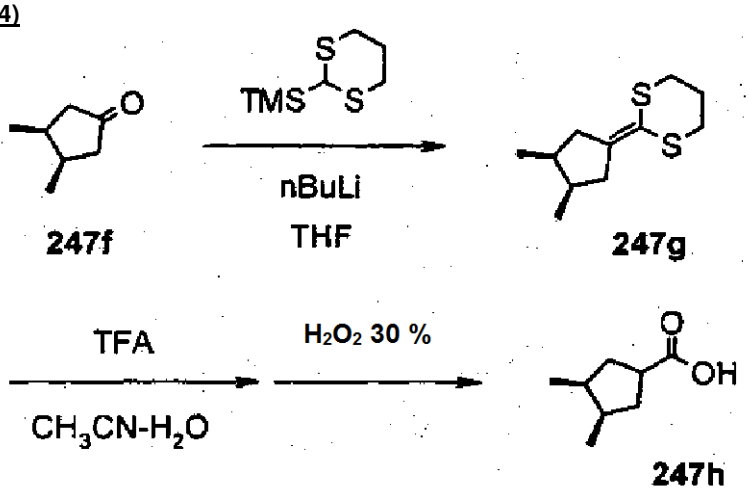
(Reacción 247-3)



El ácido cis-3,4-dimetil-ciclopentanecarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,89 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,58-1,68 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,78 (0,4H, dd, J = 17,2, 8,8 Hz), 2,92-3,00 (0,6H, m) (cis : trans = 6 : 4).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1052 (ácido diciclopropil-acético) se sintetizó con el siguiente método.

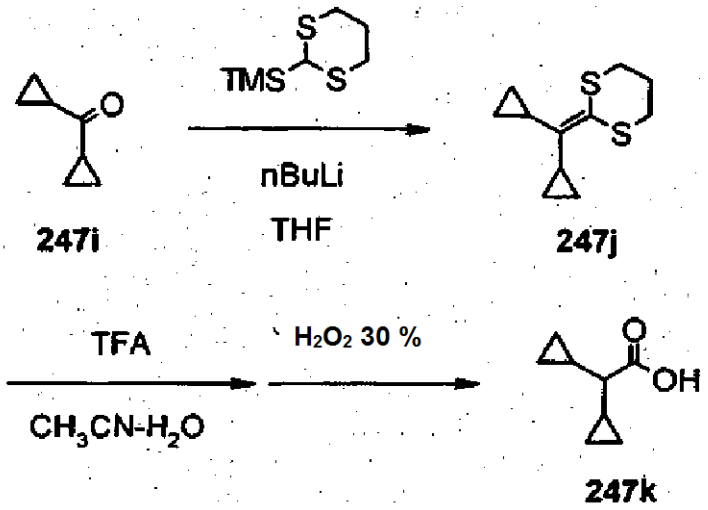
(Reacción 247-4)



El ácido diciclopropil-acético se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 80,24-0,33 (4H, m), 0,48-0,52 (2H, m), 0,58-0,62 (2H, m), 1,05-1,10 (3H, m).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1053 (ácido biciclo[3,3,1]nonane-9-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

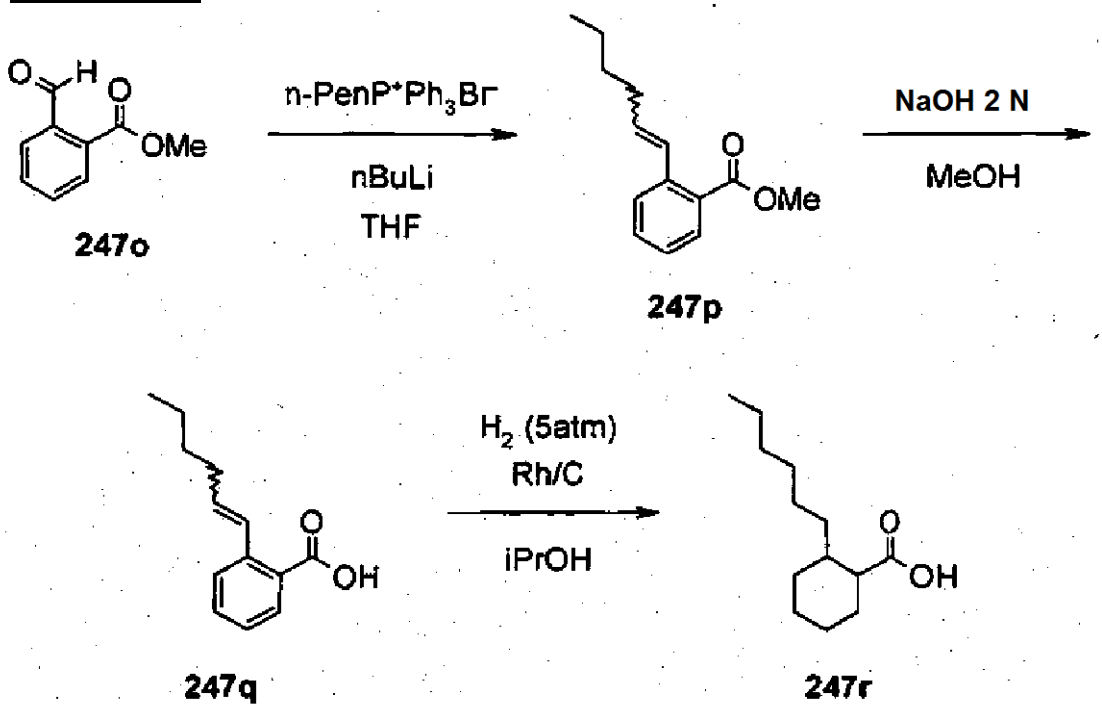
(Reacción 247-5)



El ácido biciclo[3,3,1]nonane-9-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) 81,48-1,63 (4H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1.83-1.96 (6H, m), 2,33 (2H, br), 2,46 (1H, br).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1057 (ácido 2-hexil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

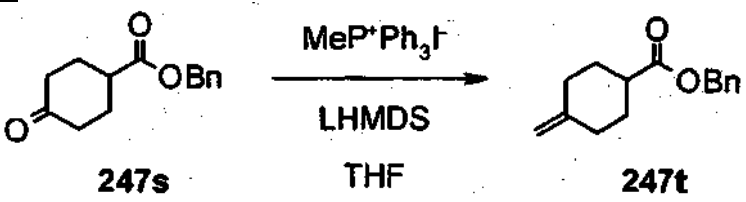
(Reacción 247-6)



El ácido 2-hexil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 101-1, Reacción 95-18 y Reacción 193-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,20-1,55 (13H, m), 1,60-1,90 (6H, m), 2,56-2,59 (1H, m).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1058 (ácido espiro[2,5]octano-6-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

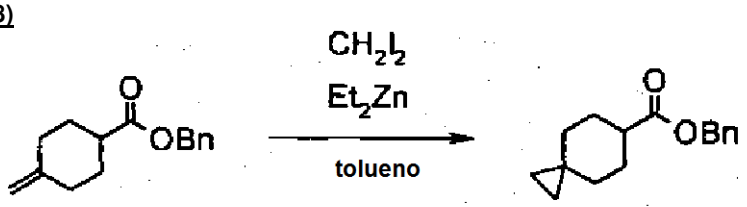
(Reacción 247-7)



247s 247t

El éster bencílico del ácido 4-metileno-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-9 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 231 (M+H)+.

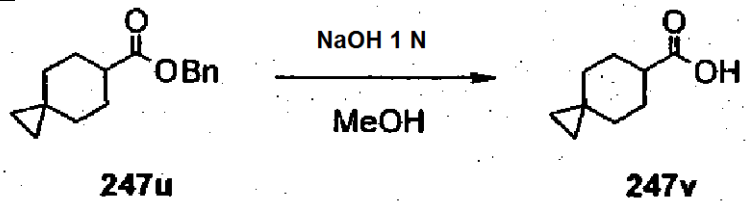
(Reacción 247-8)



247t 247u

Et_2Zn (disolución 1,08 M en hexano, 5,23 ml 5,65 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-metileno-ciclohexano-carboxílico (86,3 mg, 375 µmol) en tolueno (1,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. CH_2I_2 (500 µl, 6,22 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 28 horas. A continuación, Et_2Zn (disolución 1,08 M en hexano, 2,60 ml 2,22 mmol) y CH_2I_2 (260 µl, 3,23 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 60 °C durante cuatro días. Además, Et_2Zn (disolución 1,08 M en hexano, 2,60 ml 2,22 mmol) y CH_2I_2 (500 µl, 6,22 mmol) se añadieron a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a 60 °C durante un día. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de ácido clorhídrico al 1 % y se diluyó con acetato de etilo y Et_2O. La capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa de HCl al 1 %, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 65/35) para dar el éster bencílico del ácido espiro[2,5]octane-6-carboxílico (70,6 mg, 77 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,19-0,22 (2H, m), 0,26-0,30 (2H, m), 0,94-1,00 (2H, m), 1,60-1,72 (4H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,37-2,42 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,38 (5H, m).

(Reacción 247-9)



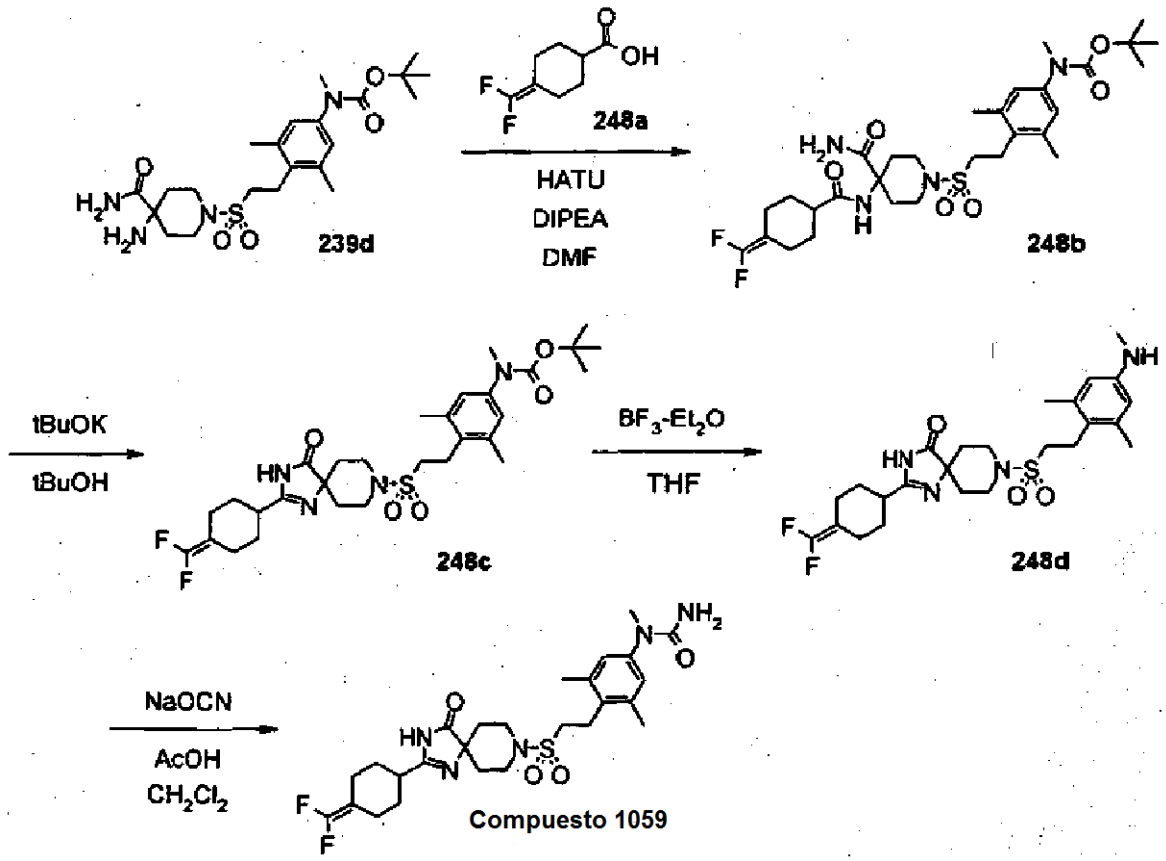
247u 247v

El ácido espiro[2,5]octano-6-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,19-0,24 (2H, m), 0,28-0,30 (2H, m), 0,97-1,03 (2H, m), 1,60-1,72 (4H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 2,35-2,42 (1H, m).

Ejemplo 248

1-(4-{2-[2-(4-Difluorometilene-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1059)

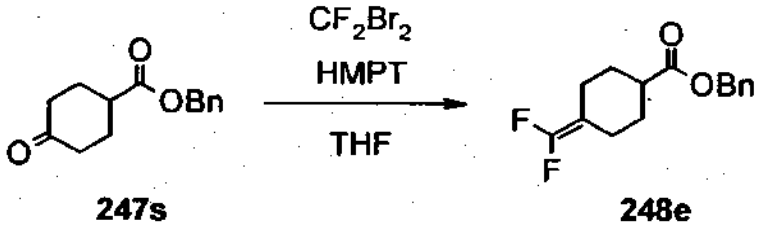
(Reacción 248-1)



1-(4-{2-[2-(4-Difluorometilene-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12, Reacción 241-2 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 552 (M+H)+.

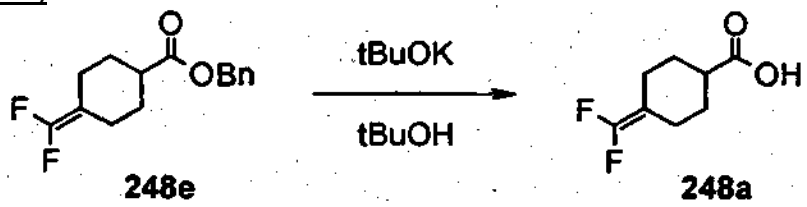
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1059 (ácido 4-difluorometileno-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 248-2)



HMPT (7,40 ml, 39,5 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (1,50 g, 6,59 mmol) y CF_2Br_2 (1,8 ml, 19,8 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 75/25) para dar el éster bencílico del ácido 4-difluorometileno-ciclohexanocarboxílico (166 mg, 9 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (2H, ddd, J = 12, 12, 4 Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,43-2,49 (3H, m), 5,12 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m).

(Reacción 248-3)

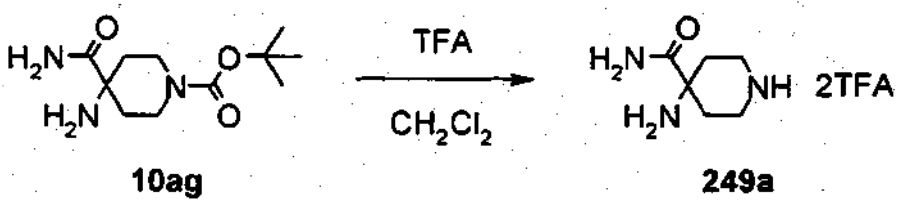


El ácido 4-difluorometilene-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 215-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52-1,63 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,43-2,49 (3H, m).

Ejemplo 249

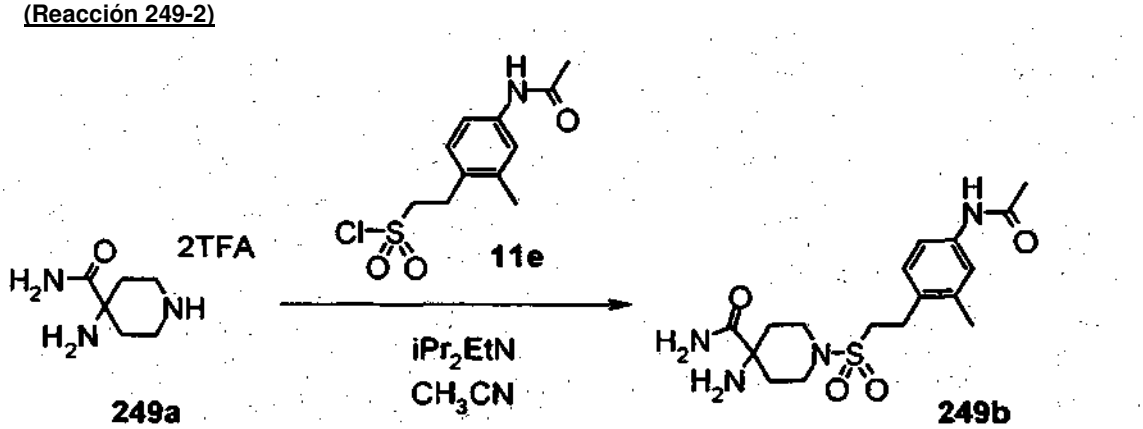
N-[4-(2-{2-[4-(2,2-Difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1060)

(Reacción 249-1)



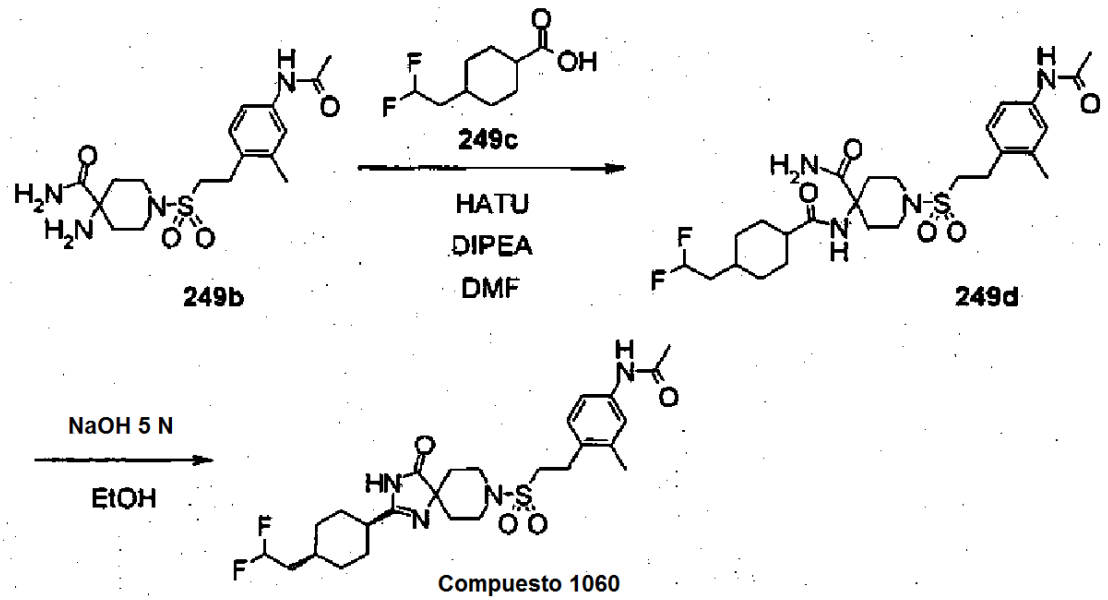
Se añadió ácido trifluoroacético (6,17 ml, 83,0 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (2,02 g, 8,30 mmol) en diclorometano (16,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2,00 ml), se concentró varias veces a presión reducida dos veces y se secó a presión reducida para dar la amida del ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico como sal de 2TFA en forma de una sustancia incolora (3,25 g).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,10-2,19 (2H, br-m), 2,56-2,65 (2H, m), 3,34-3,45 (4H, m).

(Reacción 249-2)



La amida del ácido 1-[2-(4-acetilamino-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-amino-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 5-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 383 (M+H)+.

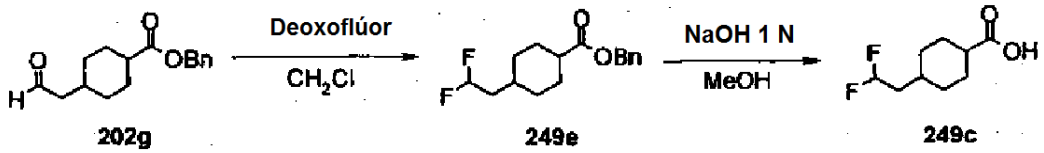
(Reacción 249-3)



N-[4-(2-{2-[4-(2,2-Difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 539 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1060 (4-(2,2-difluoro-etil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 249-4)

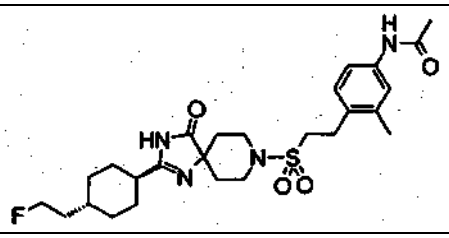


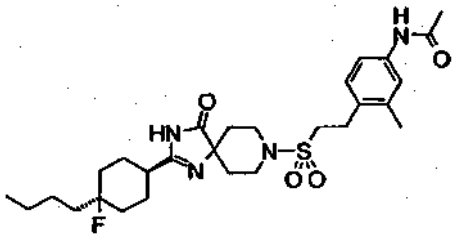
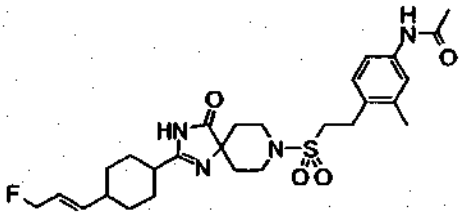
El ácido 4-(2,2-Difluoro-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00-2,04 (11H, m), 2,27 (0,25H, tt, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,60-2,64 (0,75H, m), 5,68-6,01 (1H, m) (cis : trans = 3 : 1).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 249-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1061 a 1063)

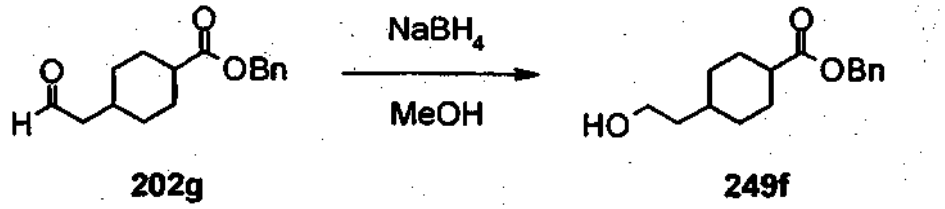
[Tabla 158]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1061		LCMS-C-1	2,40	521 (M+H)+

1062		LCMS-B-1	1,98	549 (M+H)+
1063		LCMS-B-1	1,76	533 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1061 (4-(2-fluoro-etil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

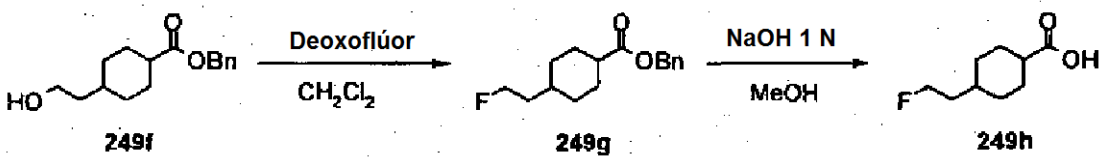
(Reacción 249-5)



Se añadió borohidruro de sodio (89 mg, 2,35 mmol) a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-ciclohexanocarboxílico (306 mg, 1,18 mmol) en metanol (6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. y a continuación se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster bencílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (299 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,32 (2H, m), 1,40-1,63 (9H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,25-2,33 (0,2H, m), 2,55-2,62 (0,8H, m), 3,67 (1,6H, t, J = 6,8 Hz), 3,69 (0,4H, t, J = 6,4 Hz), 7.30-7.40 (5H, m) (cis : trans = 4 : 1).

(Reacción 249-6)

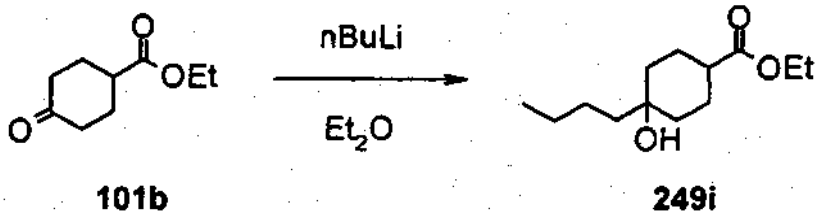


El ácido 4-(2-fluoro-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93-2,03 (11H, m), 2,26 (0,2H, tt, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,57-2,62 (0,8H, m), 4,39-4,56 (2H, m) (cis : trans = 4 : 1).

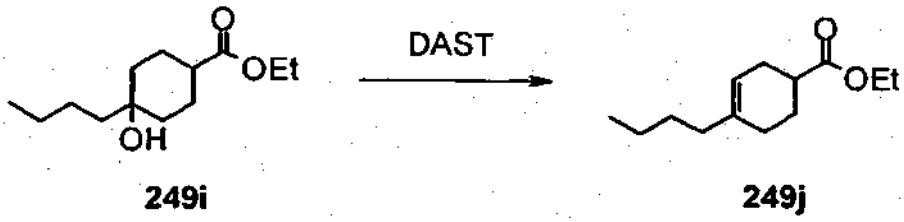
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1062 (4-butil-4-fluoro-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 249-7)



Una disolución de n-BuLi 2,6 M en THF (681 µl, 1,77 mmol) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanoecarboxílico (186 µl, 1,18 mmol) en Et_2O (4,0 ml) a -60 °C bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se agitó a -60 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se desactivó por adición de agua y posterior dilución con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

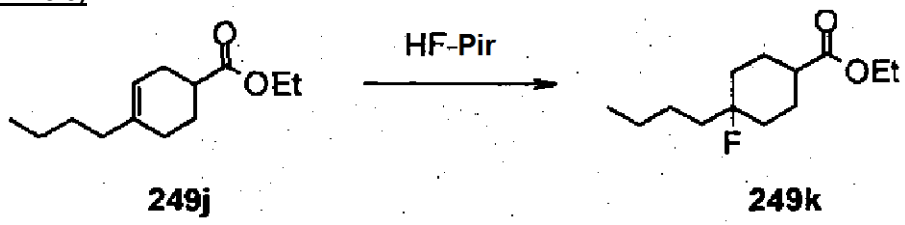
(Reacción 249-8)



249i **249j**

El éster etílico del ácido 4-butil-ciclohex-3-enocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 25-15 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 211 (M+H)+.

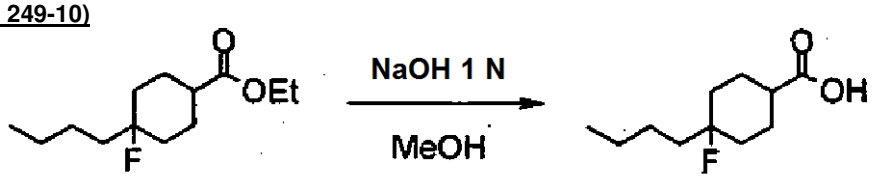
(Reacción 249-9)



249j **249k**

HFPy (0,5 ml) se añadió a éster etílico del ácido 4-butil-ciclohex-3-enecarboxílico (43,0 mg, 205 µmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano y a continuación se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a 0 °C. La capa orgánica se lavó con HCl 2 N, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 97/3) para dar el éster etílico del ácido 4-butil-4-fluoro-ciclohexanocarboxílico (22,5 mg, 48 %, cis:trans = 1:3). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,25 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,28-1,38 (6H, m), 1,51-1,84 (6H, m),
1,84-2,00 (2H, m), 2,20-2,26 (0,75H, m), 2,48-2,54 (0,25H, m), 4,10-4,16 (2H, m).

(Reacción 249-10)

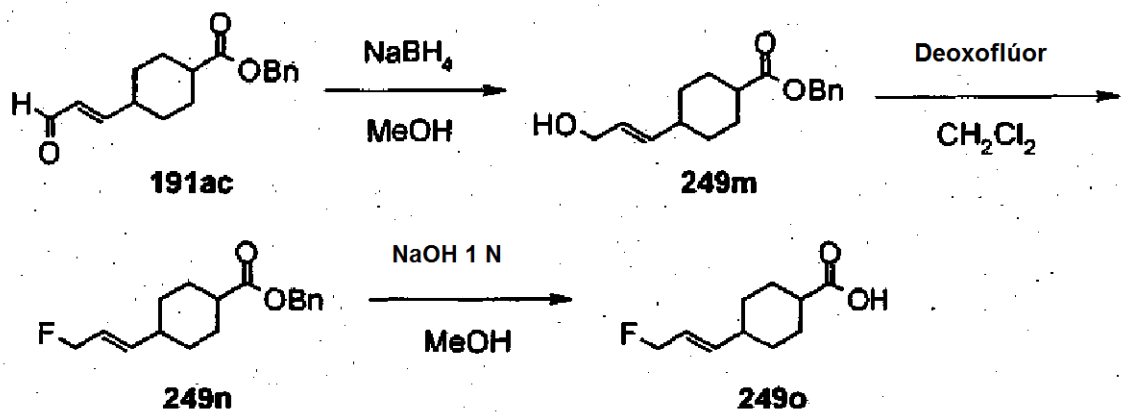


249k **249l**

El ácido 4-butil-4-fluoro-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,46 (6H, m), 1,50-1,62 (2H, m), 1,69-2,05 (6H, m), 2,25-2,35 (0,75H, m), 2,58-2,70 (0,25H, m).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1063 (ácido 4-((E)-3-fluoro-propenil)-ciclohexano-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 249-11)

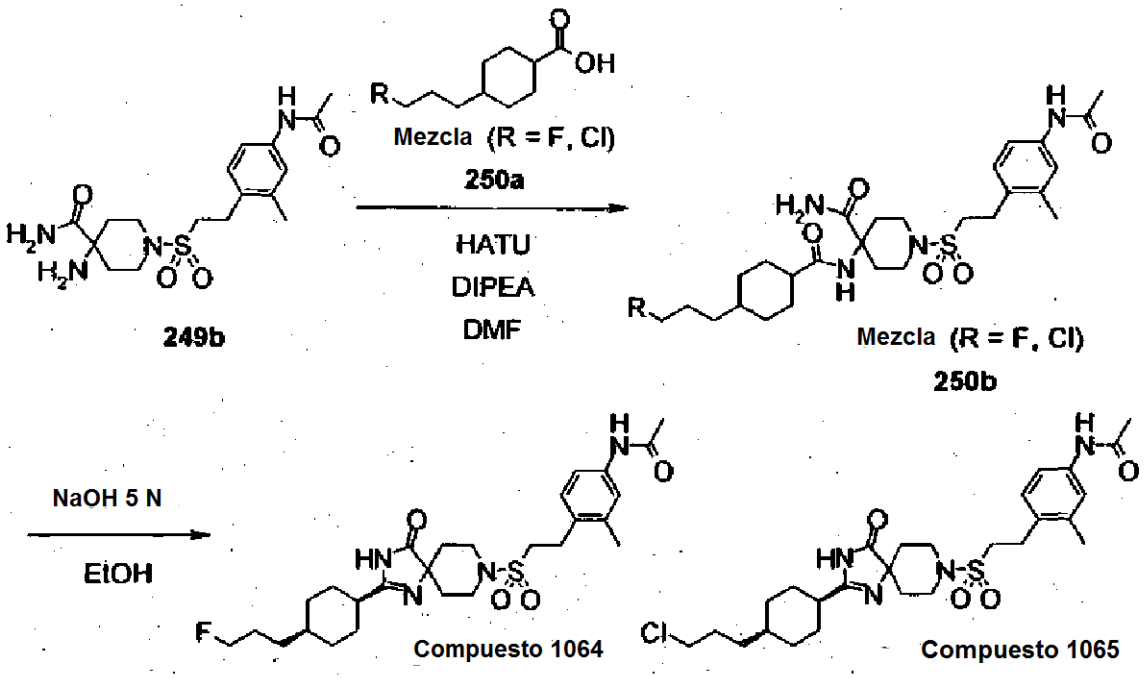


El ácido 4-((E)-3-Fluoro-propenil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 249-5, Reacción 191-11 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación completa.

Ejemplo 250

N-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1064) y N-[4-(2-{2-[4-(3-cloro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1065)

(Reacción 250-1)

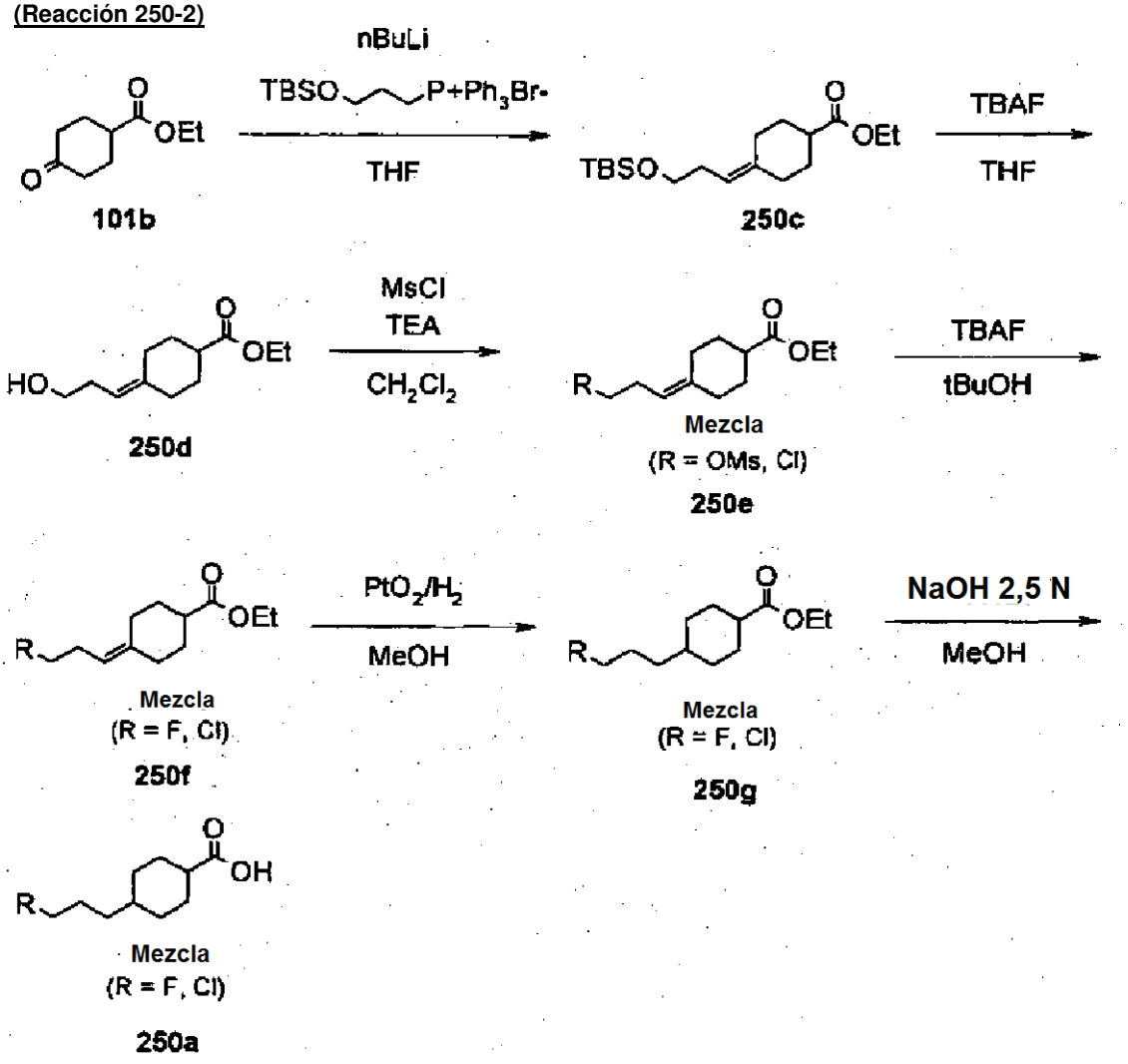


N-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida
MS (ESI) m/z = 535 (M+H)+
y N-[4-(2-{2-[4-(3-cloro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil)-acetamida
MS (ESI) m/z = 551 (M+H)+
se sintetizaron según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1064 y el Compuesto 1065 (una mezcla de ácido

4-(3-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-(3-cloro-propil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 250-2)

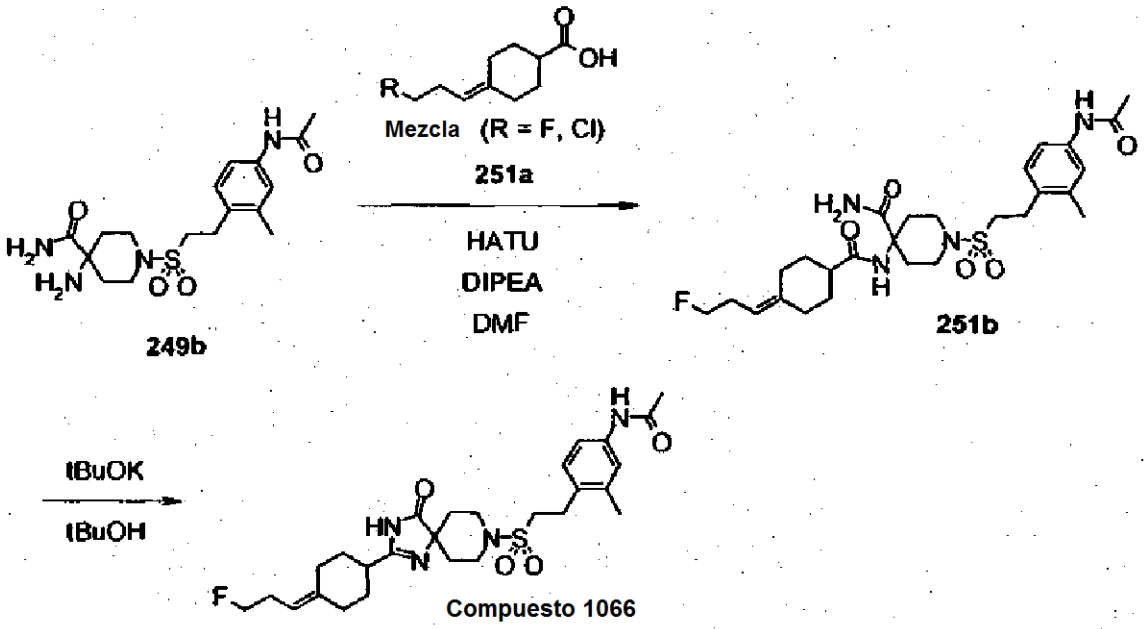


Una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-(3-cloro-propil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 101-1, Reacción 39-2, Reacción 5-4, Reacción 119-3, Reacción 18-2 (usando óxido de platino) y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación completa.

Ejemplo 251

N-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-propilidene)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1066)

(Reacción 251-1)

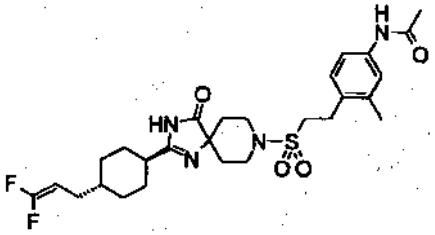
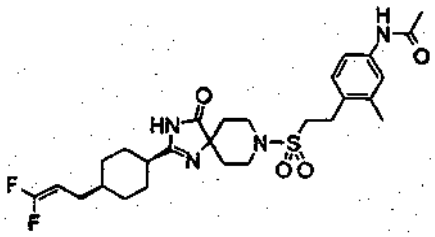
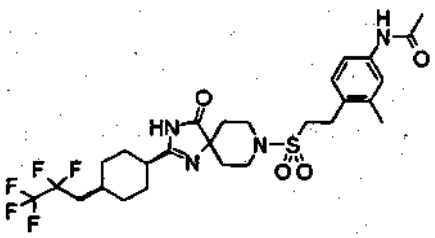


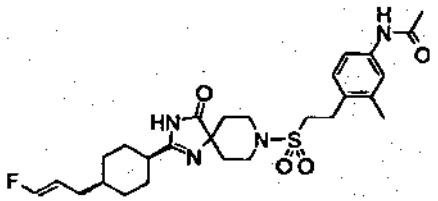
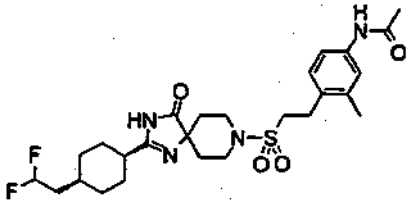
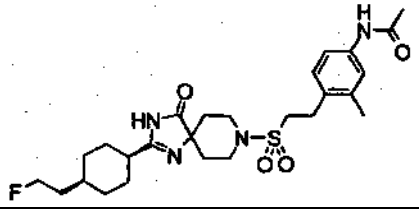
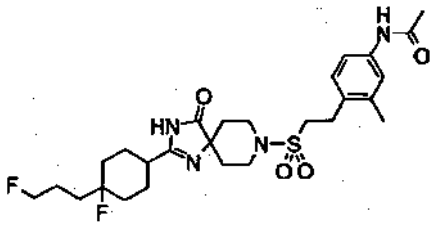
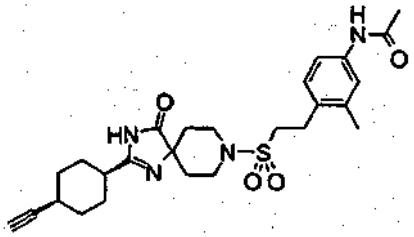
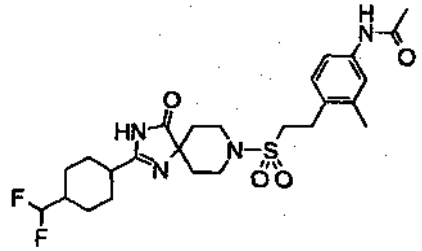
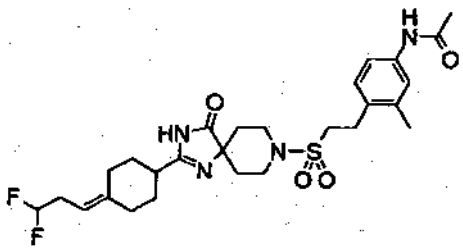
N-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-propilidene)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-ace tamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 533 (M+H)+.

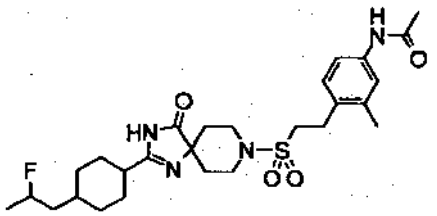
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 251-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1067 a 1077)

[Tabla 159]

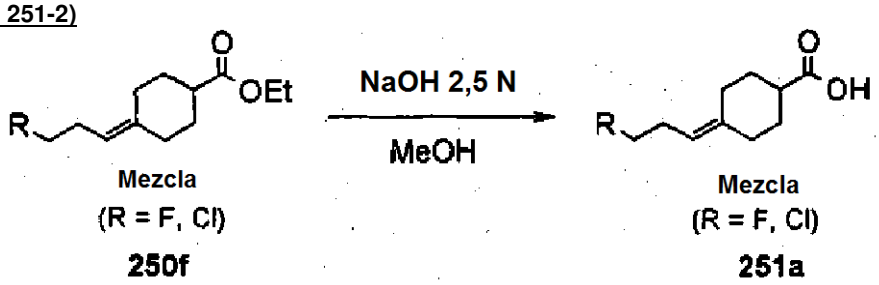
Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1067		LCMS-C-2	2,00	551 (M+H)+
1068		LCMS-C-2	2,03	551 (M+H)+
1069		LCMS-C-2	2,08	607 (M+H)+

1070		LCMS-B-1	1,84	533 (M+H)+
1071		LCMS-C-1	2,43	539 (M+H)+
1072		LCMS-C-1	2,40	521 (M+H)+
1073		LCMS-F-1	0,87	553 (M+H)+
1074		LCMS-B-1	1,63	499 (M+H)+
1075		LCMS-F-1	0,85	525 (M+H)+
1076		LCMS-B-1	1,79	551 (M+H)+

1077		LCMS-F-1	0,91	535 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1066 (una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-propilideno)-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-(3-cloro-propilideno)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

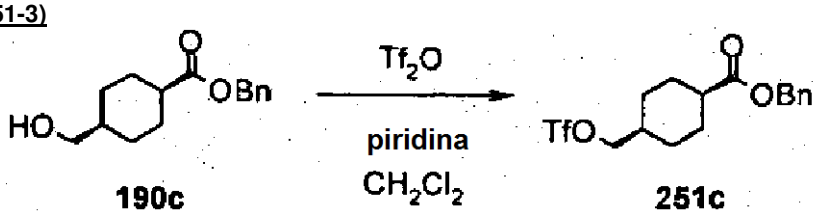
(Reacción 251-2)



Una mezcla de ácido 4-(3-fluoro-propilideno)-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-(3-cloro-propilideno)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación completa.

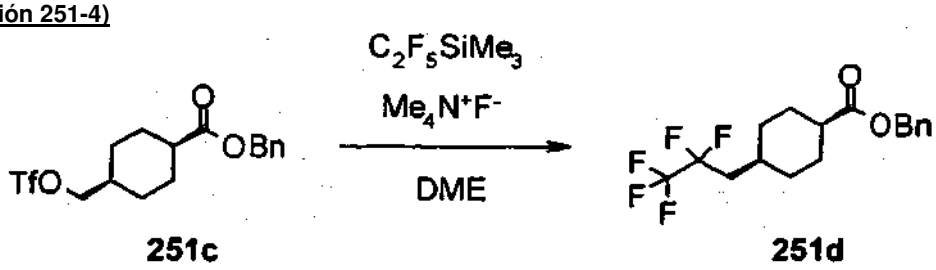
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1069 (ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 251-3)



El éster bencílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloximetil-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 4:1) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 12-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (0,4H, m), 1,34 (1,6H, m), 1,44-1,72 (4H, m), 1,83 (0,2H, m), 1,92 (0,8H, m), 2,11 (2H, m), 2,32 (0,2H, m), 2,68 (0,8H, m), 4,33 (1,6H, d, J = 6,8 Hz), 4,39 (0,4H, d, J = 5,8 Hz), 5,12 (0,4H, s), 5,14 (1,6H, s), 7,35 (5H, m).

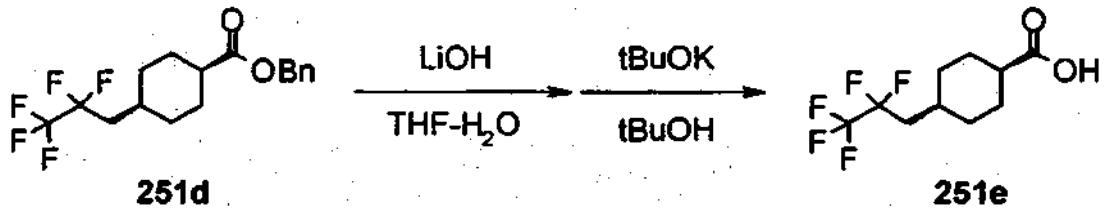
(Reacción 251-4)



(Pentafluoroetil)trimetilsilano (105 mg, 0,548 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloximetil-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 4:1) (67,0 mg, 0,176 mmol) en DME (0,88 ml) a -30 °C, y fluoruro de tetrametilammonio (21 mg, 0,22 mmol) se añadió a continuación a -30 a -27 °C durante una hora. La mezcla se agitó durante cuatro horas mientras se calentaba de -30 °C a 0 °C y se agitaba adicionalmente a 0 °C durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 150/1) para dar éster bencílico del ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 11:1) (11,4 mg, 18 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,75 (6H, m), 1,80-2,10 (5H, m), 2,26 (0,08H, m), 2,61 (0,92H, m), 5,13 (2H, s), 7,35

(5H, m).

(Reacción 251-5)

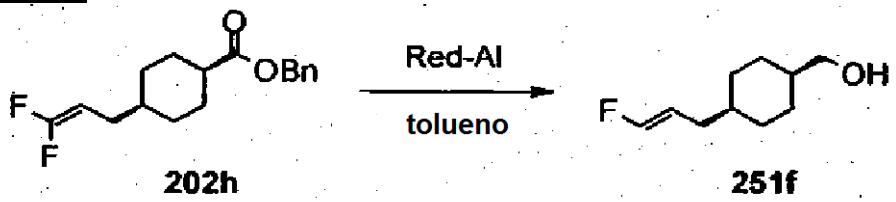


251d **251e**

$LiOH.H_2O$ (3,8 mg, 0,091 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 11:1) (11,4 mg, 0,0325 mmol) en THF (0,15 ml)-H_2O (0,15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se ajustó a pH 2 con una disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en terc-butanol (0,4 ml), y terc-butóxido de potasio (10 mg, 0,089 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y a continuación se ajustó a pH 3 con una disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el ácido 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 9:1) (8,5 mg, 100 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (0,2H, m), 1,30-1,78 (5,8H, m), 1,83-2,10 (5H, m), 2,26 (0,1H, m), 2,64 (0,9H, m).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1070 (ácido 4-((E)-3-fluoro-allil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

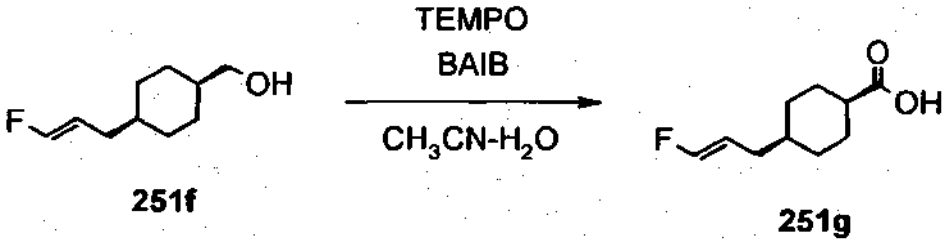
(Reacción 251-6).



202h **251f**

Una disolución 3,3 M de Red-Al en tolueno (0,25 ml, 0,82 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(3,3-difluoro-alil)-ciclohexanocarboxílico (cis:trans = 5,4:1) (42,8 mg, 0,145 mmol) en tolueno (2,98 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y a continuación se ajustó a pH 3 con una disolución acuosa de H_2SO_4 4 N y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a
presión reducida para dar [4-((E)-3-fluoro-allil)-ciclohexil]-metanol (25,0 mg, 100 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (0,84H, m), 1,20-1,84 (9,16H, m), 1,87 (1,68H, dd, J = 7,8, 6,8 Hz), 2,10 (0,32H, t, J = 7,3 Hz), 3,45 (0,32H, d, J = 5,8 Hz), 3,54 (1,68H, d, J = 6,8 Hz), 5,31 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 86,0, 11,0 Hz).

(Reacción 251-7)

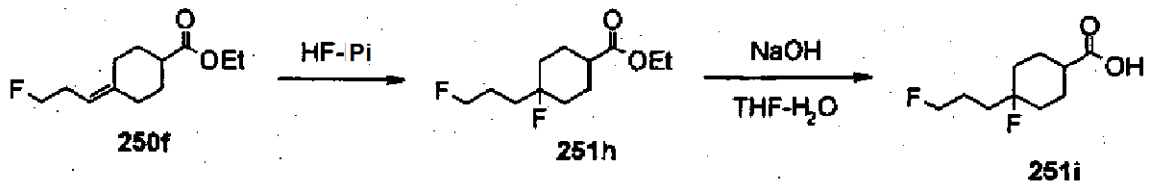


251f **251g**

El ácido 4-((E)-3-Fluoro-allil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 109-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,80-2,10 (11H, m), 2,26 (0,15H, m), 2,61 (0,85H, m), 4,71 (0,16H, dm, J = 40,6 Hz), 5,30 (0,84H, m), 6,47 (1H, dd, J = 86,0, 11,0 Hz) (cis : trans = 85 : 15).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1073 (4-fluoro-4-(3-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

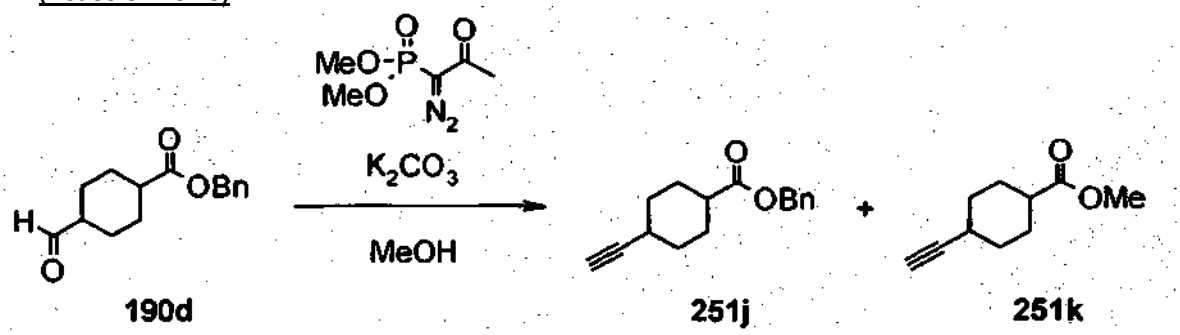
(Reacción 251-8)



El ácido 4-fluoro-4-(3-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 249-9 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36-2,17 (3H, m), 2,05-1,66 (8H, m), 1,47-1,25 (2H, m).

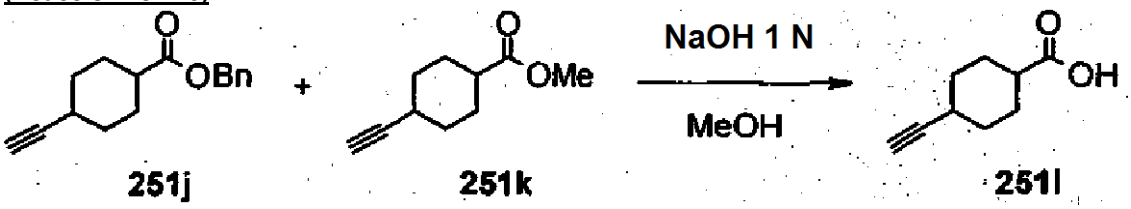
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1074 (ácido 4-etinil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 251-9)



El (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (reactivo de Bestmann) (450 mg, 2,34 mmol) se añadió a una mezcla de éster bencílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico (390 mg, 1,58 mmol) y carbonato potásico (323 mg, 2,34 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante cinco horas. Además, la disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo se añadieron a continuación a 0 °C, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces, y las capas orgánicas se combinaron a continuación, se lavaron con disolución acuosa saturada de salmuera y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar una mezcla de éster metílico del ácido 4-etinil-ciclohexanocarboxílico y éster bencílico del ácido 4-etinil-ciclohexanocarboxílico como un líquido incoloro (220 mg, 78 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34-1,48 (1,6H, m), 1,48-1,62 (1H, m), 1,65-1,87 (2,6H, m), 1,87-2,10 (3,8H, m), 2,20-2,42 (1,4H, m), 2,65-2,75 (0,6H, m), 3,66 (1,1H, s), 3,68 (1,4H, s), 5,10 (0,05H, s), 5,13 (0,3H, s), 7,29-7,40 (0,9H, m) (Me : Bn = 0,85 : 0,15, cis : trans = 0,6 : 0,4).

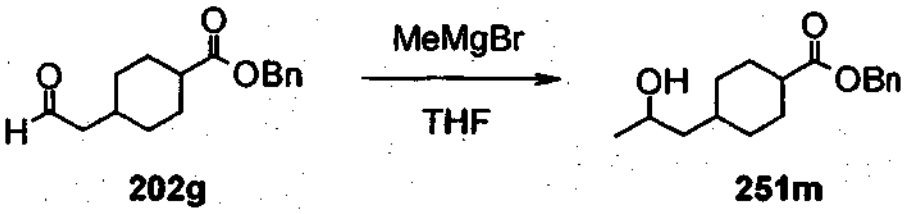
(Reacción 251-10)



El ácido 4-etinil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,37-1,50 (1,3H, m), 1,53-1,67 (1,6H, m), 1,67-1,82 (2,8H, m), 1,82-2,05 (2,5H, m), 2,18-2,38 (2,1H, m), 2,62-2,73 (0,7H, m).

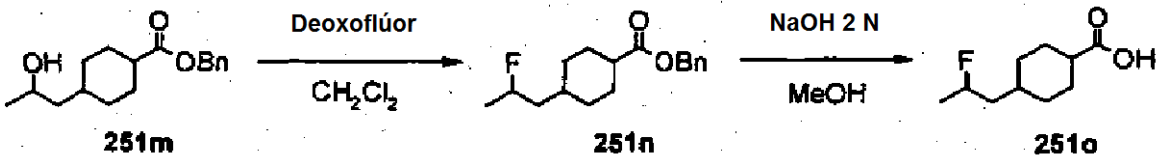
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1077 (ácido 4-(2-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 251-11)



Bromuro de metilmagnesio (disolución 1 M en THF, 0,526 ml 0,526 mmol) se añadió gota a gota a éster bencílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-ciclohexanocarboxílico (114 mg, 0,439 mmol) en THF (2,2 ml) a -78 ºC, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-(2-hidroxi-propil)-ciclohexanocarboxílico (80,7 mg, 67 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1.22-1.49 (5H, m), 1.50-1.67 (6H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,58 (1H, dt, J = 9,1/4,9 Hz, 3,82-3,94 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m);
MS (ESI) m/z = 259 (M-H_2O+H)+.

(Reacción 251-12)

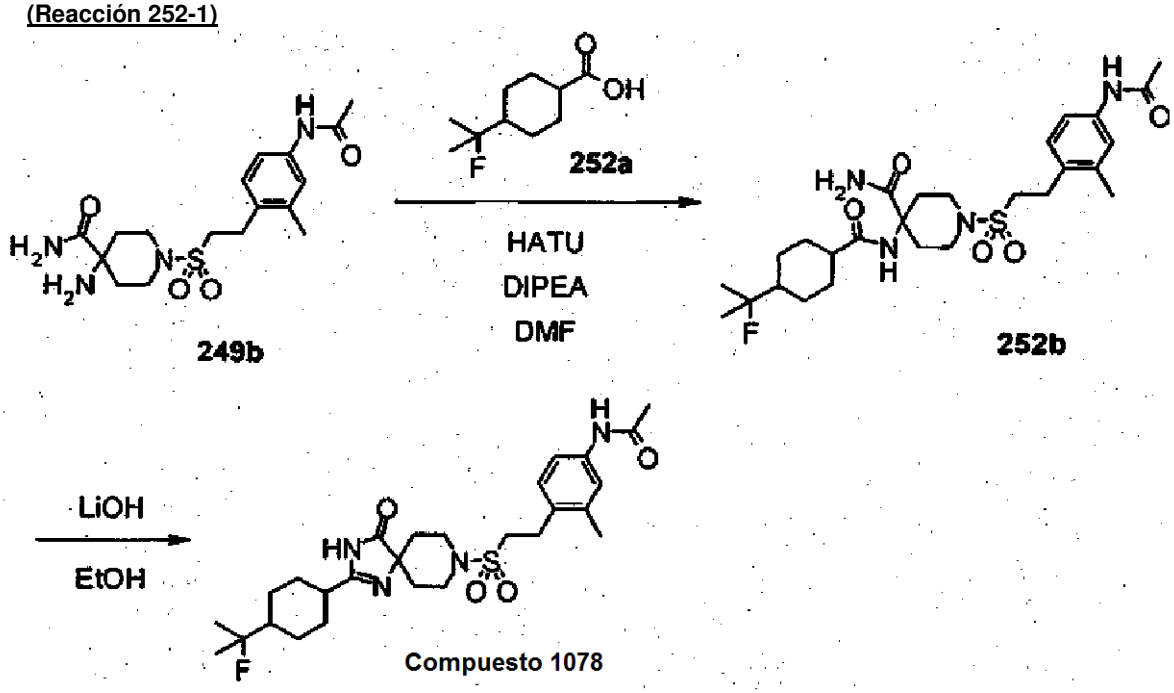


El ácido 4-(2-fluoro-propil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-2,07 (11H, m), 1,31 (3H, dd, J = 23,9, 7,0 Hz), 2,55-2,64 (1H, m), 4,63-4,87 (1H, m).

Ejemplo 252

N-[4-(2-{2-[4-(1-Fluoro-1-metil-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1078)

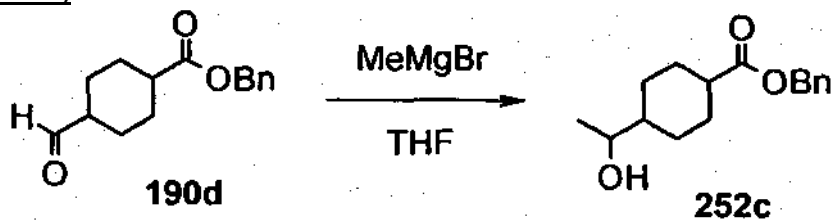
(Reacción 252-1)



N-[4-(2-{2-[4-(1-Fluoro-1-metil-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 101-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 535 (M+H)+.

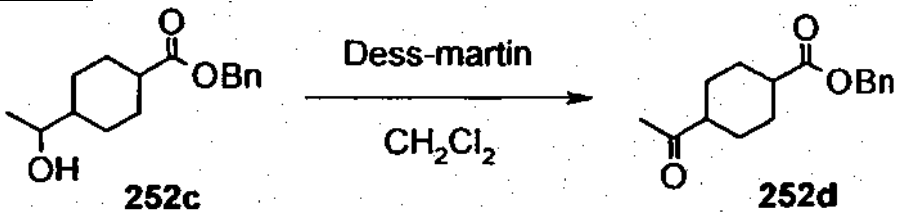
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1078 (4-(ácido 1-fluoro-1-metil-etil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 252-2)



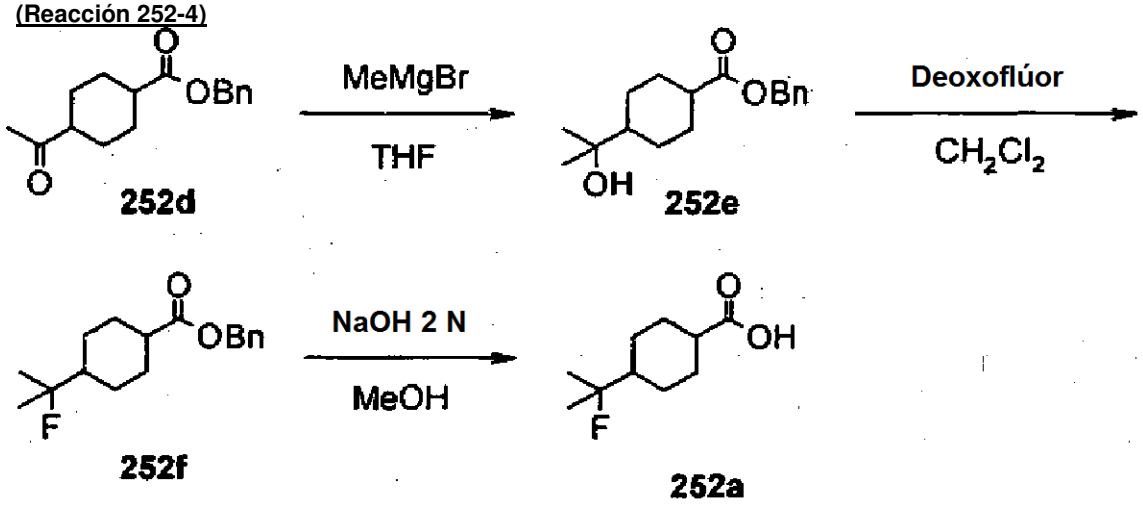
Éster bencílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 251-11 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 263 (M+H)+.

(Reacción 252-3)



Reactivo de Dess-Martin (151 mg, 0,355 mmol) se añadió a una disolución de éster bencílico del ácido 4-(1-hidroxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (71,6 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (0,91 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y se calentó adicionalmente a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4,5 horas. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 4-acetil-ciclohexanocarboxílico (60,2 mg, 85 %).
MS (ESI) m/z = 261 (M+H)+.

(Reacción 252-4)

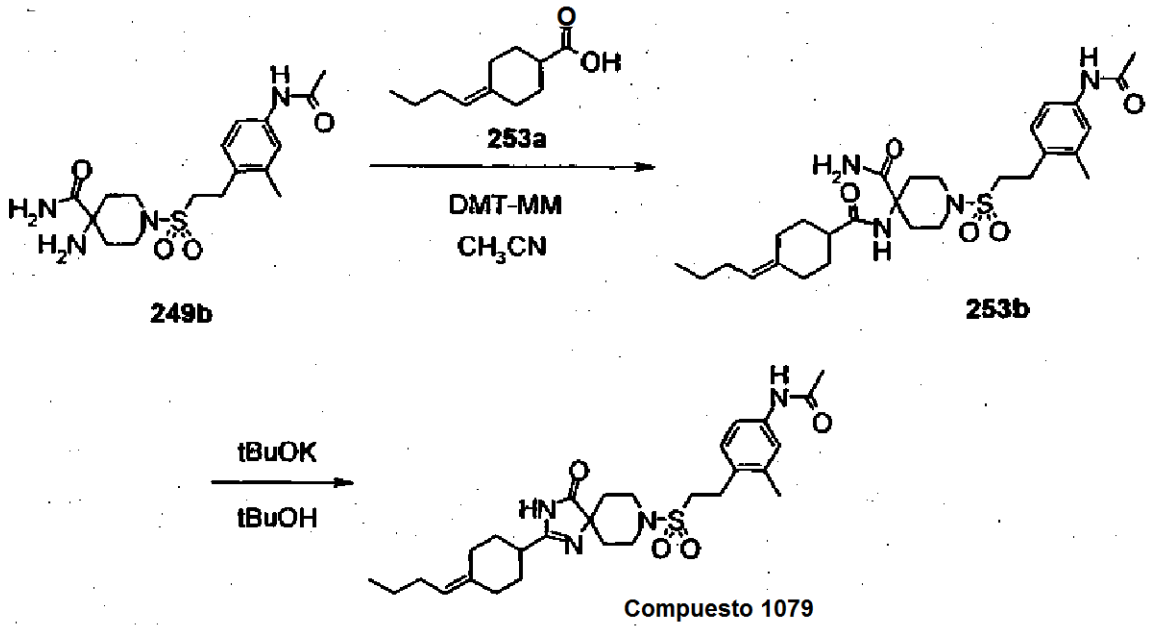


El ácido 4-(1-fluoro-1-metil-etil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 251-11, Reacción 191-11 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,20-1,32 (2H, m), 1,24 (6H, d, J = 21,9 Hz), 1,45-1,58 (3H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,60-2,65 (1H, m).

Ejemplo 253

N-(4-{2-[2-(4-Butilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-aceta-mida (Compuesto 1079)

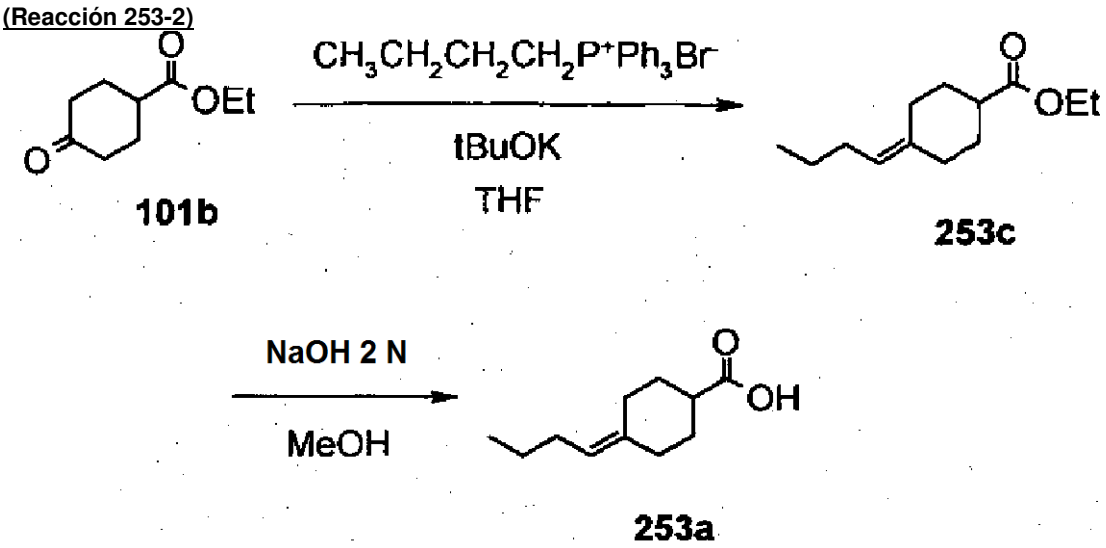
(Reacción 253-1)



N-(4-{2-[2-(4-Butilideno-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilfenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 529 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1079 (ácido 4-butilideno-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 253-2)

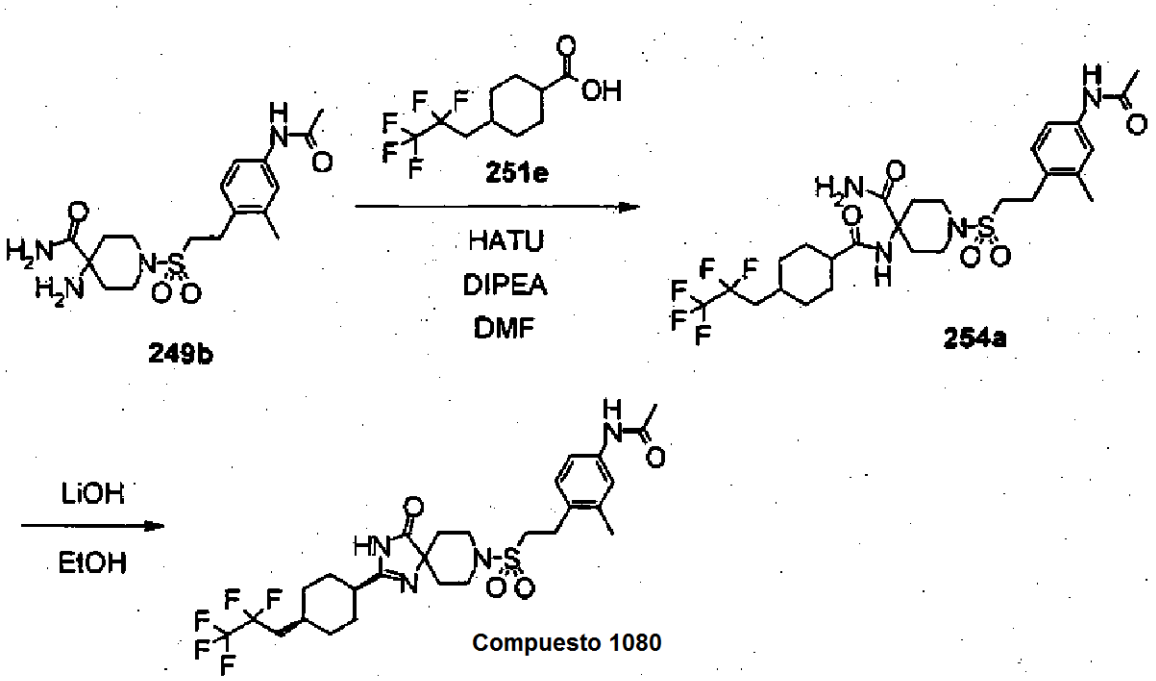


El ácido 4-butilideno-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,42-1,62 (2H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,89-2,12 (5H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,46-2,55 (1H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 5,14 (1H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 254

N-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida (Compuesto 1080)

(Reacción 254-1)

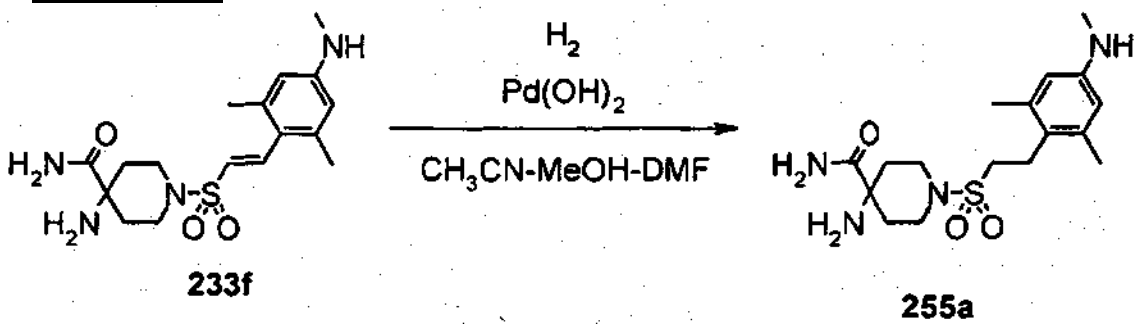


N-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 101-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 607 (M+H)+.

Ejemplo 255

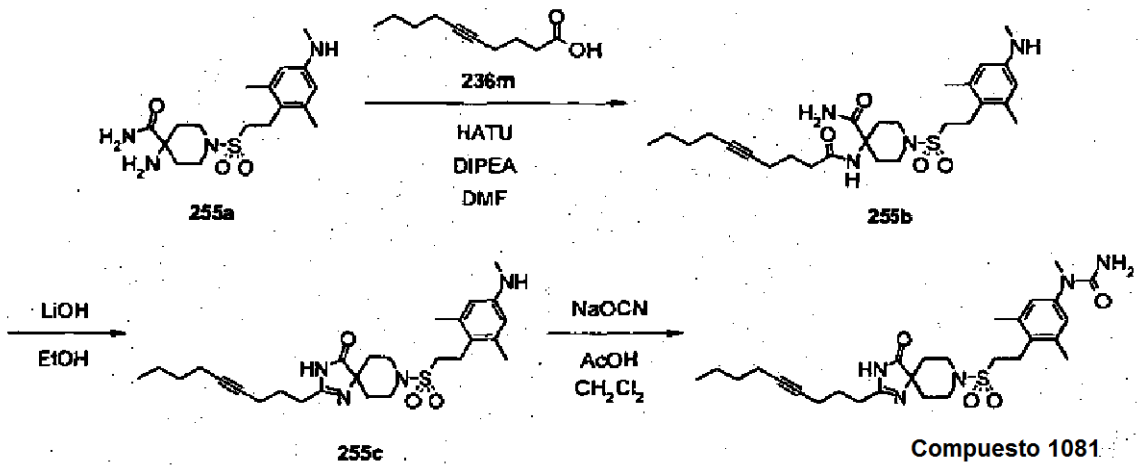
1-{3,5-Dimetil-4-[2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 1081)

(Reacción 255-1)



La amida del ácido 4-amino-1-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 184-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 369 (M+H)+.

(Reacción 255-2)

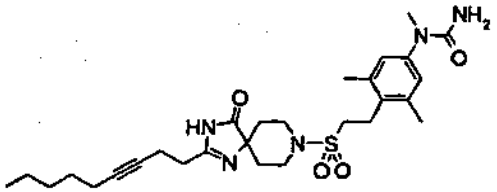
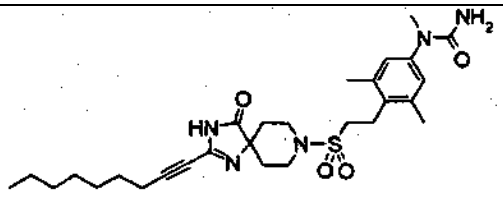


1-{3,5-Dimetil-4-[2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 101-3 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 544 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 255-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1082 a 1083)

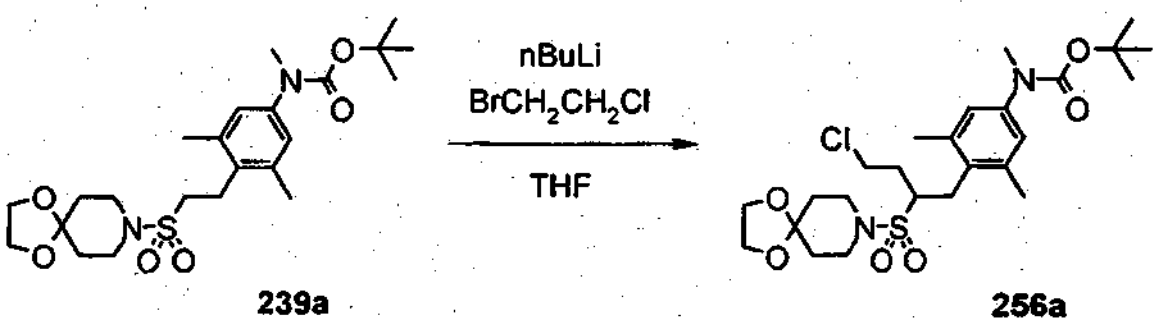
[Tabla 160]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1082		LCMS-F-1	1,01	544 (M+H)+
1083		LCMS-C-2	2,27	544 (M+H)+

Ejemplo 256

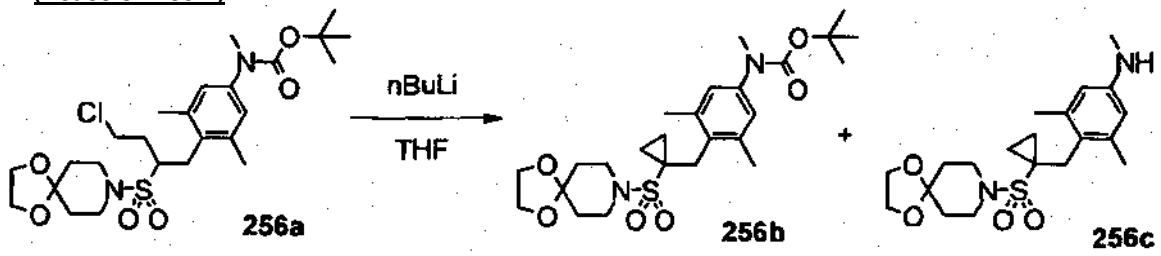
1-(3,5-Dimetil-4-{1-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropilmetil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1084)

(Reacción 256-1)



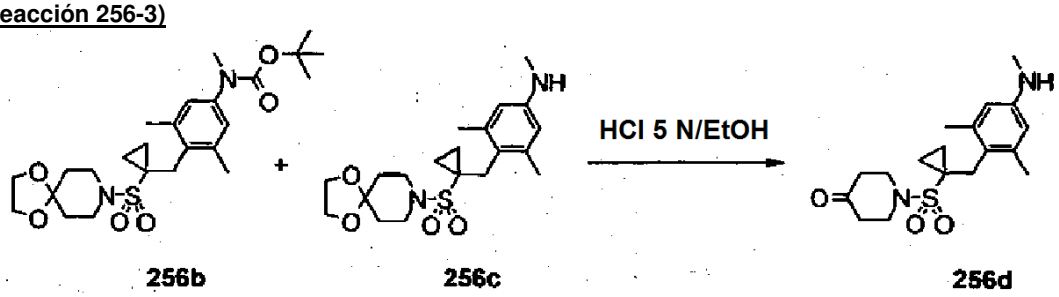
n-Butil litio (disolución 1,6 M en hexano, 0,58 ml 0,93 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-metil-carbámico (195,7 mg, 0,4176 mmol) en THF (4,2 ml) a -78 ºC durante seis minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. 1-Bromo-2-cloro-etano (105 µl, 1,26 mmol) se añadió a la disolución de reacción a -78 ºC durante 10 minutos. La mezcla se agitó a continuación con calentamiento desde -78 ºC a 0 ºC durante una hora, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/2) para dar el éster terc-butílico del ácido {4-[4-cloro-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-butil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (133 mg, 60 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 1,80 (4H, t, J = 6,0 Hz), 1,85 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,33 (6H, s), 3,00 (1H, dd, J = 14,0, 11,6 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 14,0, 4,4 Hz), 3,22 (3H, s), 3,33 (1H, m), 3,52 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,60 (2H, m), 3,98 (4H, s), 6,92 (2H, s).

(Reacción 256-2)



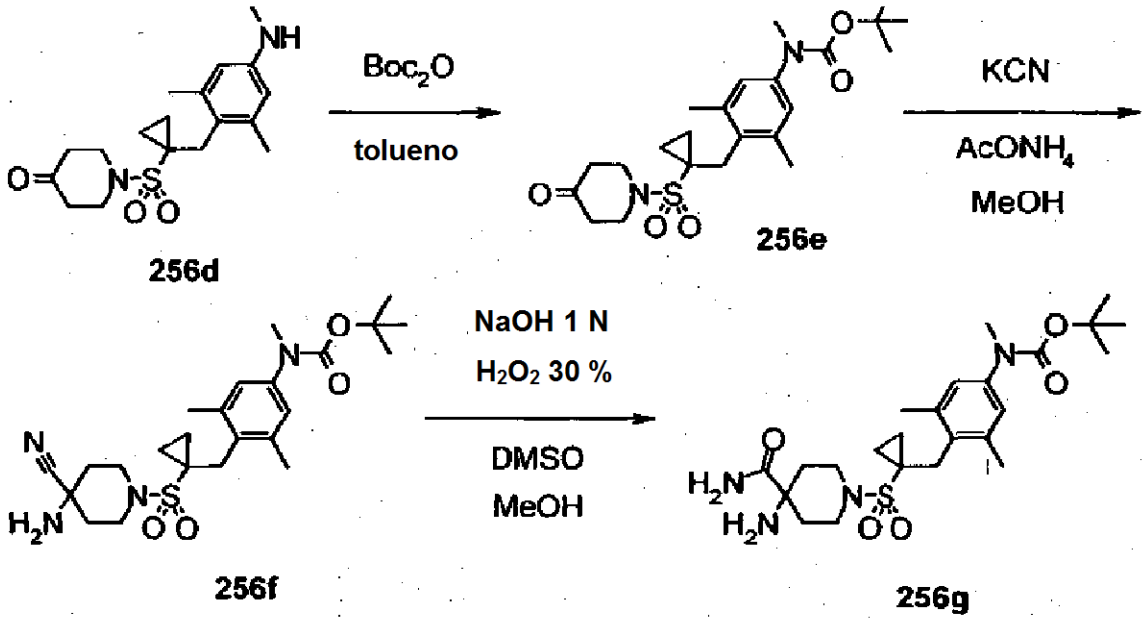
n-Butil litio (disolución 1,6 M en hexano, 345 µl, 0,552 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido {4-[4-cloro-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-butil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (115,0 mg, 0,2165 mmol) en THF (3,0 ml) a -78 ºC durante tres minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. y a continuación se calentó y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una disolución acuosa saturada al 50 % de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el éster terc-butílico del ácido {4-[1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-ciclopropilmetil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico y la {4-[1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano-8-sulfonil)-ciclopropil-metil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amina en forma de una mezcla (46,0 mg, 43 % y 19,6 mg, 23 %). Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 256-3)



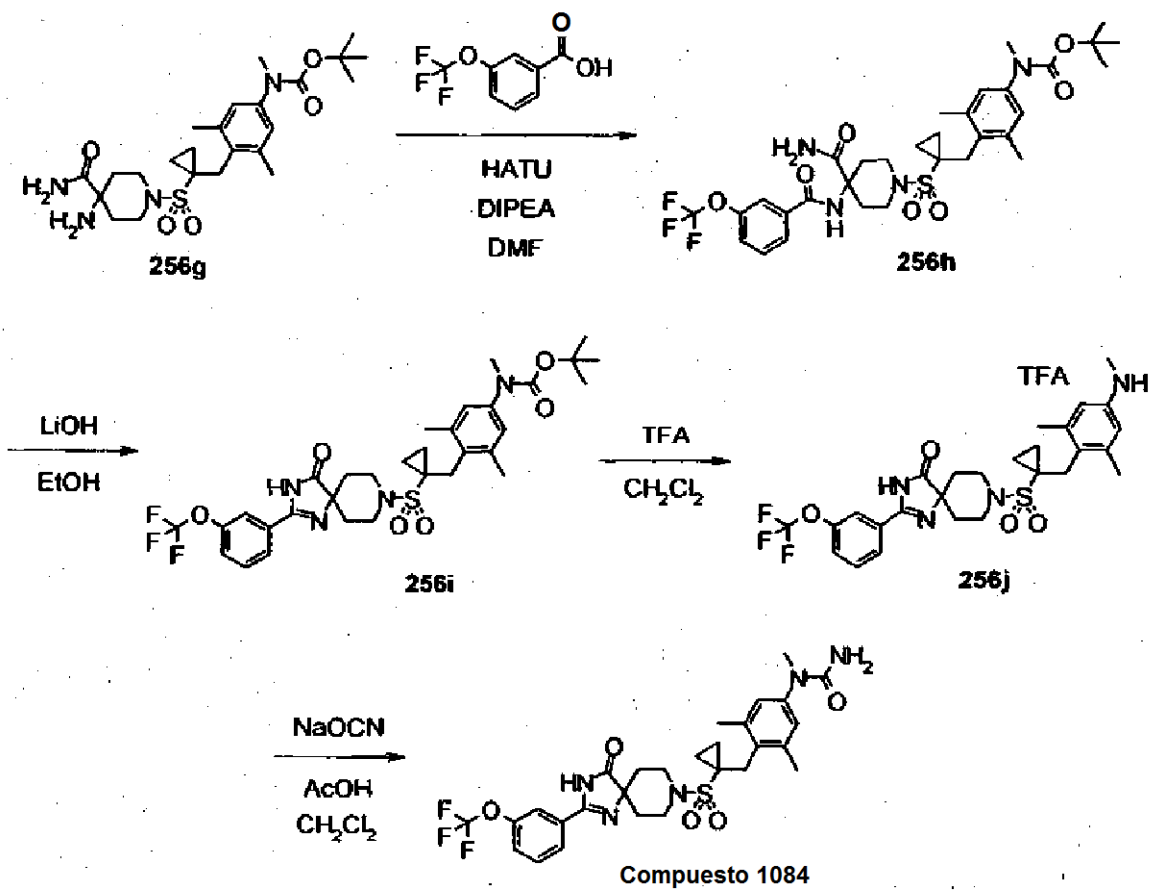
Una disolución acuosa de HCl 5 N (2,0 ml, 10 mmol) se añadió a una disolución de una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-ciclopropilmetil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (54,7 mg, 0,111 mmol) y {4-[1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano-8-sulfonil)-ciclopropilmetil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amina (23,1 mg, 0,0585 mmol) en EtOH (2,0 ml), y la mezcla se agitó a 80 ºC durante dos horas. La reacción se neutralizó por adición de una disolución acuosa de NaOH 5 N (1,9 ml) y se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar 1-[1-(2,6-dimetil-4-metilamino-ben-zil)-ciclopropanosulfonil]-4-piperidinona (58,8 mg, 99 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,44 (2H, m), 1,21 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,60 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,79 (3H, s), 3,27 (2H, s), 3,78 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,99 (4H, s), 6,28 (2H, s).

(Reacción 256-4)



Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(4-Amino-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil)-ciclopropilmetil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 127-2 (usando tolueno como disolvente), Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,37, (2H, m), 1,19 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (2H, m), 2,24 (2H, m), 2,30 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,36 (2H, s), 3,43 (2H, ddd J = 13,0, 9,6 y 3,2 Hz), 3,77 (2H, ddd, J = 13,0, 5,2 y 4,8 Hz), 5,39 (1H, br), 6,89 (2H, s), 7,27 (1H, br).

(Reacción 256-5)

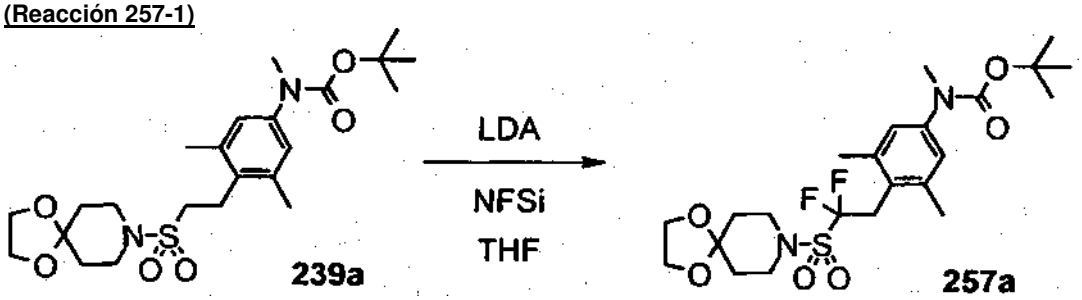


1-(3,5-Dimetil-4-{1-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclo-propilmetil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 101-3, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 608 (M+H)+.

Ejemplo 257

1-(4-{2,2-Difluoro-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1085)

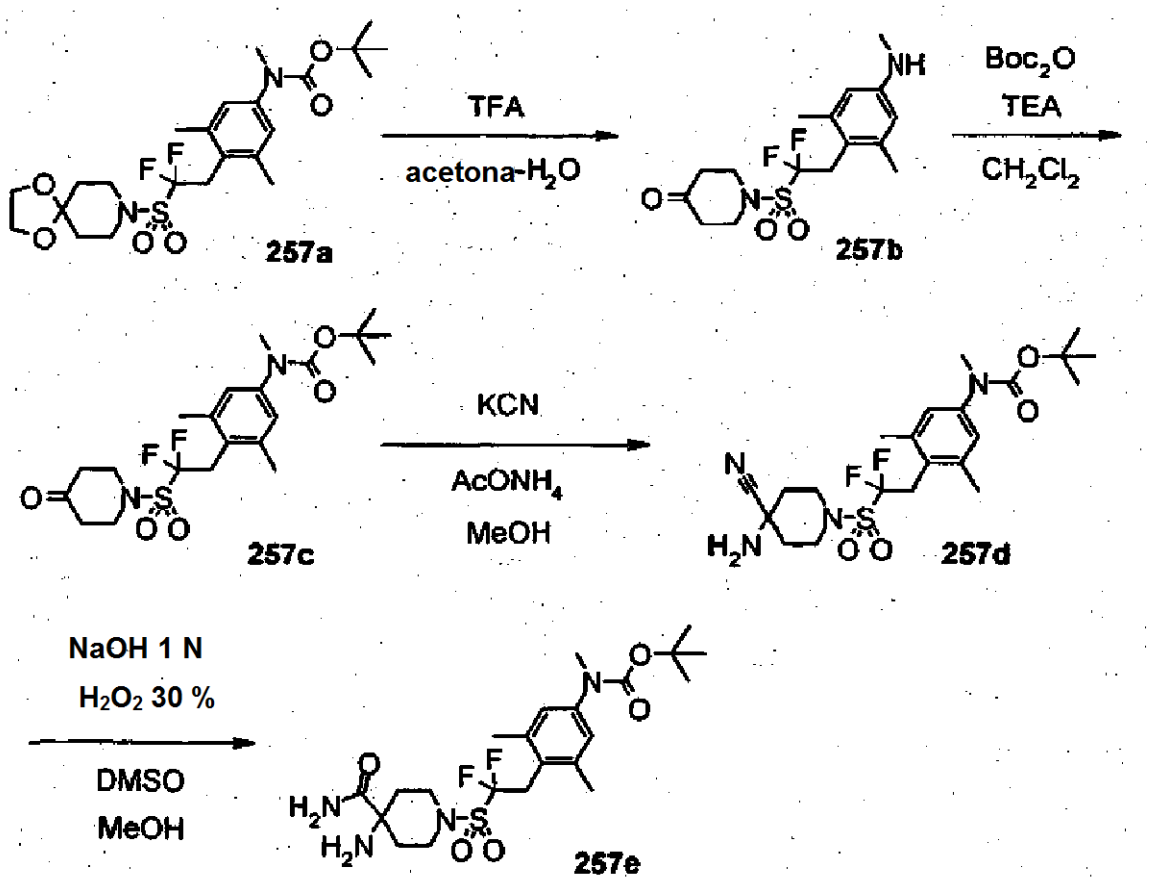
(Reacción 257-1)



n-Butil litio (disolución 1,54 M en hexano, 5,6 ml 8,67 mmol) se añadió a una disolución de diisopropil-amine (1,45 ml, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) a 0 ℃, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La disolución de reacción se llevó a -78 ℃, y una disolución de éster terc-butílico del ácido {4-[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (2,71 g, 5,78 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a continuación. La disolución de reacción se agitó a -78 ℃ durante 0,5 horas, y N-fluorobencenosulfonimida (2,73 g, 8,67 mmol) se añadió a continuación a -78 ℃, seguido de agitación durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a -78 ℃, y la mezcla se llevó a temperatura ambiente. se añadió acetato de etilo a continuación, y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo repetidas veces con acetato de etilo por tres veces. Las capas

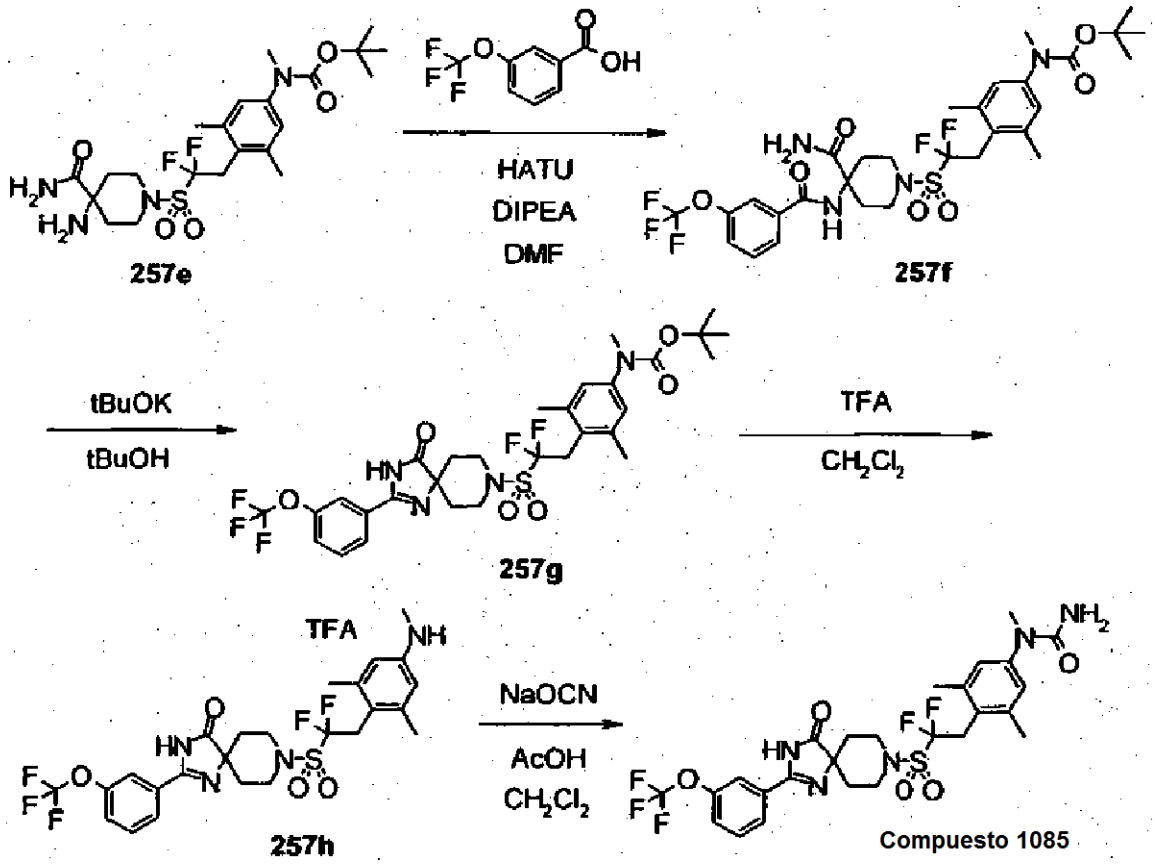
orgánicas se combinaron a continuación y se lavaron con una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido {4-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano-8-sulfonil)-2,2-difluoro-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico como un sólido espumoso de color blanco (205 mg, 7 %).
MS (ESI) m/z = 505 (M+H)+.

(Reacción 257-2)



El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil)-2,2-difluoro-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 233-2, Reacción 19-2, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 505 (M+H)+.

(Reacción 257-3)

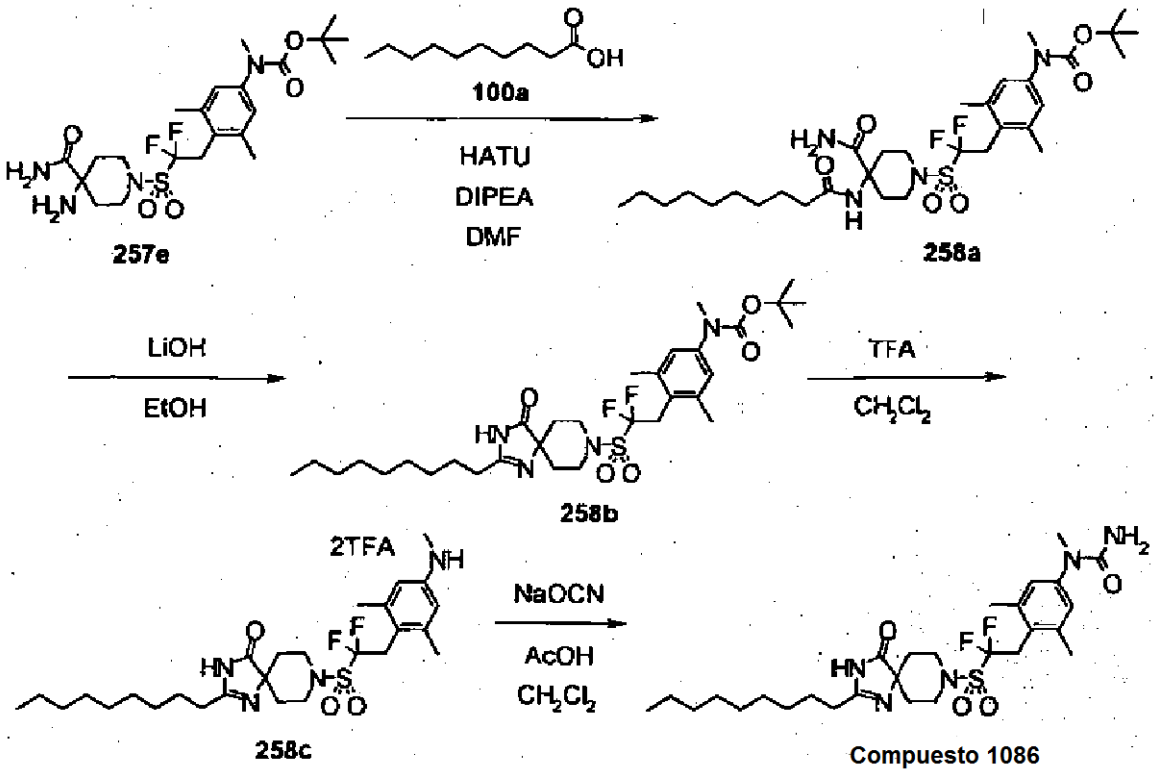


1-(4-{2,2-Difluoro-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-12, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 618 (M+H)+.

Ejemplo 258

1-{4-[2,2-Difluoro-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 1086)

(Reacción 258-1)

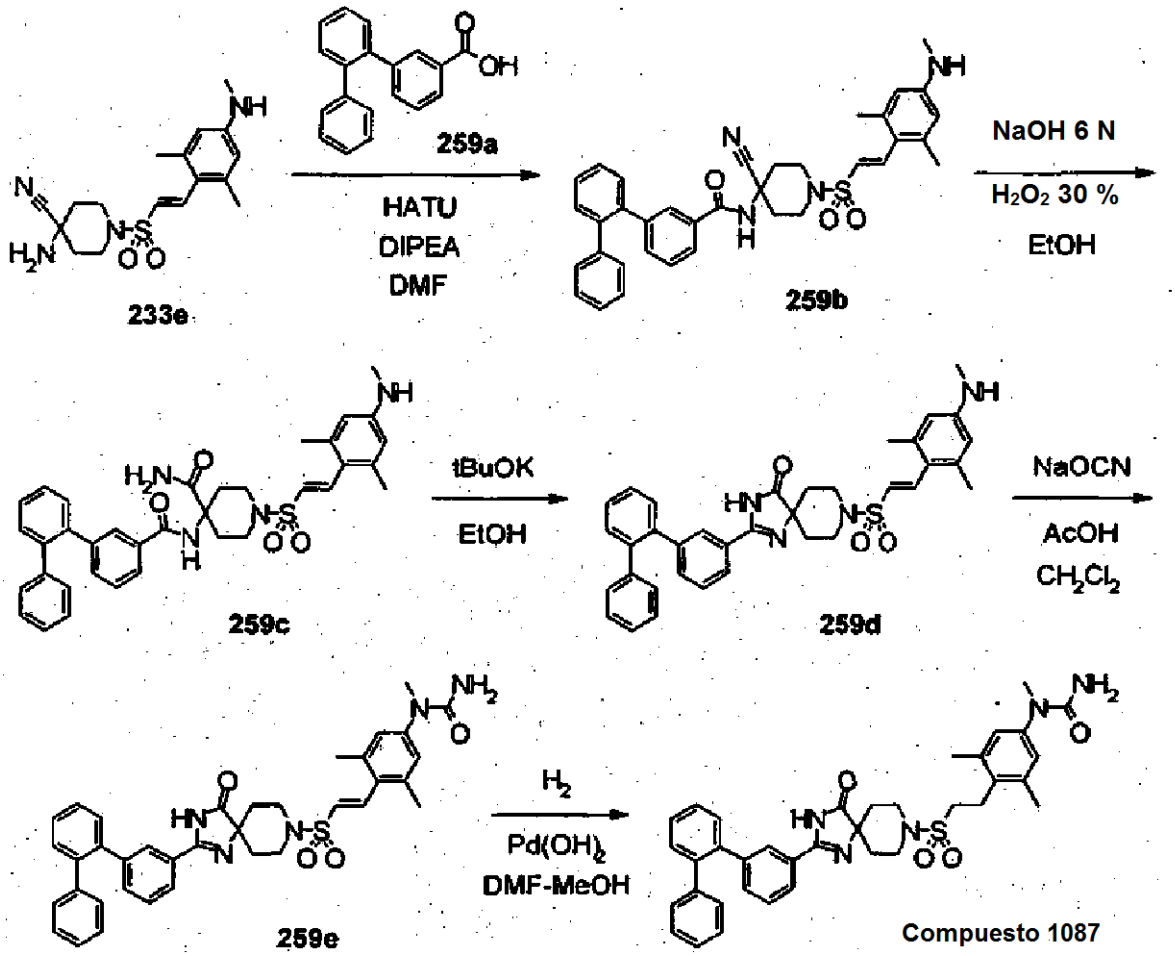


1-{4-[2,2-Difluoro-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 101-3, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 584 (M+H)+.

Ejemplo 259

1-{3,5-Dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1,1';2',1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 1087)

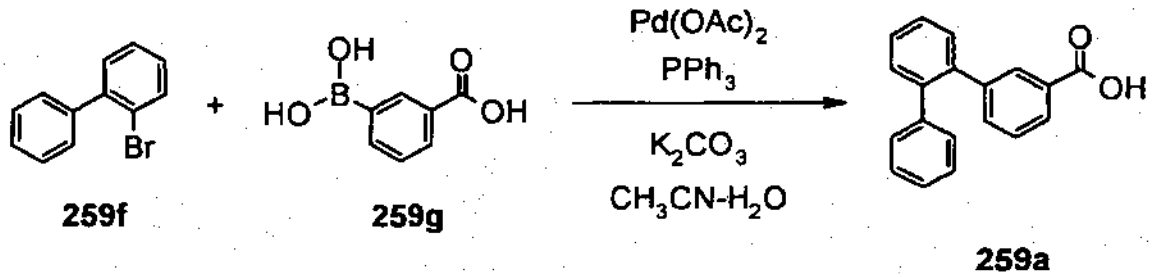
(Reacción 259-1)



1-{3,5-Dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1,1';2',1"]terfenil-3-yM,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-11, la Reacción 10-12 (usando etanol como disolvente), Reacción 89-2 y Reacción 122-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 650 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1087 (ácido [1,1';2',1"]terfenil-3"-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 259-2)

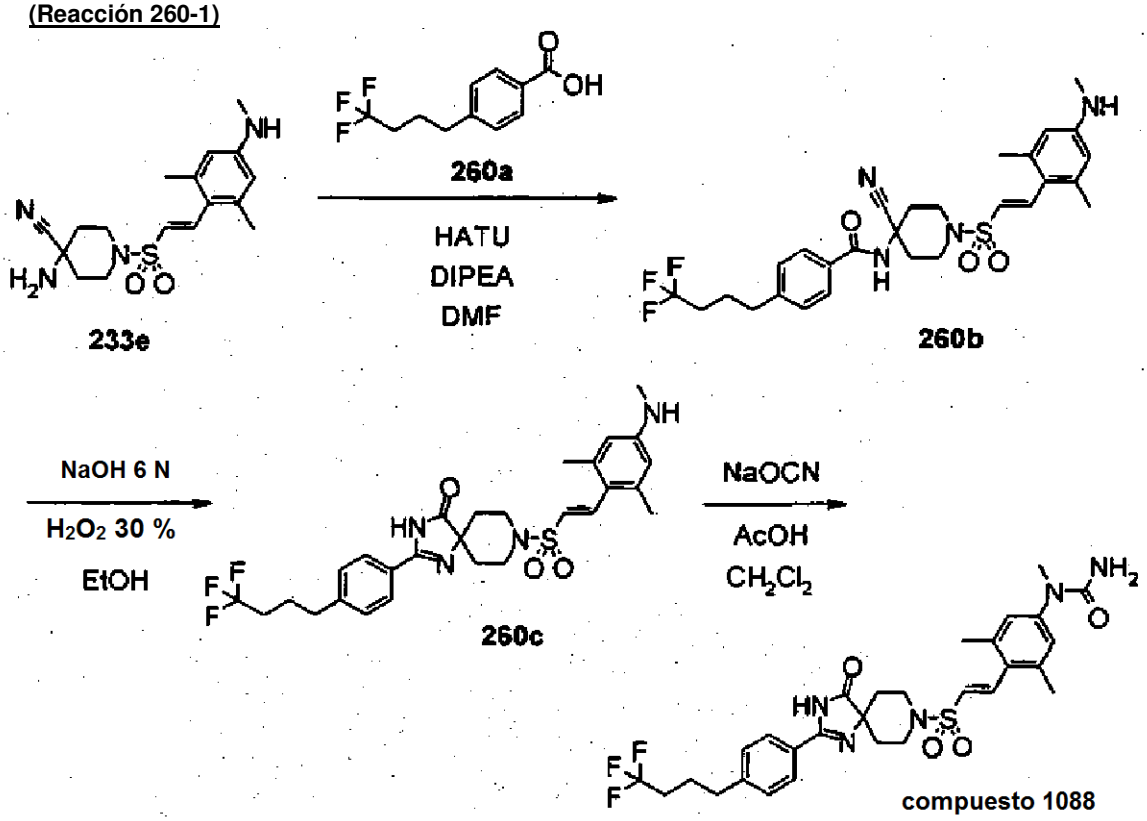


Ácido 3-boronobenzoico (300 mg, 1,81 mmol), acetato de paladio (II) (40,4 mg, 0,18 mmol), trifenilfosfina (94,6 mg, 0,36 mmol) y carbonato potásico (374,6 mg, 2,71 mmol) se añadieron a una disolución de 2-bromo-1,1'-bifenilo (0,3 ml, 1,81 mmol) en acetonitrilo (10 ml)-agua (2,5 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar el ácido [1,1';2',1"]terfenil-3"-carboxílico (191 mg, 39 %).
MS (ESI) m/z = 275 (M+H)+.

Ejemplo 260

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1088)

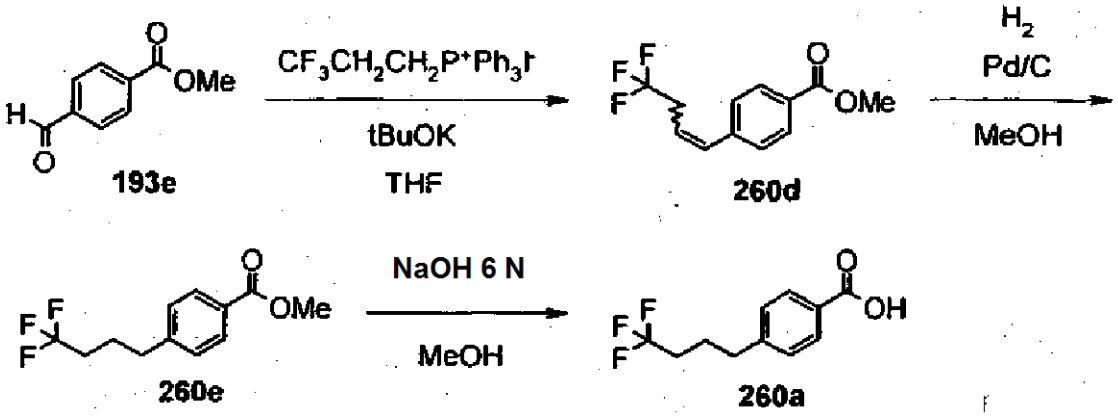
(Reacción 260-1)



1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 1-4 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 606 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1088 (4-(ácido 4,4,4-trifluoro-butil)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 260-2)

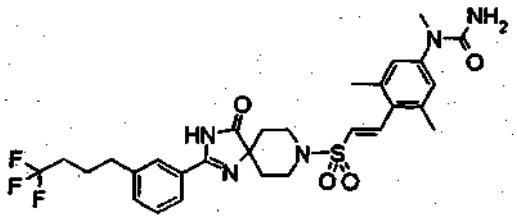


El ácido 4-(4,4,4-trifluoro-butil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 233 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 260-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

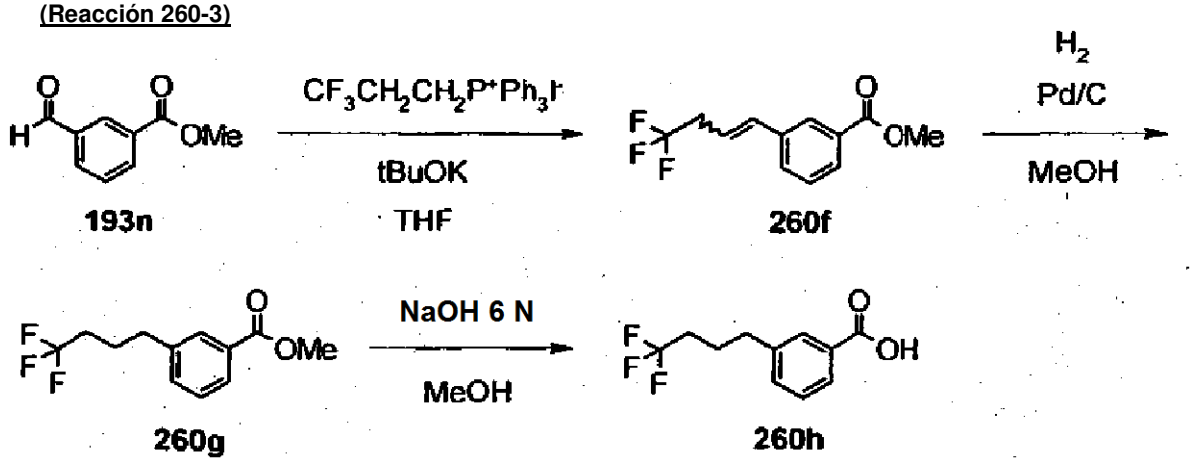
(Compuesto 1089)

[Tabla 161]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1089		LCMS-D-1	2,63	606 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1089 (3-(ácido 4,4,4-trifluoro-butil)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 260-3)

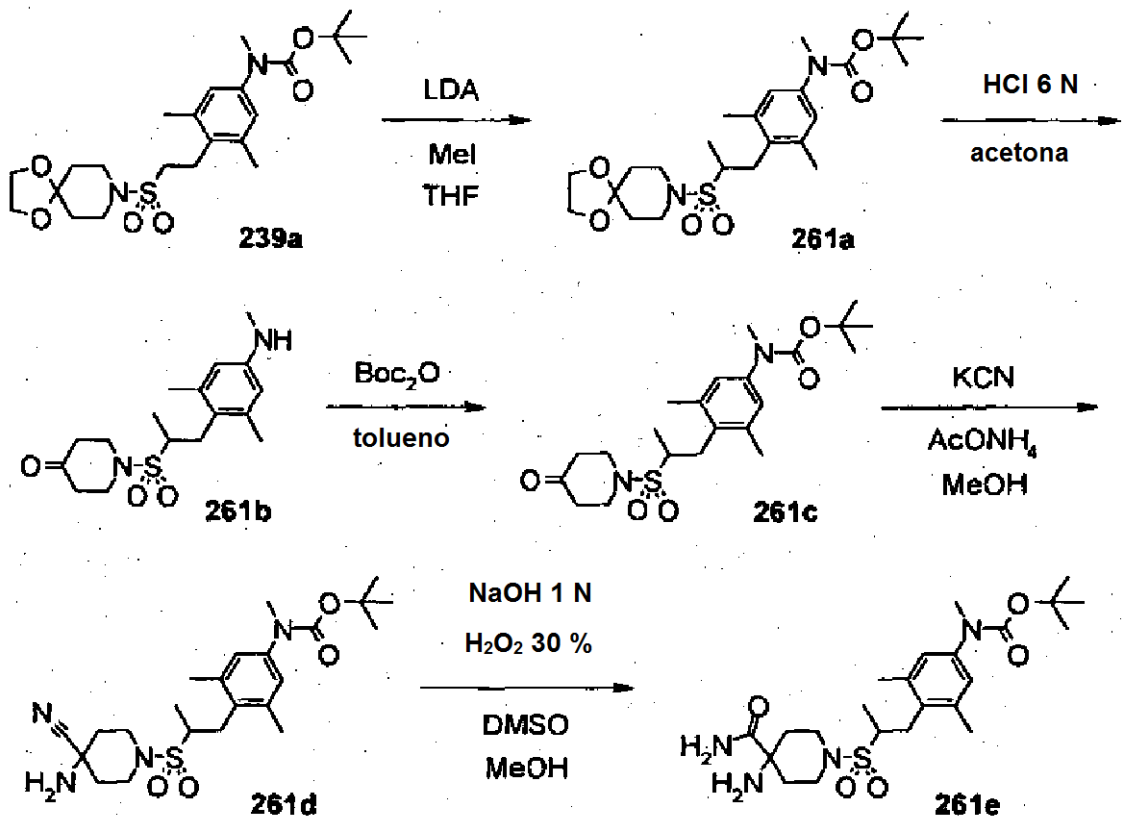


El ácido 3-(4,4,4-trifluoro-butil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 233 (M+H)+.

Ejemplo 261

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-propil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1090)

(Reacción 261-1)

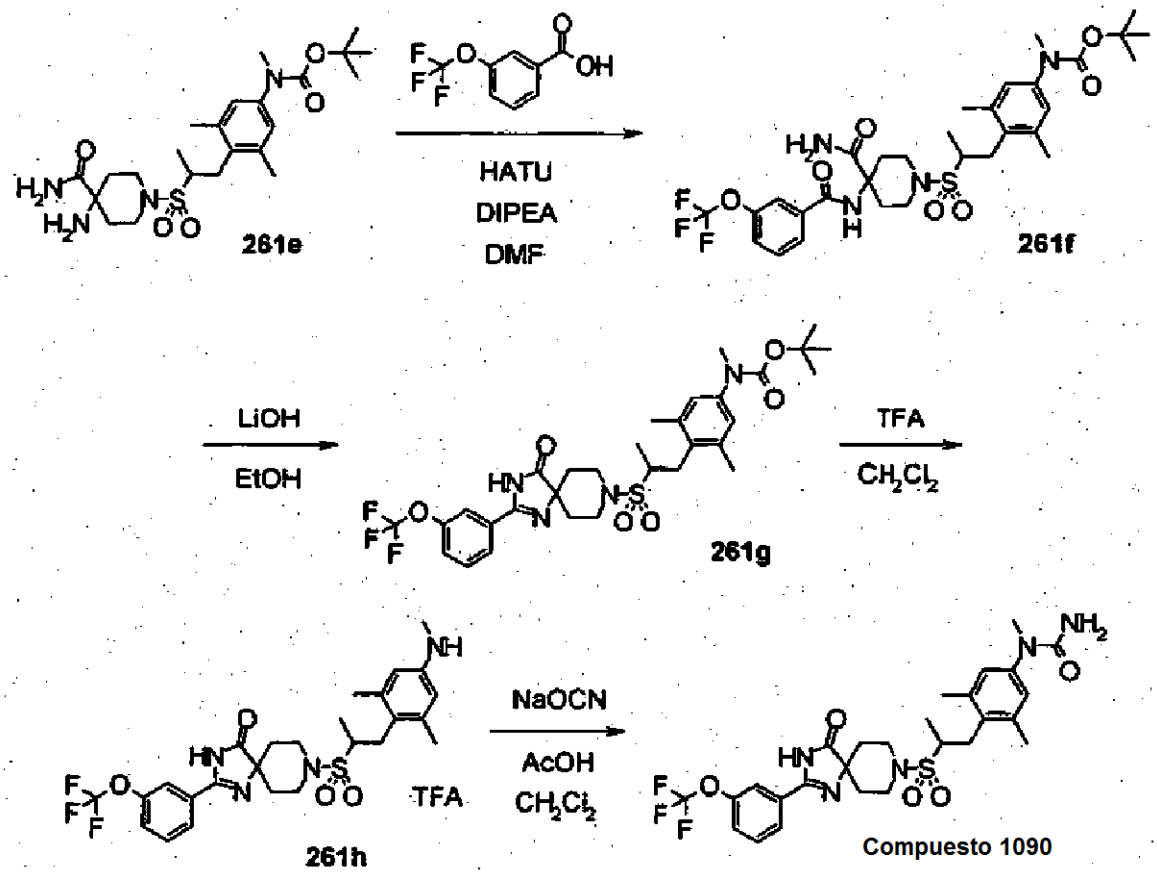


El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(4-Amino-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil)-propil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico

se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 256-1 (usando LDA como base), la Reacción 233-2 (usando ácido clorhídrico como disolvente), Reacción 127-2, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,57 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 14,2 y 12,2 Hz), 3,21 (3H, s), 3,26 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,68 (2H, m), 5,33 (1H, br), 6,91 (2H, s), 7,23 (1H, br).

(Reacción 261-2)

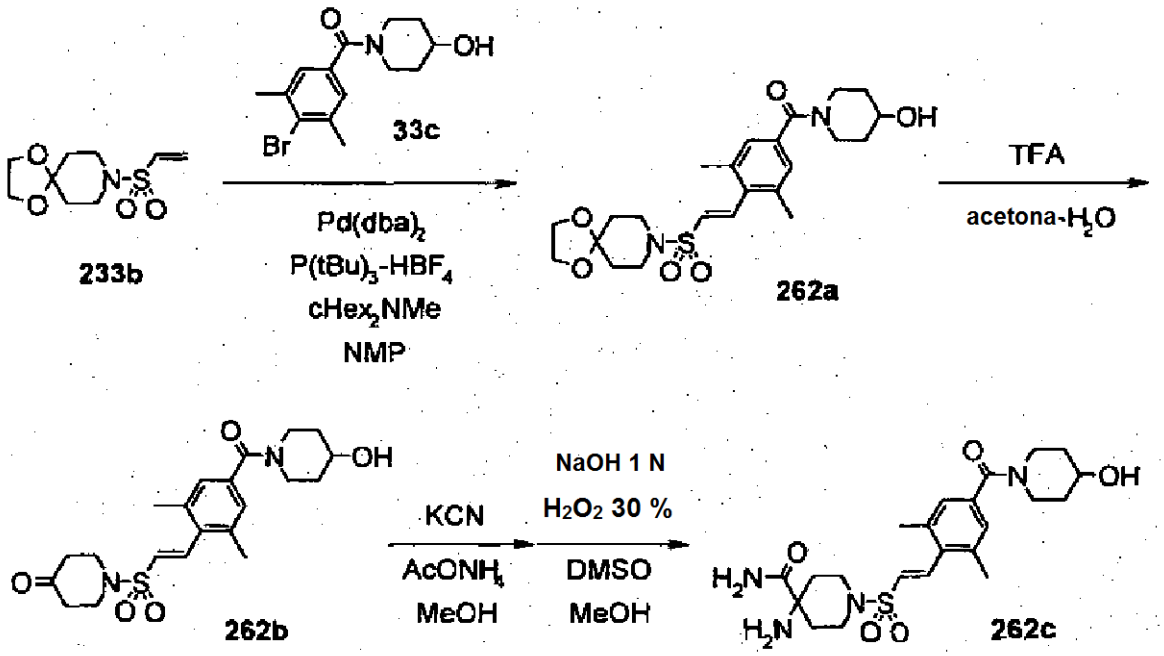


1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-pro-pyl}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 101-3, Reacción 4-1 y Reacción 89-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 596 (M+H)+.

Ejemplo 262

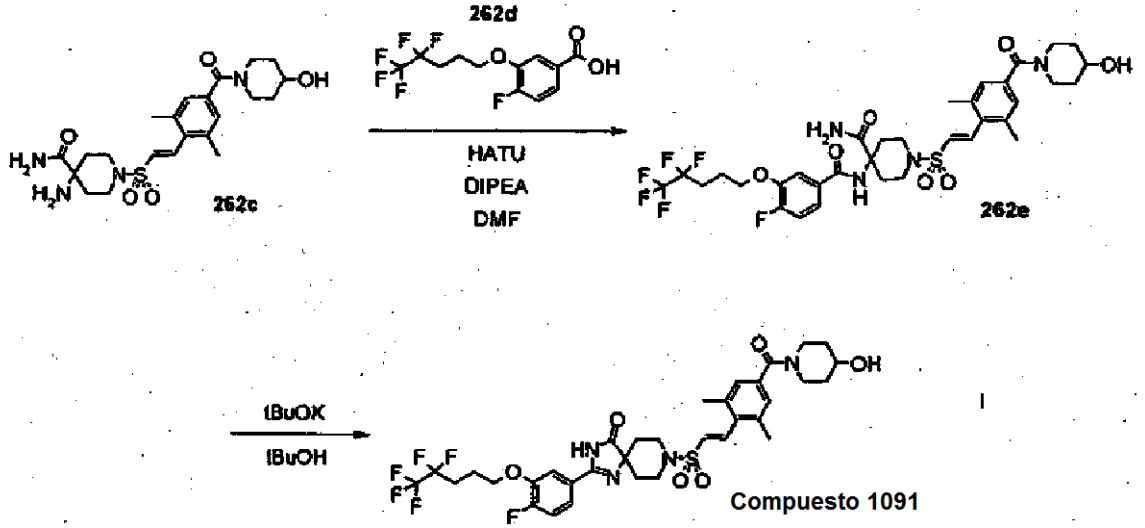
2-[4-Fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-eteno sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1091)

(Reacción 262-1)



La amida del ácido 4-amino-1-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 119-1, Reacción 233-2, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 465 (M+H)+.

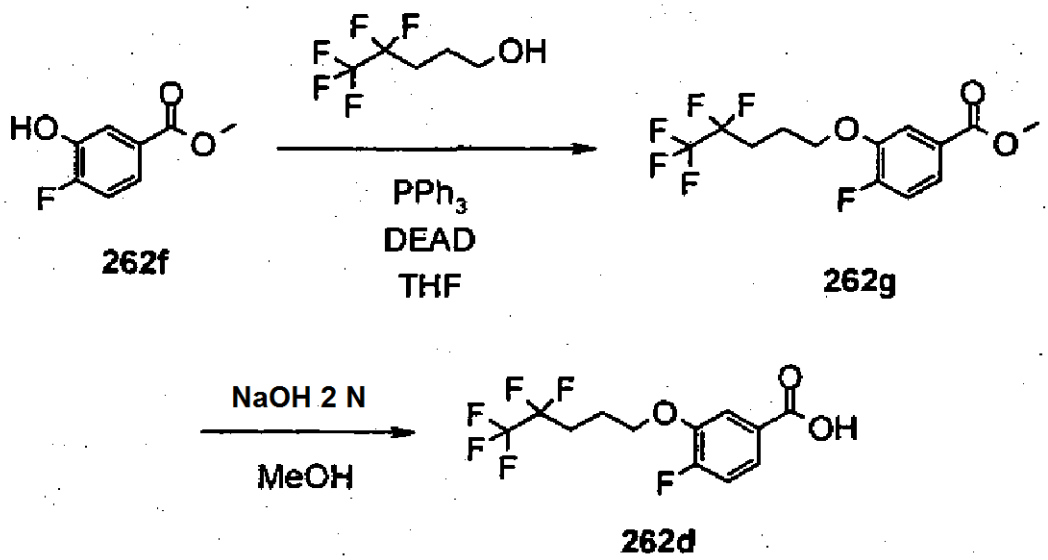
(Reacción 262-2)



2-[4-Fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 745 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1091 (ácido 4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 262-3)

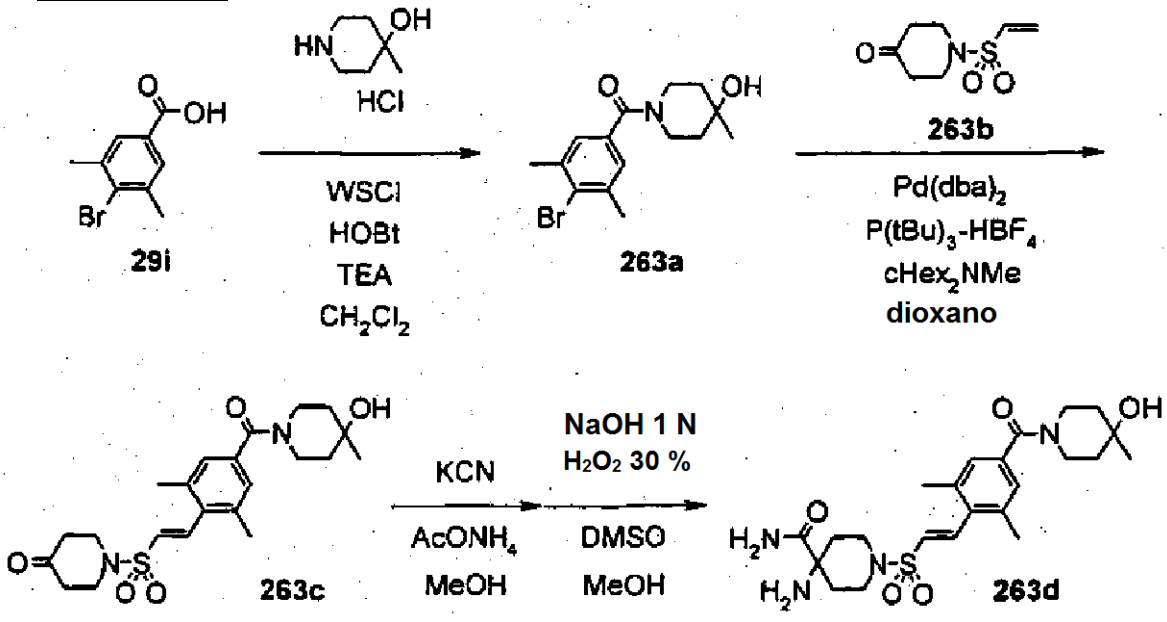


El ácido 4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,21-0,14 (2H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 10,8, 8,4 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz).

Ejemplo 263

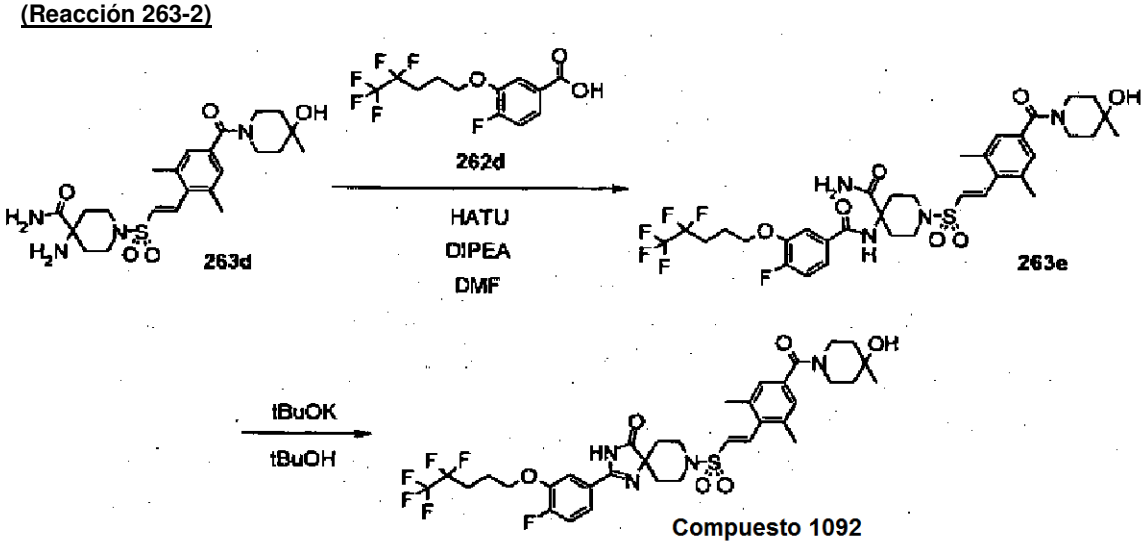
2-[4-Fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1092)

(Reacción 263-1)



La amida del ácido 4-Amino-1-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico amida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-18, Reacción 119-1, Reacción 233-3 y la Reacción 233-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 479 (M+H)+.

(Reacción 263-2)

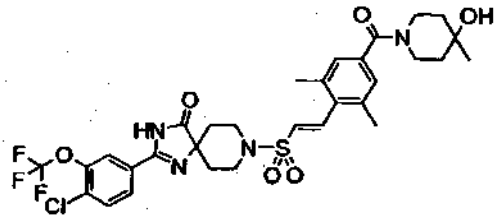
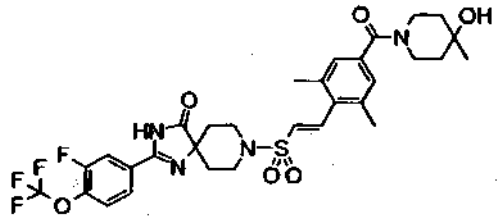
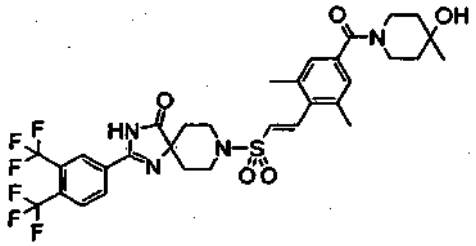


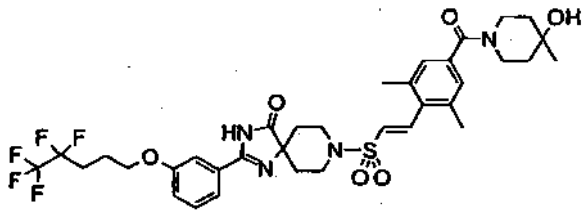
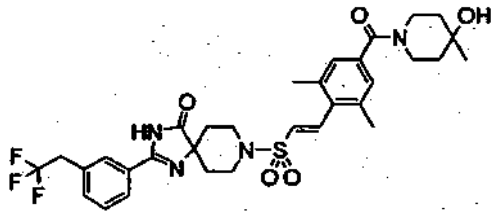
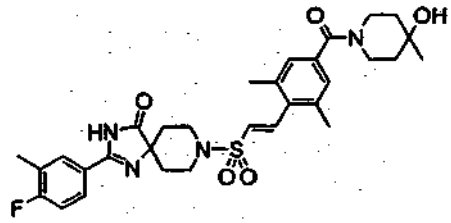
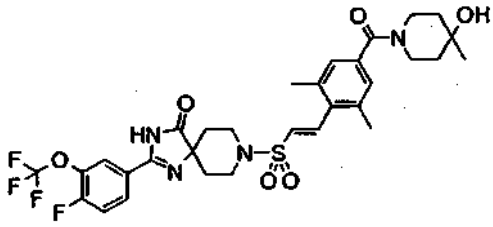
2-[4-Fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbon-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 759 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 263-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1093 a 1099)

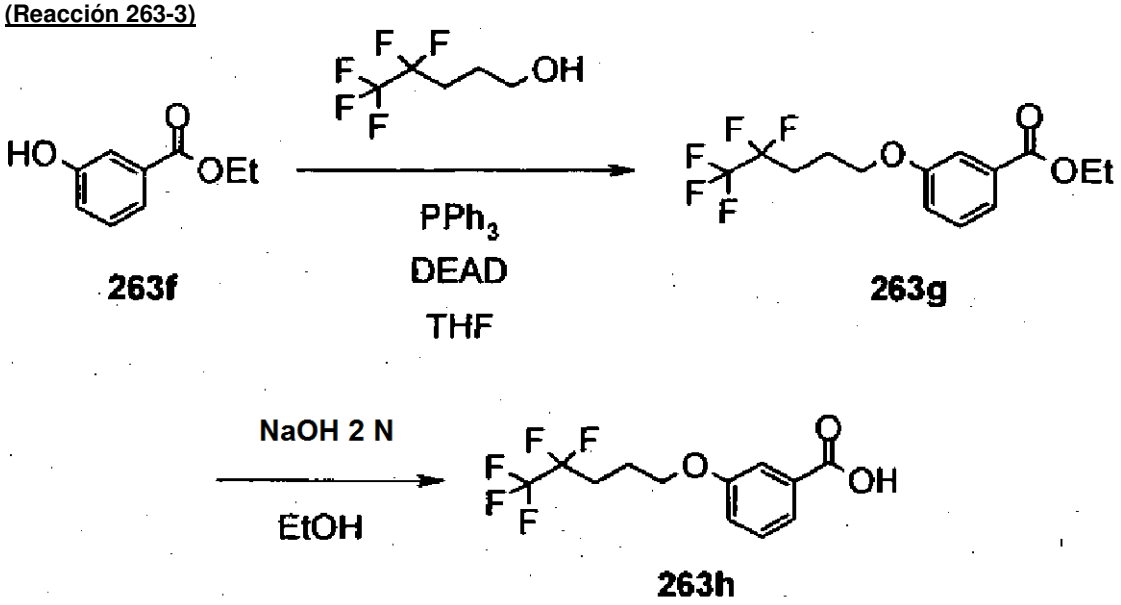
[Tabla 162]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1093		LCMS-F-1	1,03	683 (M+H)+
1094		LCMS-F-1	1,01	667 (M+H)+
1095		LCMS-F-1	1,03	701 (M+H)+

1096		LCMS-F-1	1,05	741 (M+H)+
1097		LCMS-C-1	2,60	647 (M+H)+
1098		LCMS-C-1	2,60	597 (M+H)+
1099		LCMS-F-1	1,01	667 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1096 (3-(ácido 4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

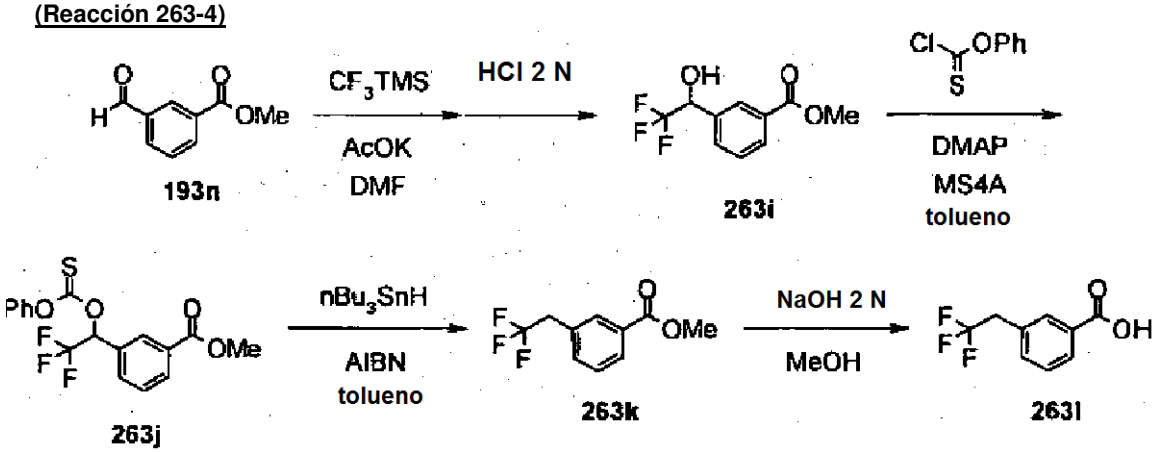
(Reacción 263-3)



El ácido 3-(4,4,5,5,5-Pentafluoro-pentiloxi)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 31-7 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 297 (M-H)-.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1097 (ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzoico se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 263-4)

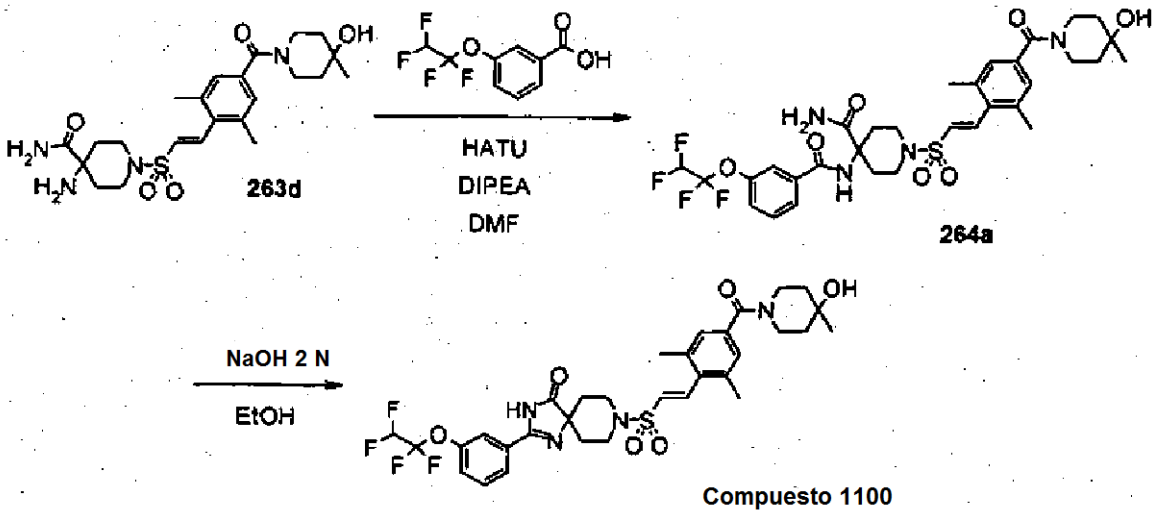


El ácido 3-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-4, Reacción 193-5, Reacción 193-6 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,43 (2H, c, J = 10,8 Hz), 3,93 (3H, s), 7,43-7,51 (2H, m), 7,99-8,04 (2H, m).

Ejemplo 264

8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1100)

(Reacción 264-1)

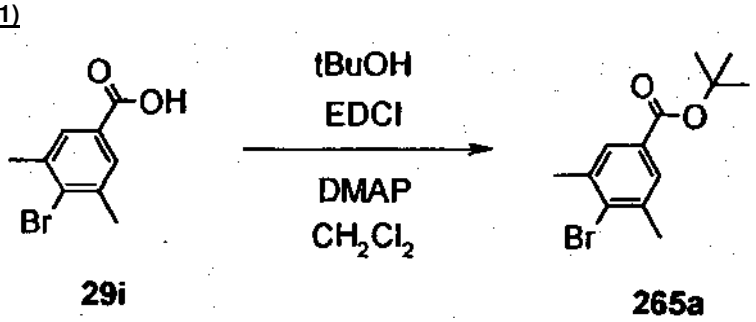


8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 681 (M+H)+.

Ejemplo 265

8-{1,1-Difluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1101)

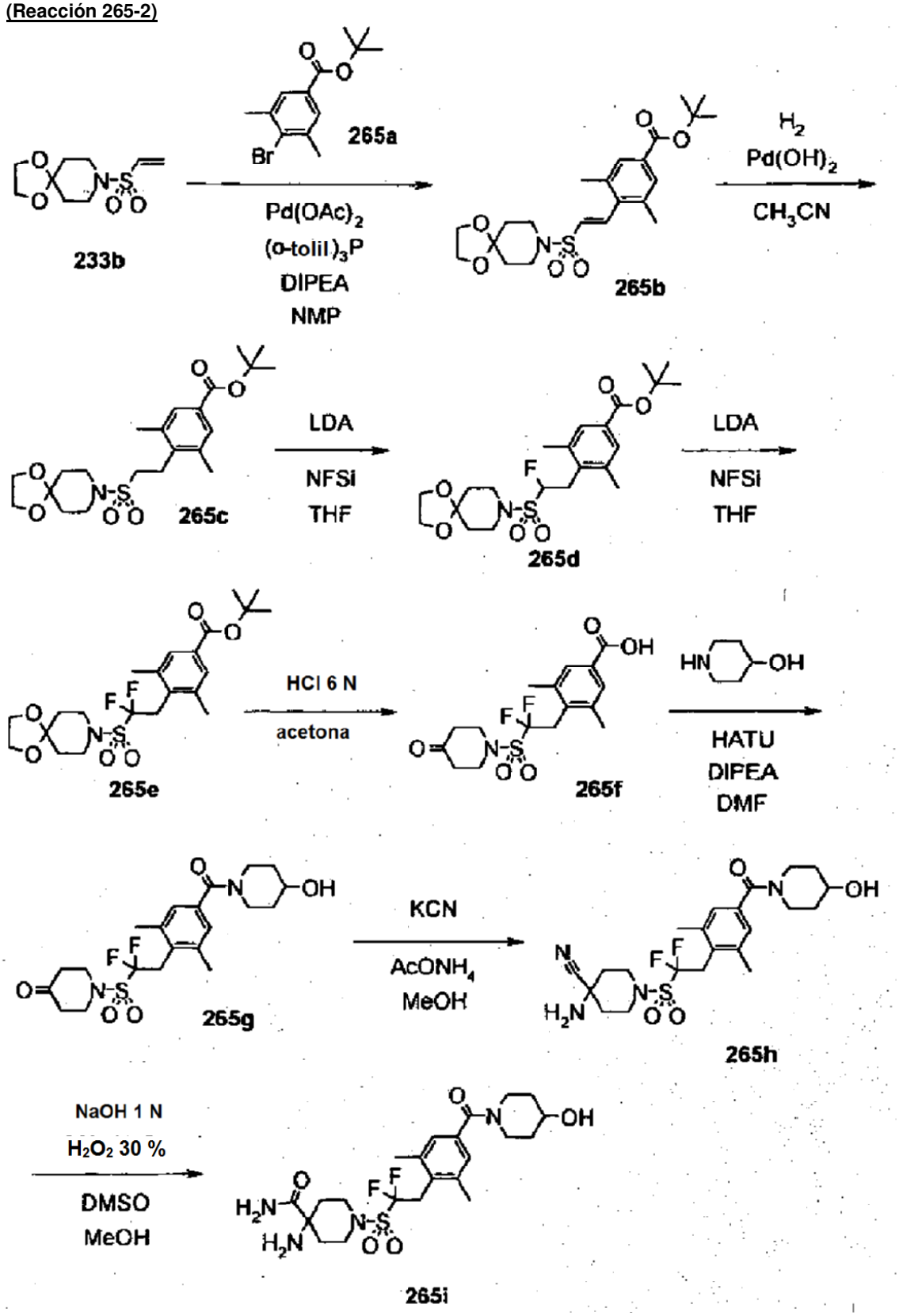
(Reacción 265-1)



29i **265a**

Terc-butanol decahidratado (0,19 ml, 2,0 mmol), 4-dimetilaminopiridina (81 mg, 0,67 mmol) y EDCI (255 mg, 1,33 mmol) se añadieron a una disolución de ácido 4-bromo-3, 5-dimetil-benzoico (123 mg, 0,535 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a 0 ℃, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/1 -> 50/1) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-bromo-3,5-dimetil-benzoico (106 mg, 70 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (9H, s), 2,45 (6H, s), 7,66 (2H, s).

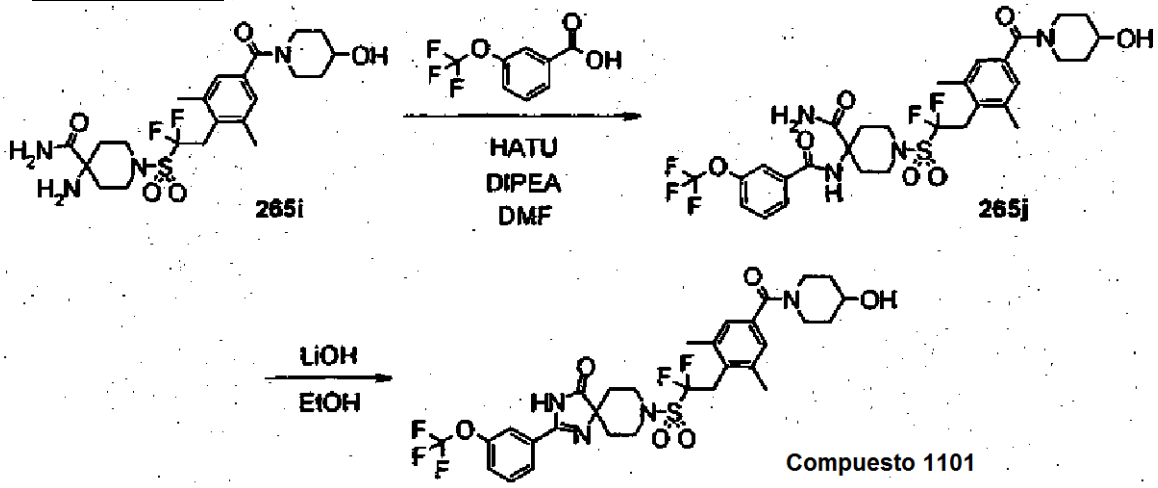
(Reacción 265-2)



La amida del ácido 4-amino-1-{1,1-difluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 184-1, Reacción 257-1, Reacción 257-1, Reacción 233-2, Reacción 10-14, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (2H, br), 1,53 (2H, m), 1,84 y 1,95 (cada 1H, br), 2,21 (2H, m), 2,36 (6H, s), 3,21 y 3,33 (cada 1H, br), 3,48 (2H, m), 3,68 (2H, dd, J = 20,4 y 18,4 Hz), 3,70 (1H, br), 3,86 (2H, m), 3,97 (1H, m) 4,20 (1H, br), 5,33 (1H, br), 7,07 (2H, s), 7,19 (1H, br).

(Reacción 265-3) ,

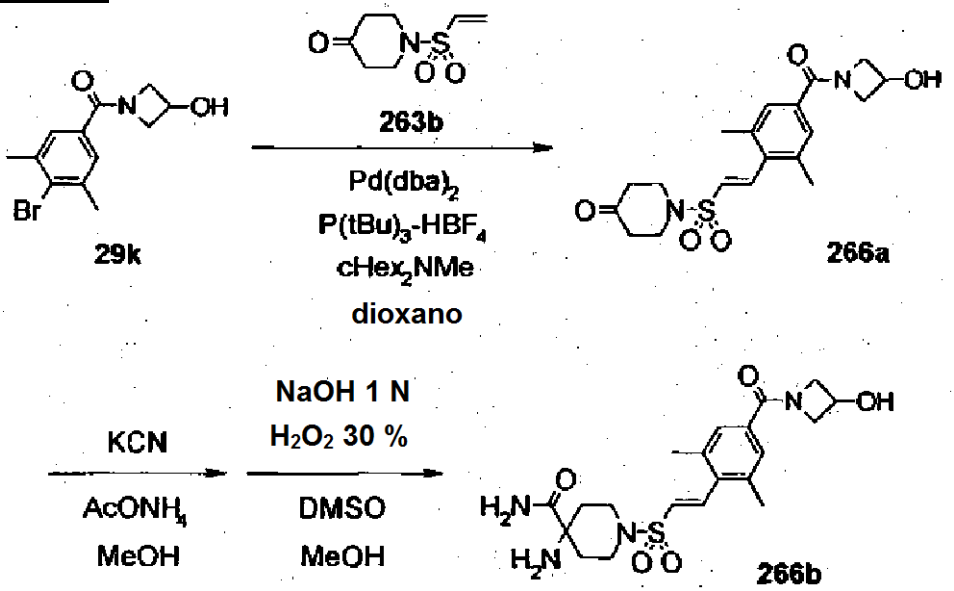


8-{1,1-Difluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 101-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 673 (M+H)+.

Ejemplo 266

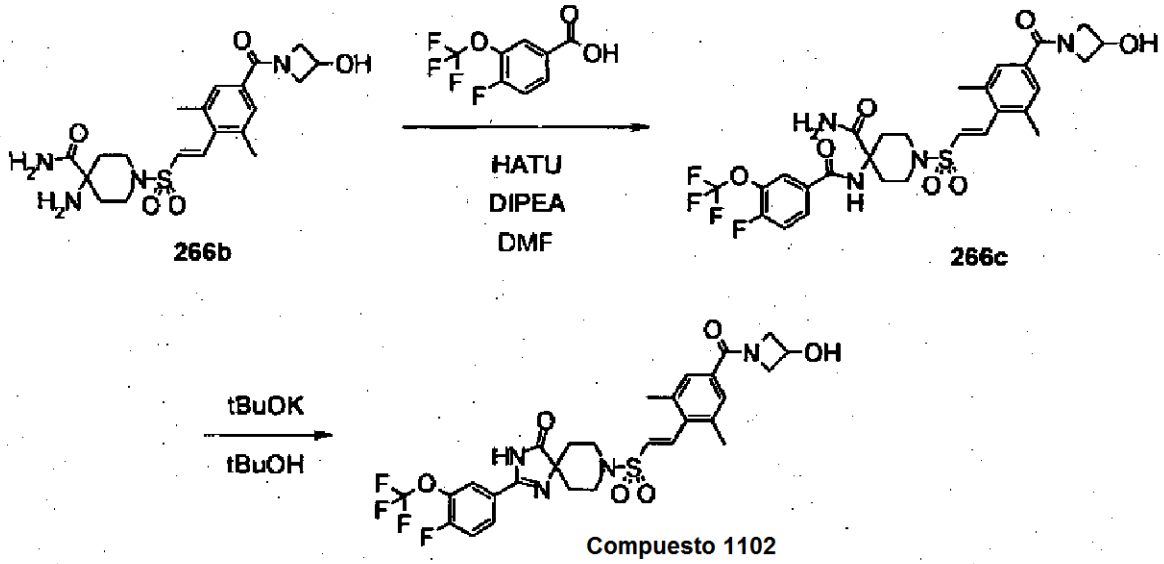
2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidine-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1102)

(Reacción 266-1)



La amida del ácido 4-amino-1-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 119-1, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 437 (M+H)+.

(Reacción 266-2)

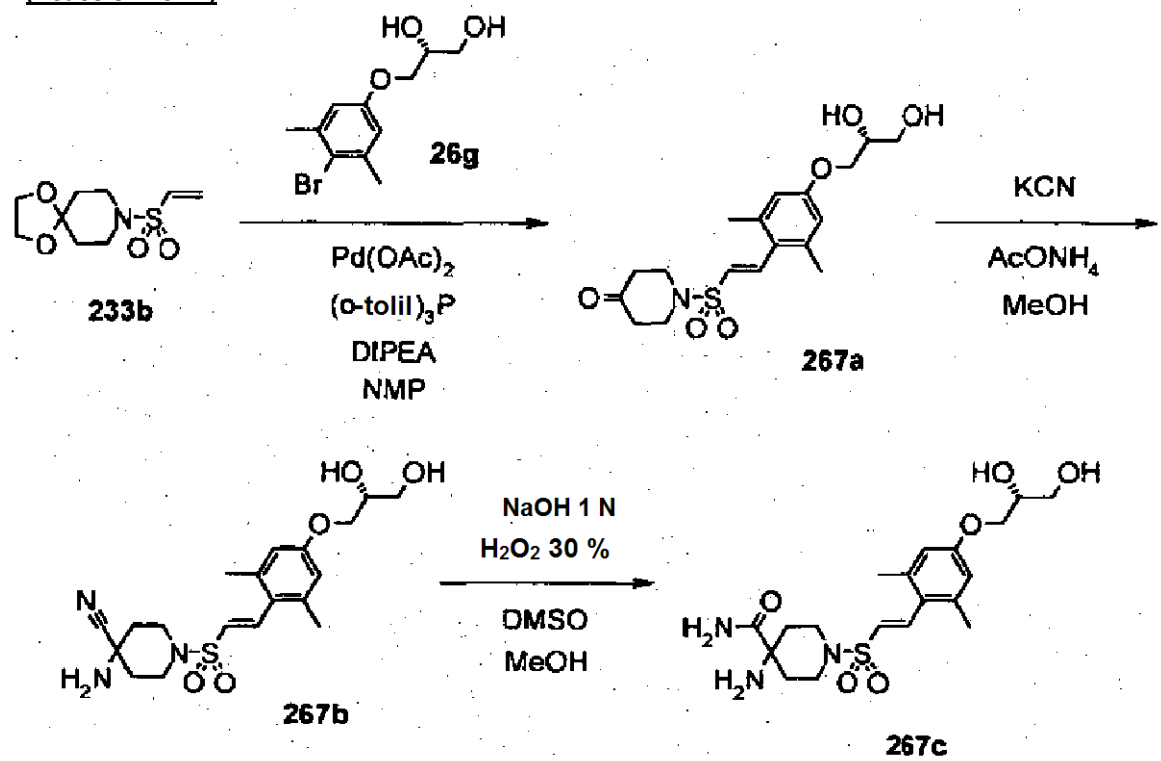


2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 625 (M+H)+.

Ejemplo 267

8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penty-loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1103)

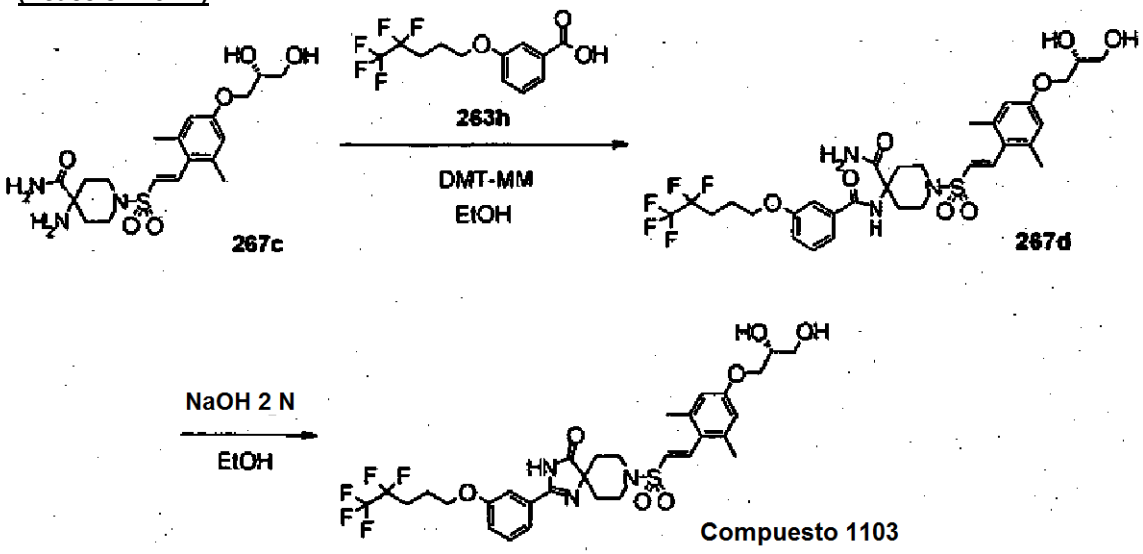
(Reacción 267-1)



La amida del ácido

4-amino-1-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 428 (M+H)+.

(Reacción 267-2)

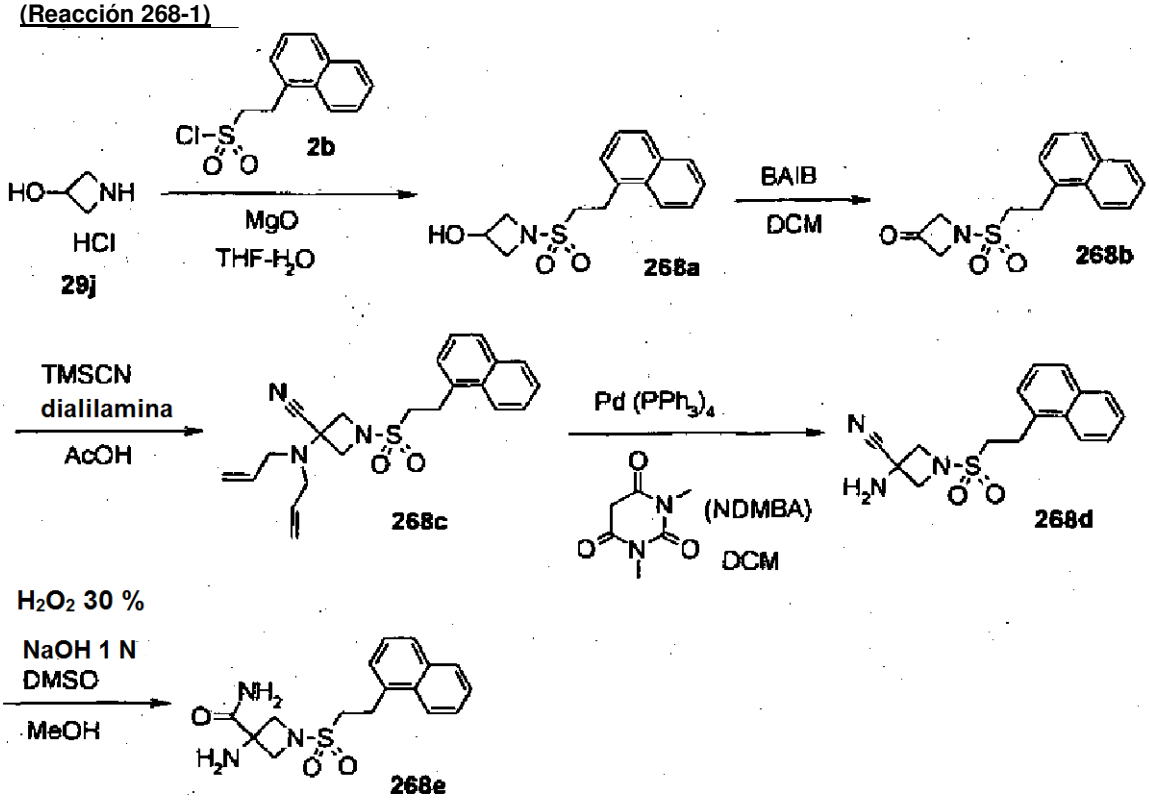


8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-1 y la Reacción 189-5 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 690 (M+H)+.

Ejemplo 268

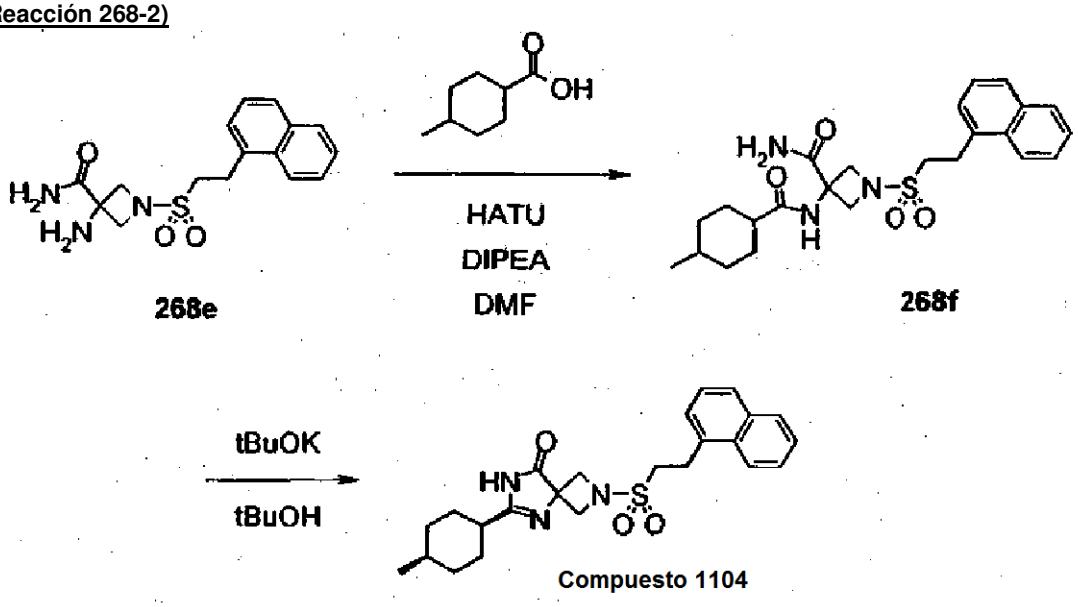
6-(4-Metil-ciclohexil)-2-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2,5,7-triaza-espiro[3,4]oct-5-en-8-ona (Compuesto 1104)

(Reacción 268-1)



La amida del ácido 3-amino-1-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-, azetidina-3-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 190-1, Reacción 109-1, Reacción 200-2, Reacción 200-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 334 (M+H)+.

(Reacción 268-2)

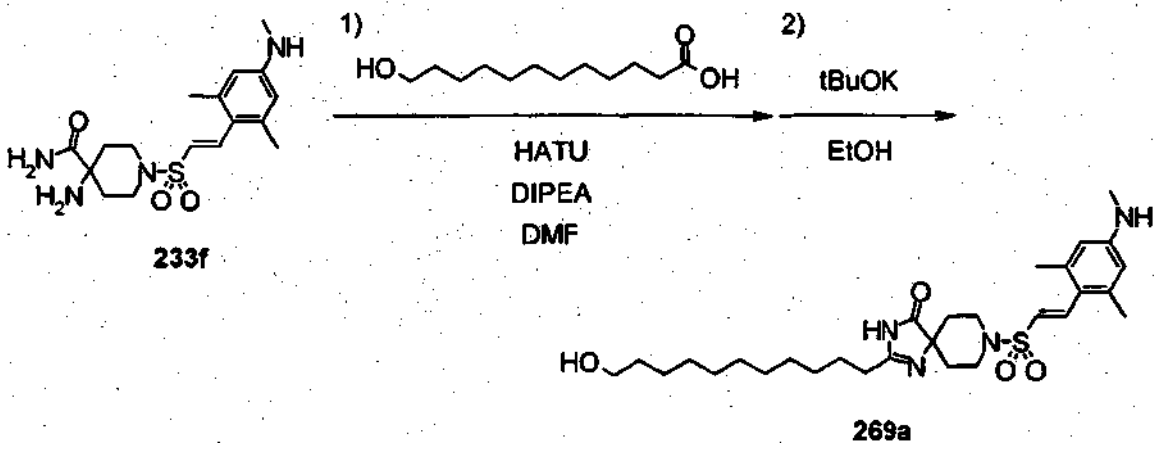


6-(4-Metil-ciclohexil)-2-(2-Naftalen-1-il-etanosulfonil)-2,5,7-triaza-espiro[3,4]oct-5-en-8-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14 y la Reacción 10-12 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 440 (M+H)+.

Ejemplo 269

8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(11-hidroxi-undecil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

(Reacción 269-1)



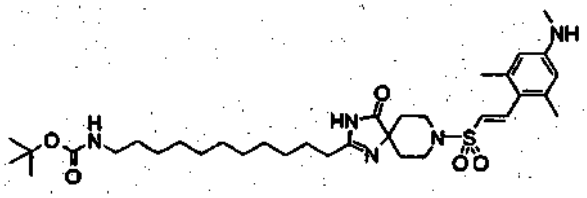
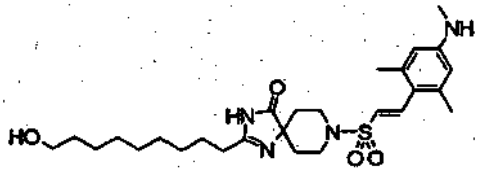
HATU (57 mg, 0,149 mmol) se añadió a una disolución de ácido 12-hidroxi-dodecanoico (33 mg, 0,149 mol), amida del ácido 4-amino-1-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-piperidina-4-carboxílico (50 mg, 0,136 mmol) y diisopropiletilamina (71 µl, 0,47 mmol) en DMF (1,3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Etanol (2,6 ml) y terc-butóxido de potasio (76 mg, 0,678 mmol) se añadieron a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó con agitación a 70 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se detuvo con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se añadió agua a continuación, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar

8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(11-hidroxi-un-decil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (58,7 mg, 79 %).
MS (ESI) m/z = 547 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1106 a 1107)

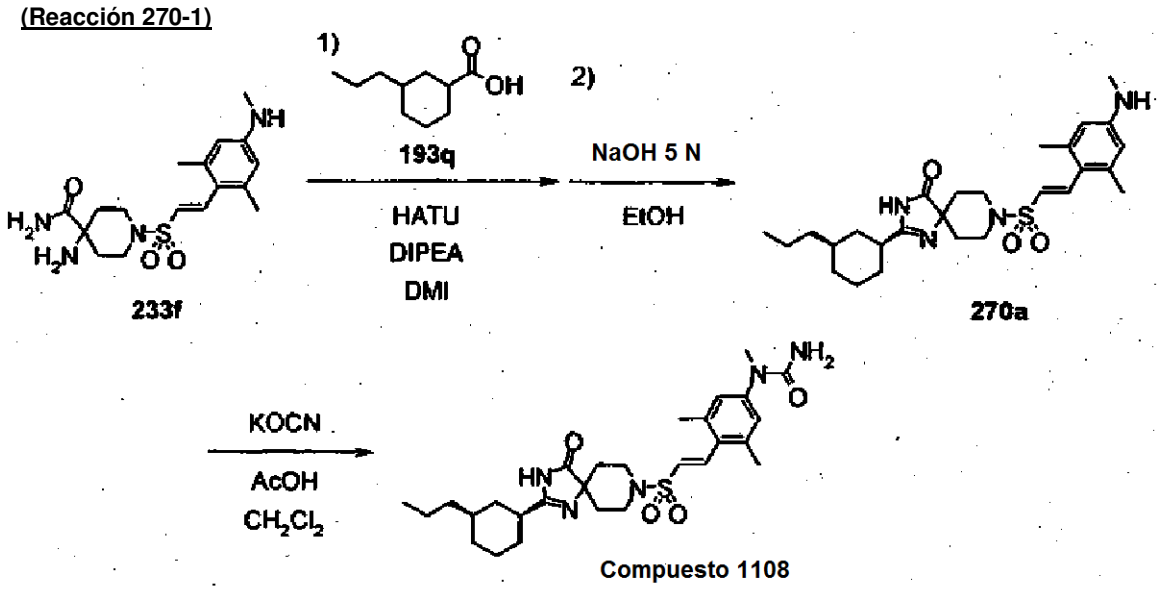
[Tabla 163]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1106		LCMS-C-1	3,12	646 (M+H)+
1107		LCMS-G-1	0,93	519 (M+H)+

Ejemplo 270

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1108)

(Reacción 270-1)

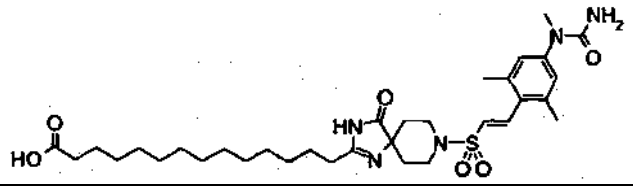
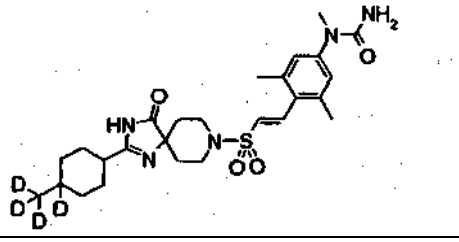
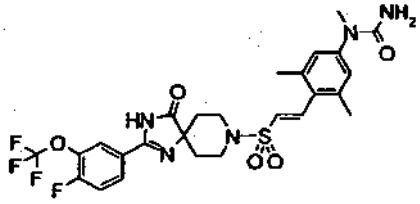
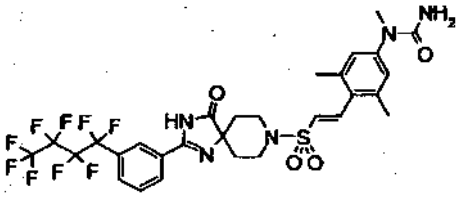
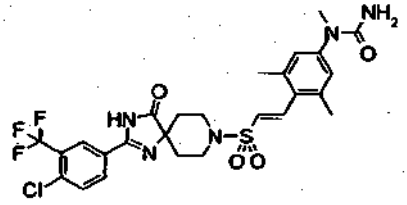


1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 544 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 270-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

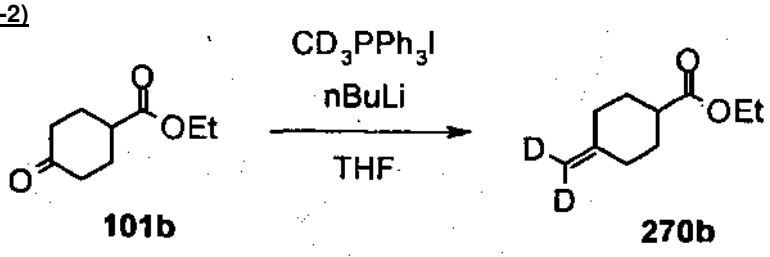
(Compuestos 1109 a 1113)

[Tabla 164]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1109		LCMS-C-1	2,72	646 (M+H)+
1110		LCMS-F-1	0,93	520 (M+H)+
1111		LCMS-F-1	0,93	598 (M+H)+
1112		LCMS-F-1	1,03	714 (M+H)+
1113		LCMS-F-1	0,99	598 (M+H)+

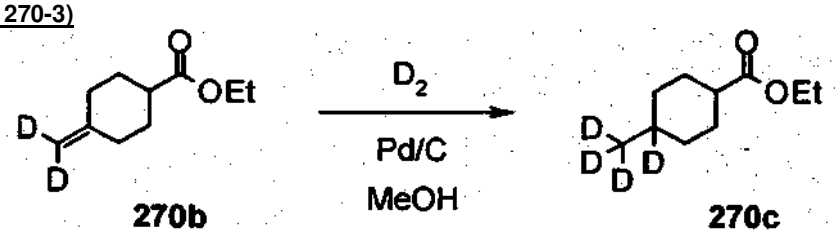
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1110 (ácido 4-[1,1,1-$^{2}H_3$]metil-[4-$^{2}H_1$]ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 270-2)



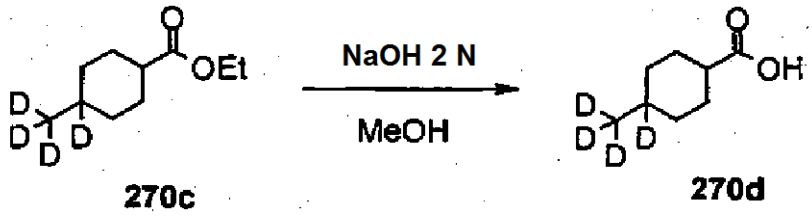
El éster etílico del ácido 4-[1,1,1-$^{2}H_3$]metileno-ciclohexanocarboxílico se sintetizó mediante operaciones similares a las de
la Reacción 101-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,64 (2H, m), 1,95-2,10 (4H, m), 2,34 (2H, ddd, J = 13,6, 4,4, 4,4 Hz), 2,44 (1H, dddd, J = 10,8, 10,8, 3,6, 3,6 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,6 Hz).

(Reacción 270-3)



Pd/C al 20 % p/p (2,6 mg) se añadió a una disolución de éster etílico del ácido 4-[1,1,1-$^{2}H_3$]metileno-ciclohexanocarboxílico (26,0 mg, 153 µmol) en MeOH (1 ml) bajo atmósfera de N_2. Tras sustitución del deuterio, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el éster etílico del ácido 4-[1,1,1 -$^{2}H_3$] metil-[4-$^{2}H_1$]ciclohexanocarboxílico. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

(Reacción 270-4)

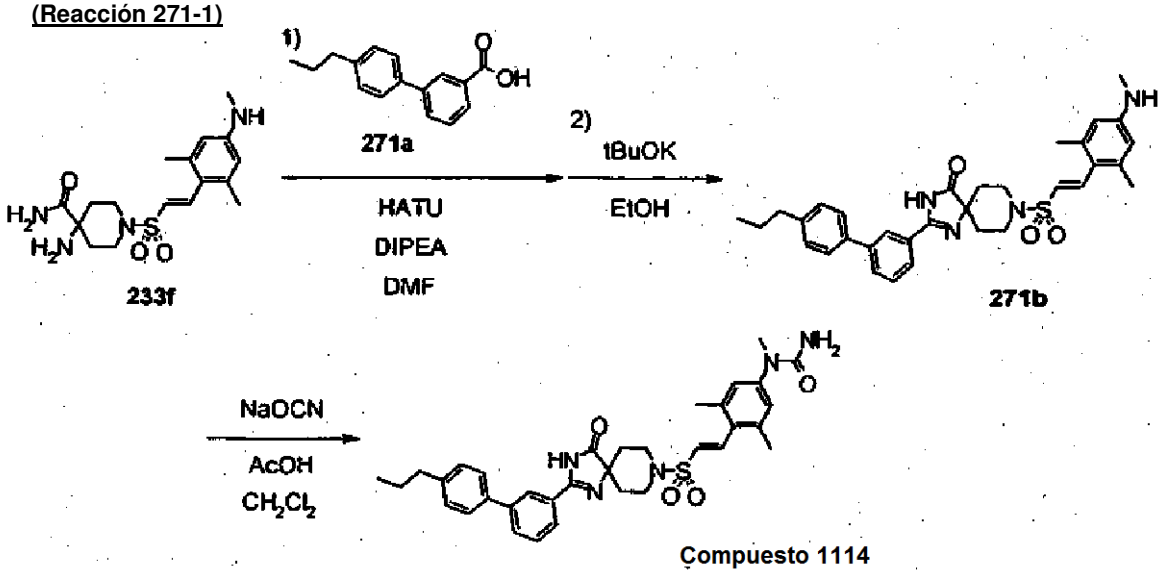


El ácido 4-[1,1,1-$^{2}H_3$]Metil-[4-$^{2}H_1$]ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 271

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1114)

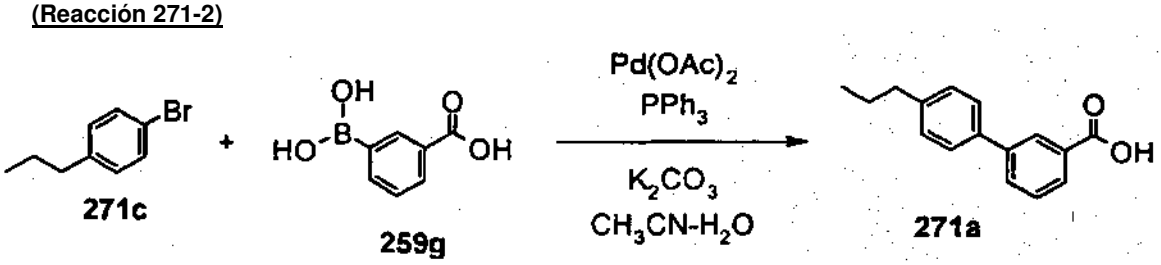
(Reacción 271-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 614 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1114 (ácido 4'-propil-bifenil-3-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 271-2)



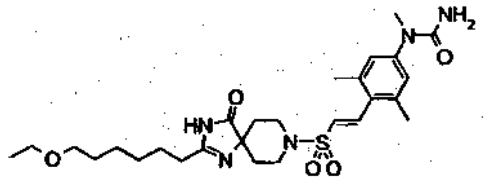
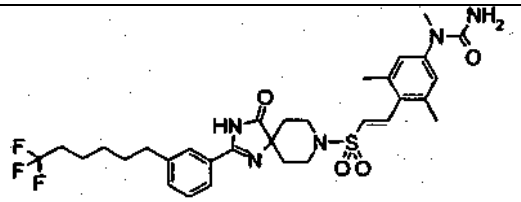
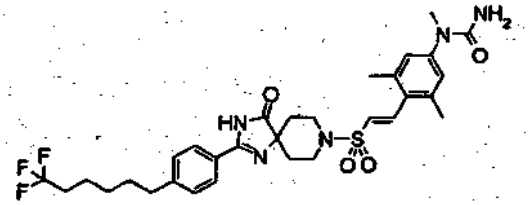
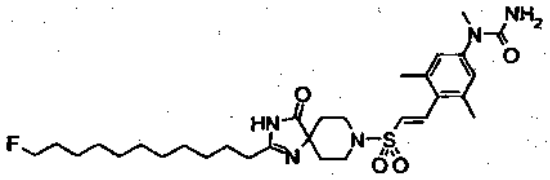
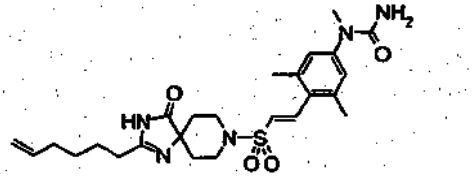
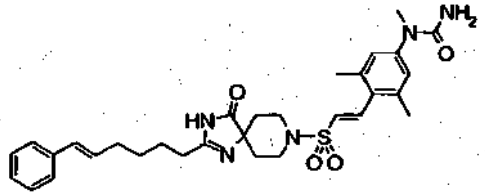
271c 259g 271a

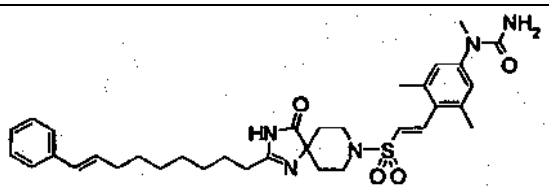
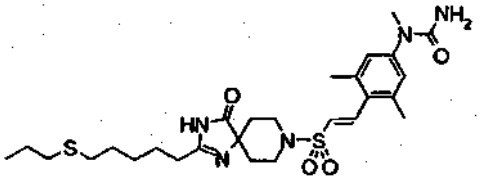
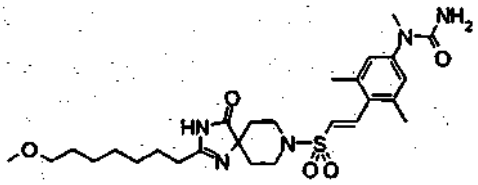
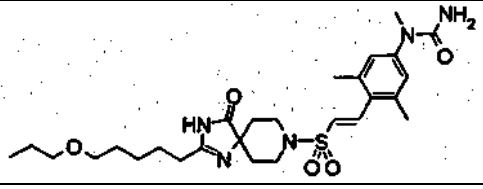
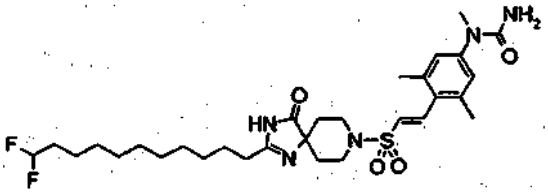
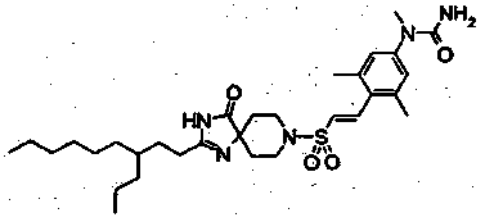
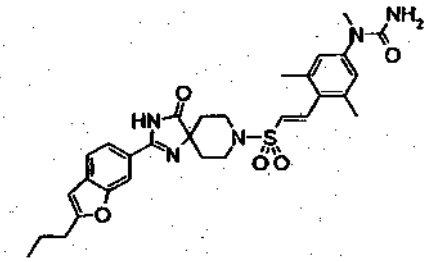
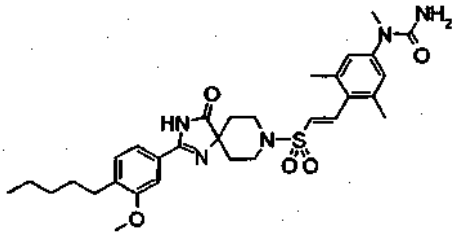
El ácido 4'-propil-bifenil-3-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 259-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 241 (M+H)+.

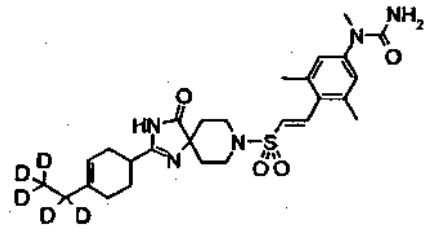
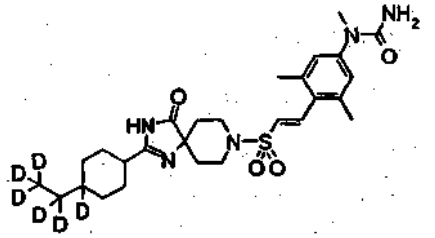
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 259-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1115 a 1130)

[Tabla 165]

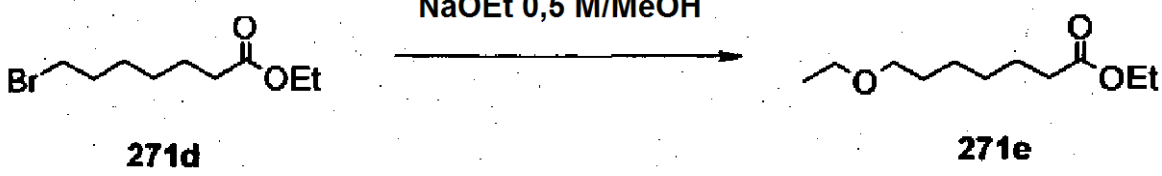
Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1115		LCMS-D-1	1,84	548 (M+H)+
1116		LVMS-D-1	2,82	634 (M+H)+
1117		LCMS-D-1	2,75	634 (M+H)+
1118		LCMS-F-1	1,07	592 (M+H)+
1119		LCMS-F-1	0,92	502 (M+H)+
1120		LCMS-F-1	1,02	578 (M+H)+

1121		LCMS-F-1	1,11	620 (M+H)+
1122		LCMS-D-1	1,75	564 (M+H)+
1123		LCMS-D-1	1,81	548 (M+H)+
1124		LCMS-D-1	1,98	548 (M+H)+
1125		LCMS-F-1	1,05	610 (M+H)+
1126		LCMS-D-1	2,48	588 (M+H)+
1127		LCMS-D-1	2,12	578 (M+H)+
1128		LCMS-D-1	2,98	596 (M+H)+

1129		LCMS-F-1	0,95	533 (M+H)+
1130		LCMS-F-1	0,97	536 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1115 (ácido 7-etoxi-heptanoico) se sintetizó con el siguiente método.

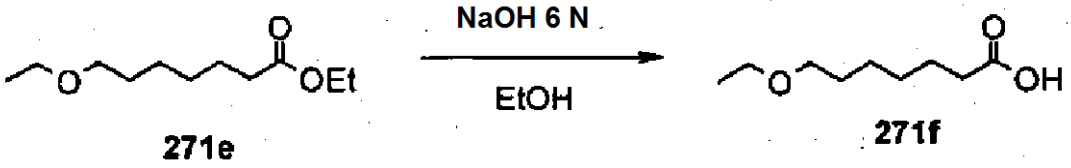
(Reacción 271-3). . '



271d 271e

0,5 M etóxido de sodio (1,6 ml, 4,31 mmol) se añadió a una disolución de 7-bromoheptanoato de etilo (300 mg, 1,44 2,27 mmol) en etanol (7,0 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para dar etil 7-etoxiheptanoato (102,4 mg, 40 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,18 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,29-1,38 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 4H), 2,28 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,45-3,51 (m, 4H), 4,05-4,17 (m, 2H).

(Reacción 271-4)

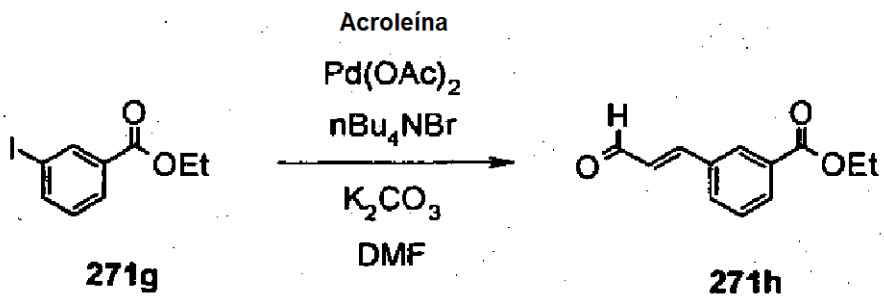


271e 271f

El ácido 7-etoxi-heptanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (m, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 12,36 (s, 1H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1116 (3-(ácido 6,6,6-trifluoro-hexil)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

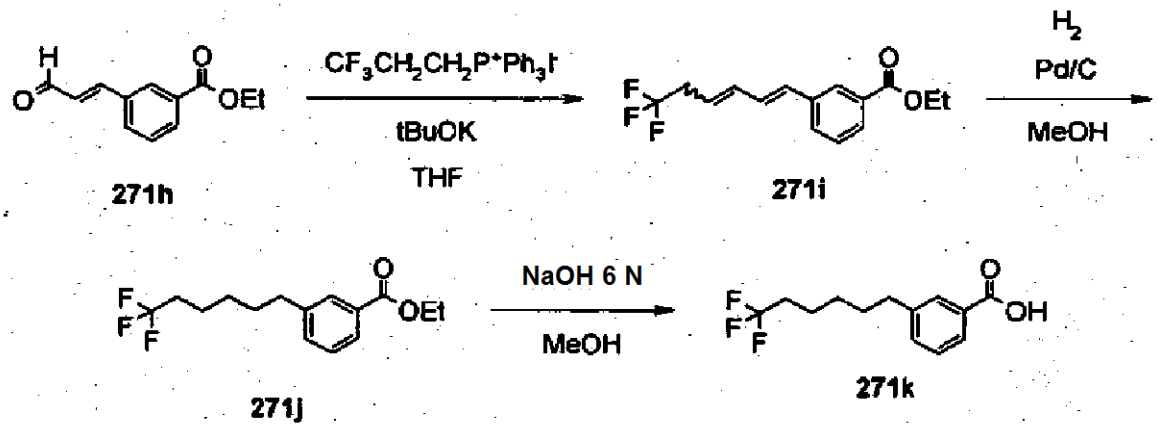
(Reacción 271-5)



271g 271h

Acroleína (180 µl, 2,71 mmol), bromuro de tetra-n-butilamonio (385 mg, 1,19 mmol), acetato de paladio (5 mmol%) y carbonato de potasio (450 mg, 3,26 mmol) se añadieron a una disolución de 3-iodobenzoato de metilo (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (6,0 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con éter. y la capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para dar 3-(3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de etilo como un sólido de color blanco (280 mg, 96 %).
MS (ESI) m/z = 205 (M+H)+.

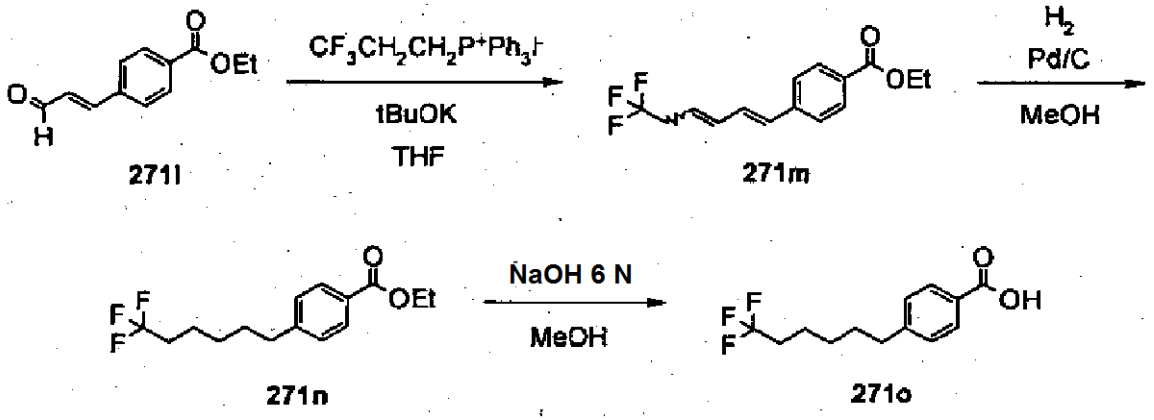
(Reacción 271-6)



El ácido 3-(6,6,6-trifluoro-hexil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 261 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1117 (4-(ácido 6,6,6-trifluoro-hexil)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

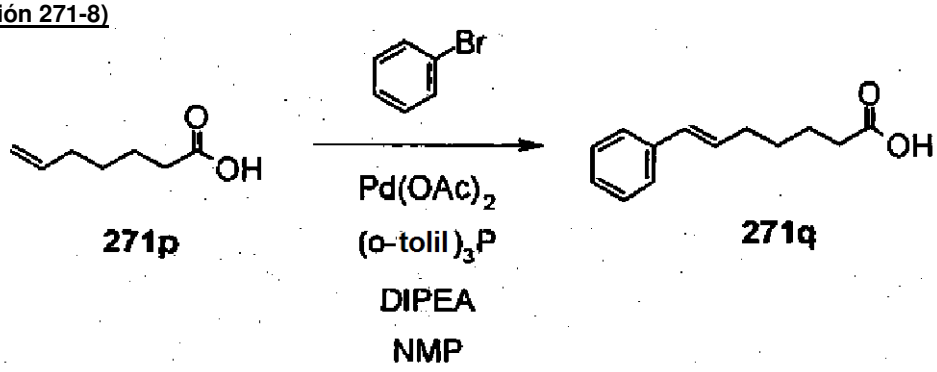
(Reacción 271-7) ,



El ácido 4-(6,6,6-trifluoro-hexil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 261 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1120 (ácido (E)-7-fenil-hept-6-enoico) se sintetizó con el siguiente método.

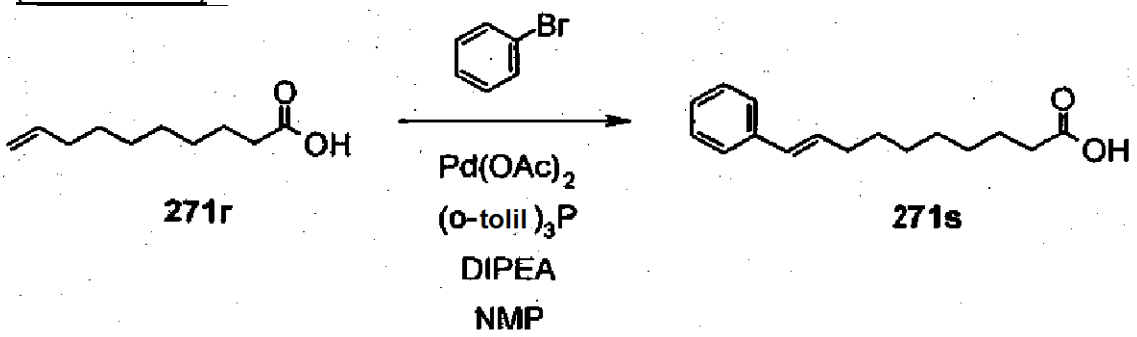
(Reacción 271-8)



El ácido (E)-7-fenil-hept-6-enoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando NMP como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 203 (M-H)-.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1121 (ácido (E)-10-fenil-dec-9-enoico) se sintetizó con el siguiente método.

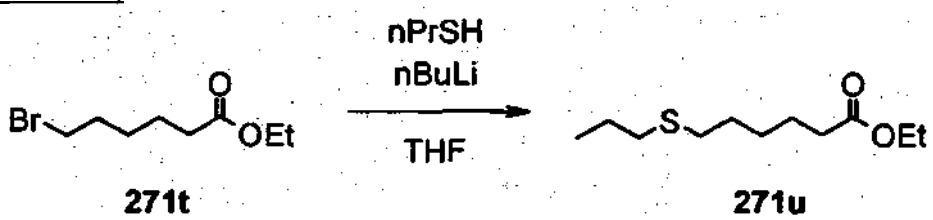
(Reacción 271-9)



El ácido (E)-10-fenil-dec-9-enoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1 (usando NMP como disolvente) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 245 (M-H)-.

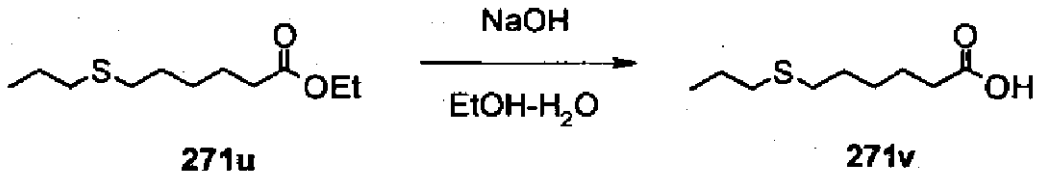
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1122 (ácido 6-propilsulfanil-hexanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 271-10)



Una disolución de propanotiol (0,609 ml, 6,72 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno, nBuLi 2 M (4,03 ml, 8,07 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a continuación durante 10 minutos. Una disolución de 6-bromohexanoato de etilo en THF anhidro se añadió a continuación y la mezcla se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se desactivó por adición de agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución saturada de salmuera y se secó con sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 15:1) para dar 6-(propiltio)hexanoato de etilo como una sustancia oleosa incolora (1,46 g, 100 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (t, 3H, J = 7,6 Hz),1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 6H), 2,30 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,49 (dd, 4H, J = 7,2, 14,3 Hz), 4,12 (dd, 2H, J = 7,2, 14,1 Hz).

(Reacción 271-11)

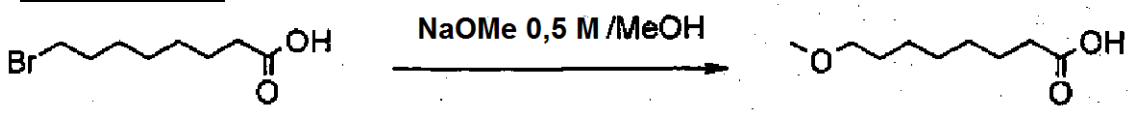


271u **271v**

El ácido 6-propilsulfanil-hexanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (m, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,51 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 2,45 (m, 4H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1123 (ácido 8-metoxi-octanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 271-12)

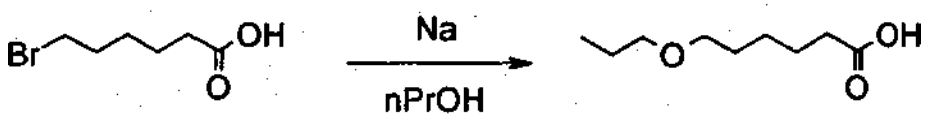


271w **271x**

El ácido 8-metoxi-octanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 271-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (m, 6H), 1,69 (m, 4H), 2,13 (s, 1H), 2,42 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,39 (m, 2H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1124 (ácido 6-propoxi-hexanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 271-13)

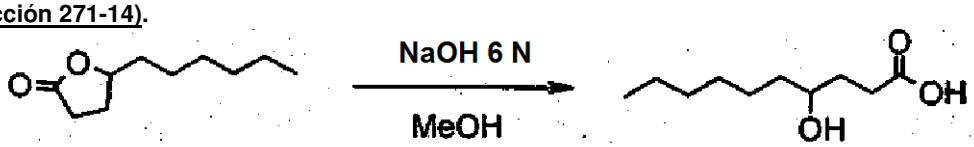


271y **271z**

Se añadió sodio (354 mg, 15,38 mmol) a una disolución de ácido 6-bromohexanoico (300 mg, 1,54 mmol) en alcohol propílico (15 ml), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1) para dar el ácido 6-propoxi-hexanoico (209 mg, 78 %).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (m, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 2,44 (m, 2H), 3,52 (m, 4H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1126 (ácido 4-propil-decanoico) se sintetizó con el siguiente método.

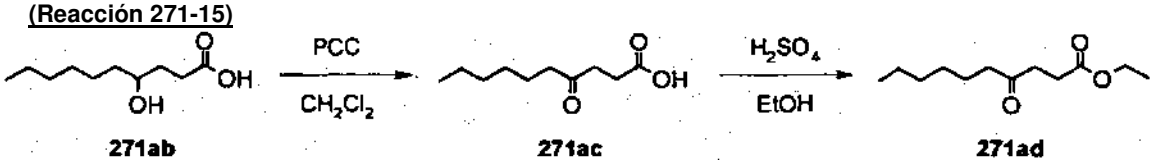
(Reacción 271-14).



271aa **271ab**

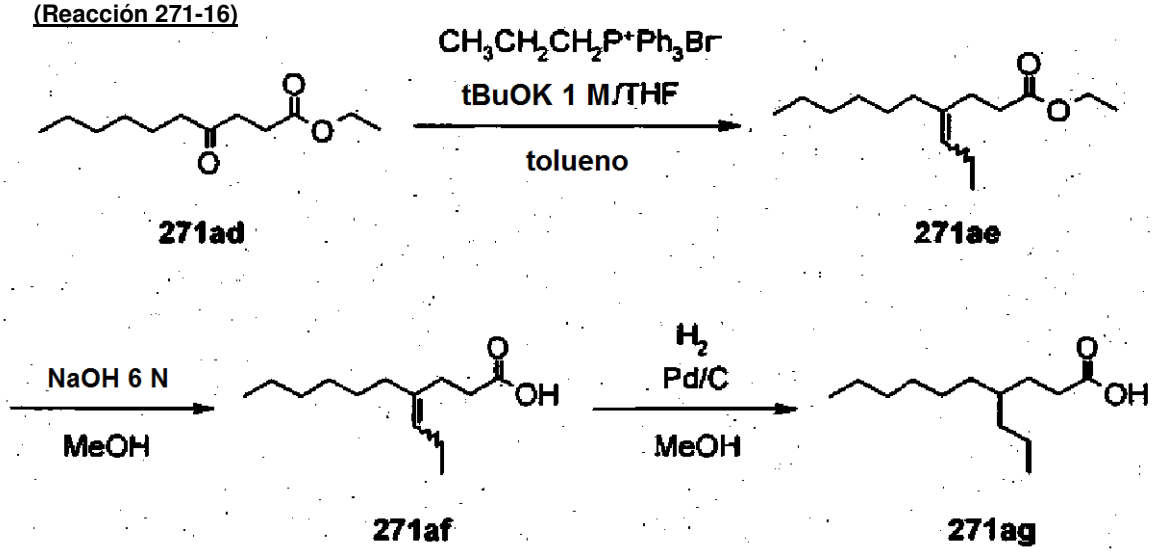
El ácido 4-hidroxi-decanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación completa.

(Reacción 271-15)



PCC (1,2 g, 2,71 mmol) se añadió a una disolución de ácido 4-hidroxidecanoico (830 mg, 4,4 mmol) en diclorometano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una disolución saturada de salmuera y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió a continuación en etanol (15 ml). Se añadieron cinco gotas de ácido sulfúrico, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para dar 4-oxodecanoato de metilo (440 mg, 46 % en dos etapas).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,26 (m, 9H), 1,57 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 4,11 (dt, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz).

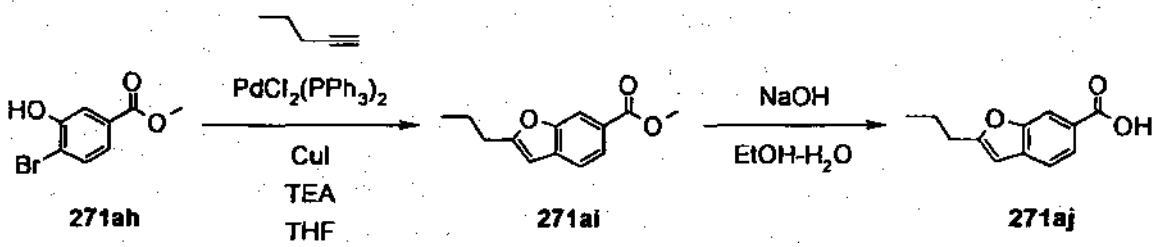
(Reacción 271-16)



El ácido 4-propil-decanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-14, Reacción 95-18 y Reacción 18-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (m, 6H), 1,27 (m, 15H), 2,38 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 8,91 (br, 1H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1127 (ácido 2-propil-benzofuran-6-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

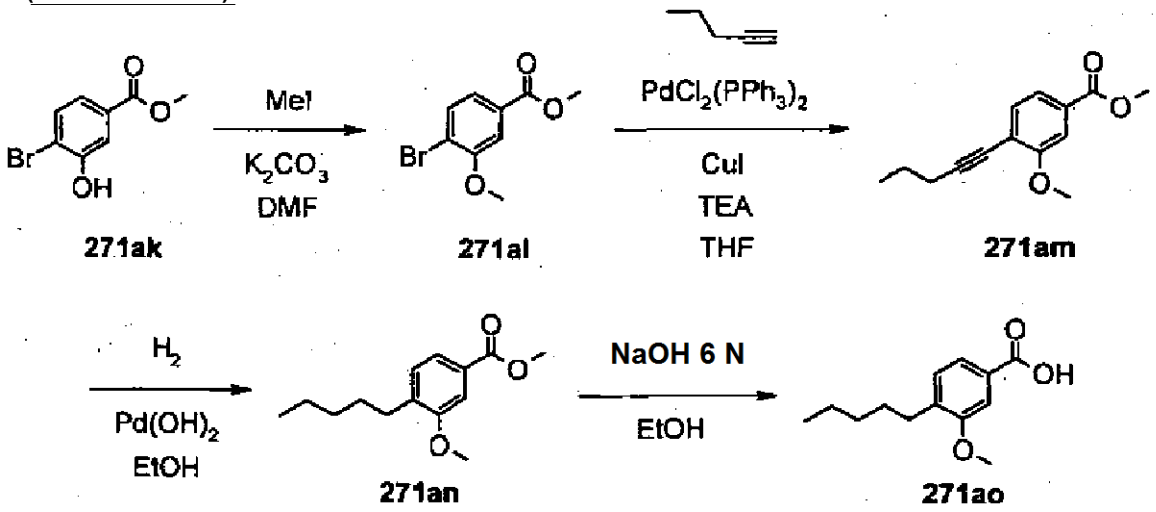
(Reacción 271-17)



El ácido 2-propil-benzofuran-6-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 95-10 (usando $PdCl_2(PPh_3)_2$ como catalizador) y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,16 (s, 1H).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1128 (ácido 3-metoxi-4-pentil-benzoico) se sintetizó mediante el siguiente método.

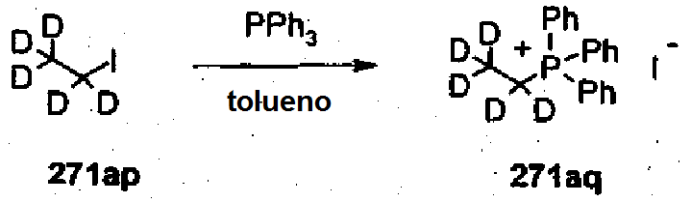
(Reacción 271-18)



El ácido 3-Metoxi-4-pentil-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4, la Reacción 95-10 (usando $PdCl_2(PPh_3)_2$ como catalizador), Reacción 122-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 223 (M+H)+.

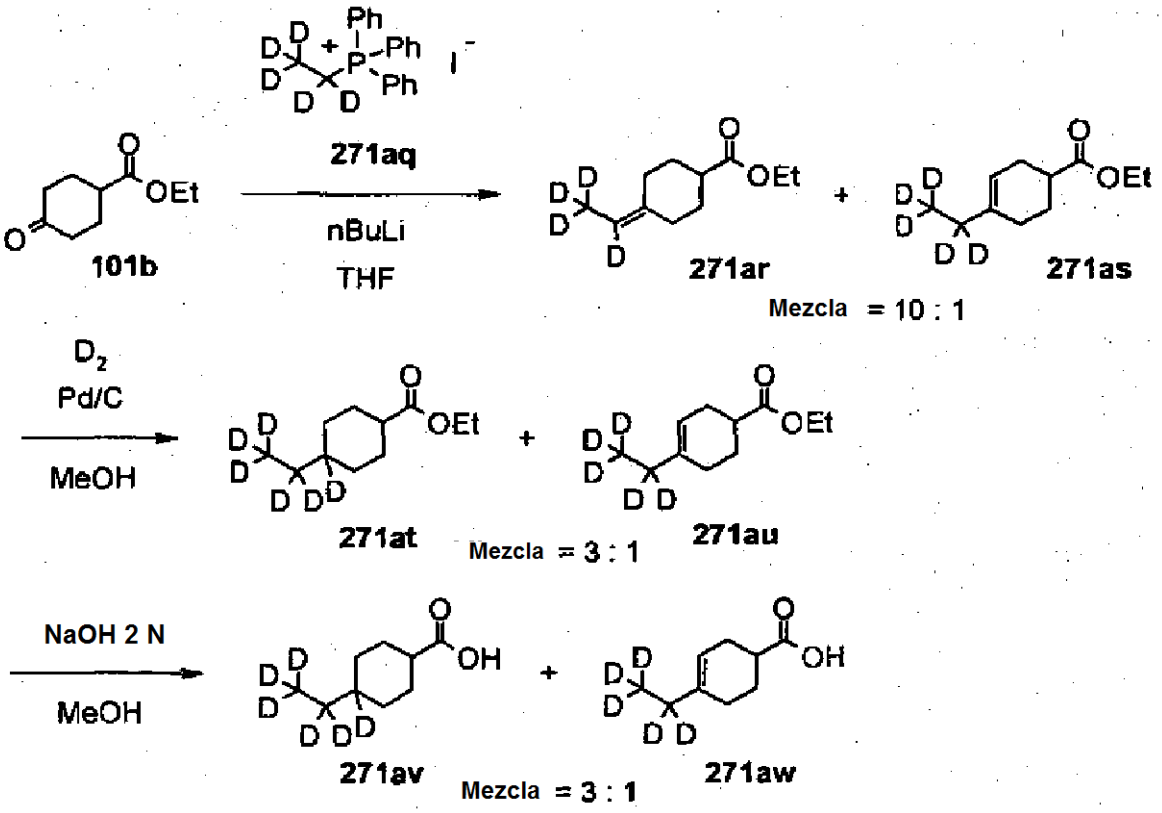
Una mezcla del reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1129 (ácido 4-([1,1,2,2,2-$^2H_5$]etil)-ciclohex-3-enocarboxílico)
y el reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1130 (ácido 4-([1,1,2,2,2-$^2H_5$]etil)-[4-^2H]-ciclohexanocarboxílico)
se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 271-19)



Una disolución de yodo-etano-d5 (3,00 g, 18,6 mmol) y trifenilfosfina (14,6 mg, 55,8 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 110 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lacó con tolueno y se secó para dar el yoduro de [1,1,2,2,2-$^2H_5$]etil-trifenilfosfonio como un sólido de color blanco (7,85 g, 100 %). Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 271-20)

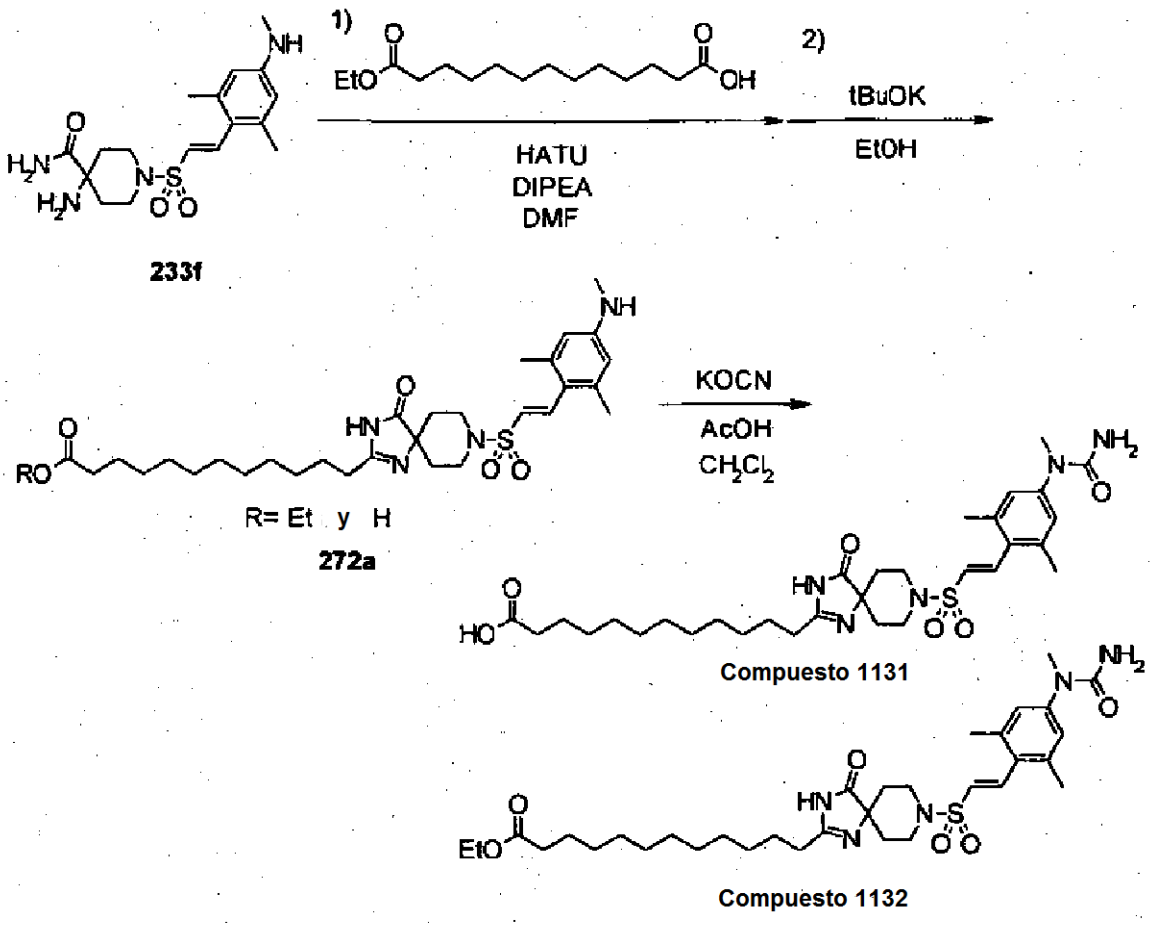


. El ácido 4-([1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etil)-ciclohex-3-enocarboxílico y ácido 4-([1,1,2,2,2-$^{2}H_5$] etil)-[4-^{2}H]-ciclohexanocarboxílico se sintetizaron en forma de una mezcla mediante operaciones similares a las de la Reacción 101-1, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación completa.

Ejemplo 272

Ácido 12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico (Compuesto 1131) y ácido 12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico (Compuesto 1132)

(Reacción 272-1)

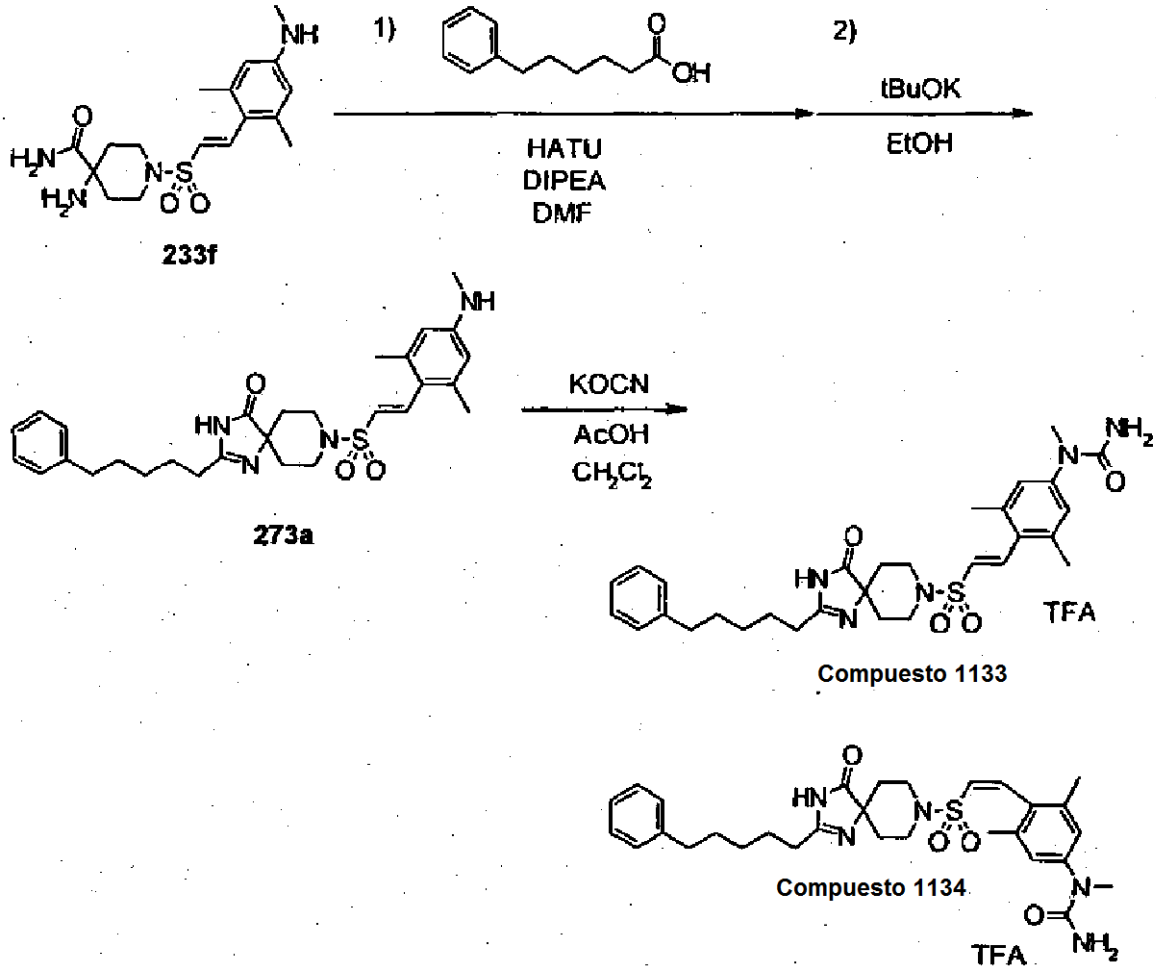


El ácido 12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico
MS (ESI) m/z = 618 (M+H)+ y
el éster etílico del ácido 12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico MS (ESI) m/z = 646 (M+H)+
se sintetizaron mediante operaciones similares a las de la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

Ejemplo 273

Trifluoroacetato de 1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1133) y El trifluoroacetato de 1-(3,5-dimetil-4-{(Z)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1134)

(Reacción 273-1)

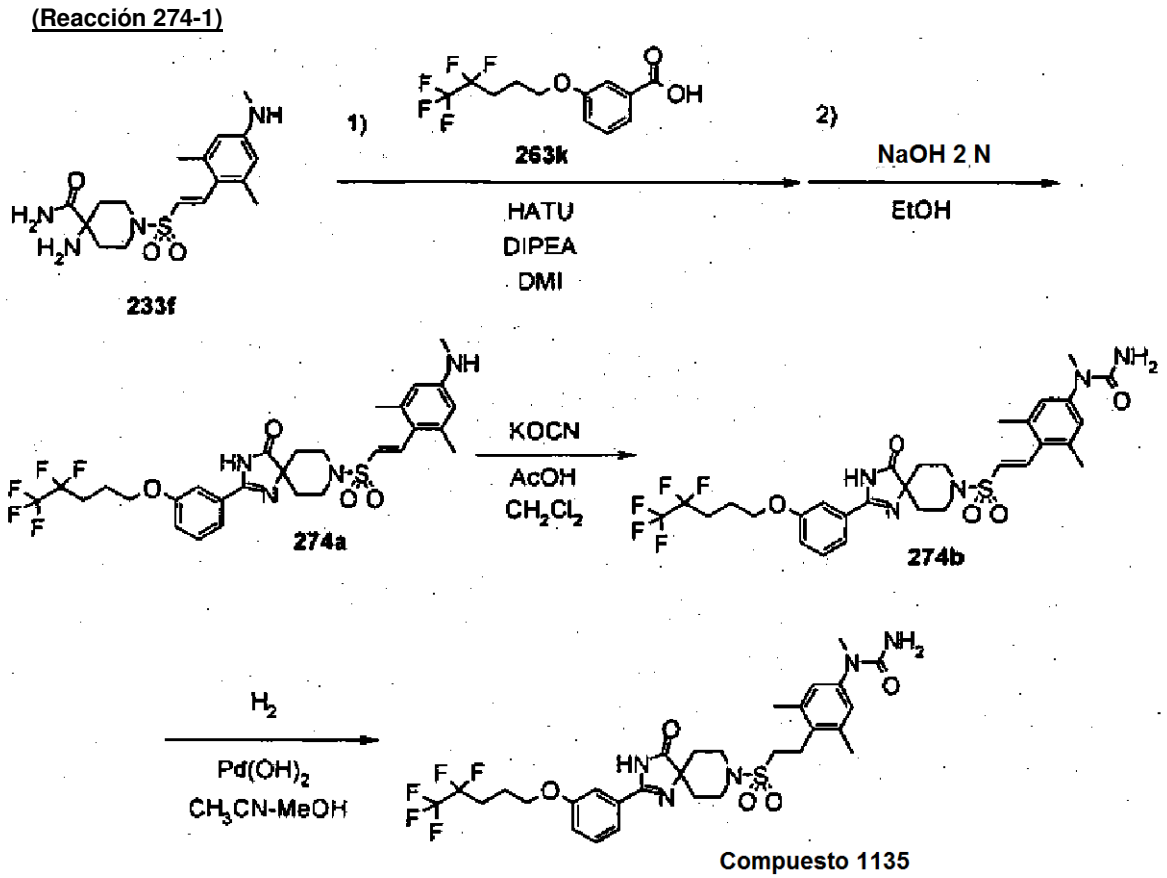


El trifluoroacetato de 1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea MS (ESI) m/z = 566 (M+H)+ y
trifluoroacetato de 1-(3,5-dimetil-4-{(Z)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea MS (ESI) m/z = 566 (M+H)+
se sintetizaron mediante operaciones similares a las de la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

Ejemplo 274

1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1135)

(Reacción 274-1)

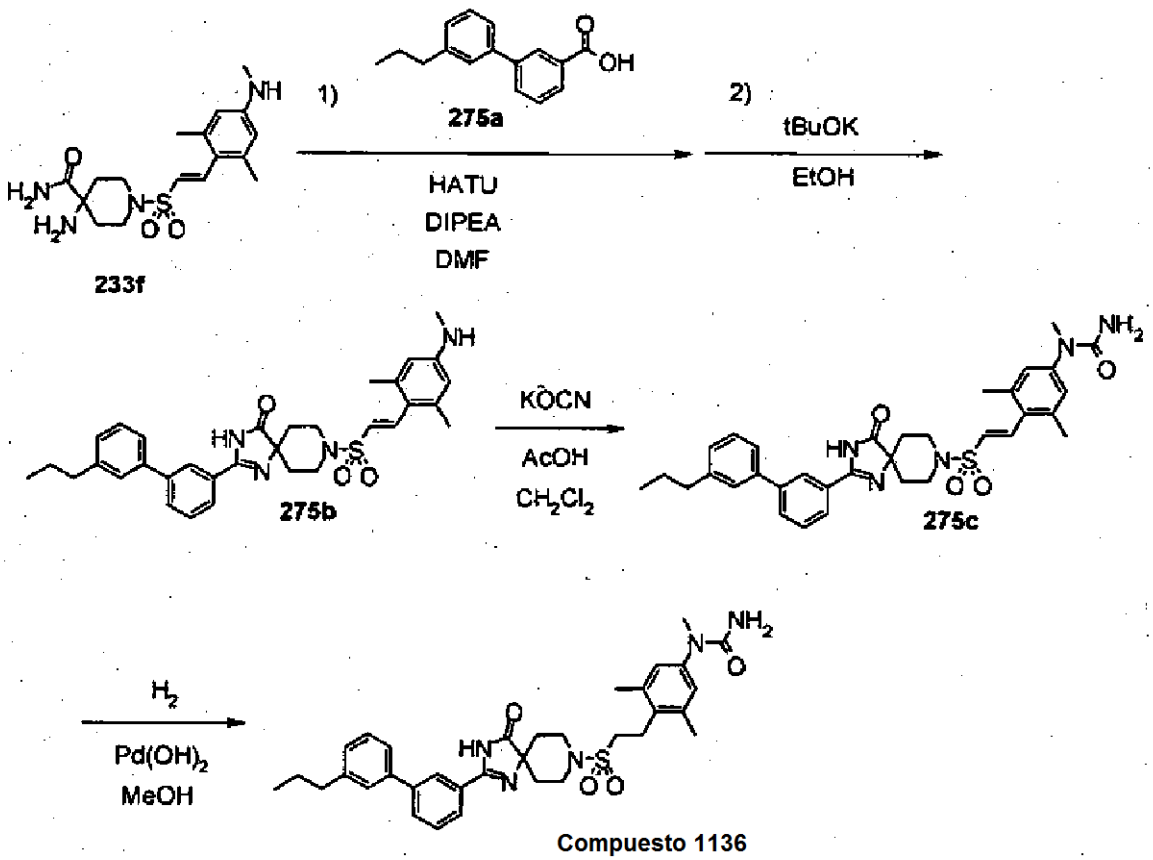


1-[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyloxi)-fenil]-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1, Reacción 89-2 (usando KOCN) y la Reacción 184-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 674 (M+H)+.

Ejemplo 275

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1136)

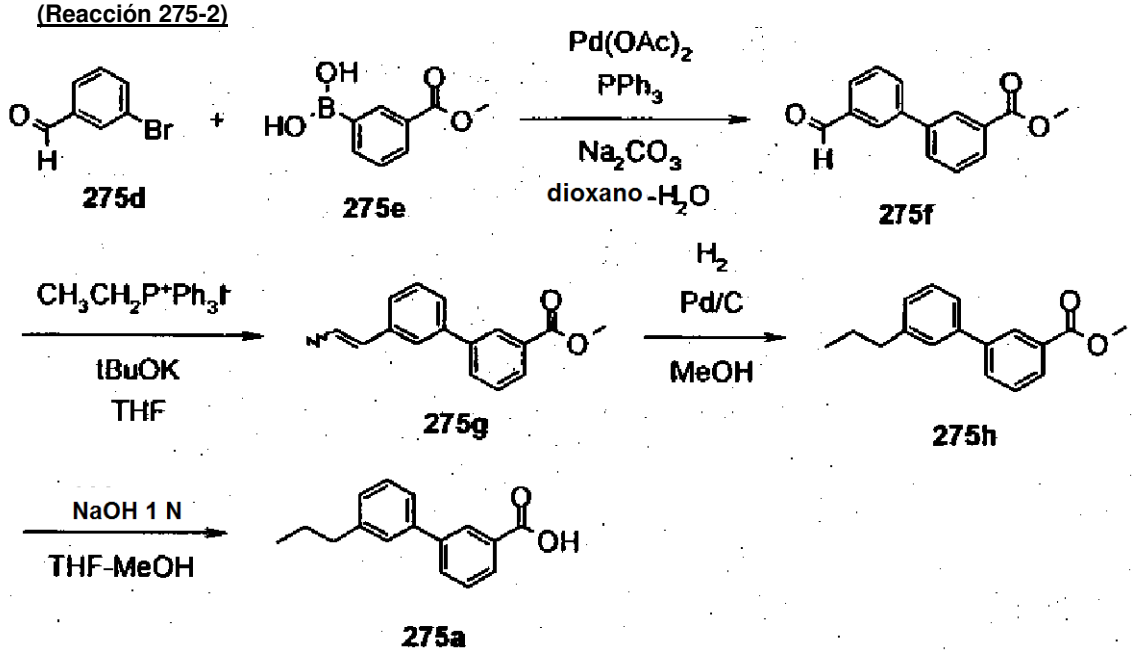
(Reacción 275-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1, Reacción 89-2 (usando KOCN) y la Reacción 184-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 616 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1136 (ácido 3'-propil-bifenil-3-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 275-2)

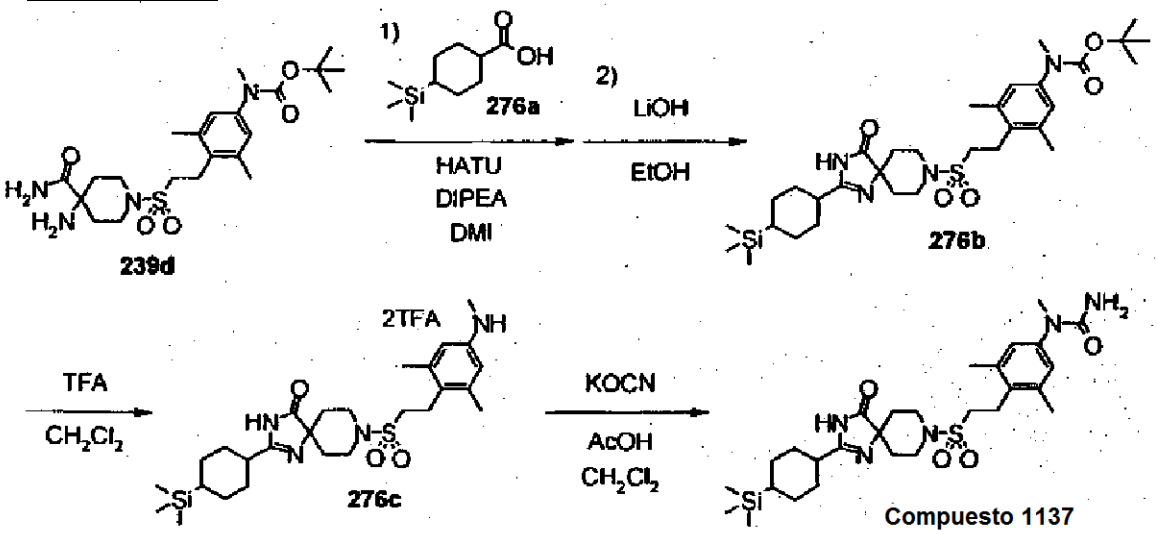


El ácido 3'-propil-bifenil-3-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 259-2, Reacción 191-14, Reacción 18-2 y Reacción 95-18 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 8,10 (dt, 1H, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,85 (dt, 1H, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (dt, 1H, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,23 (dt, 1H, J = 7,3, 1,5 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,71 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 276

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1137)

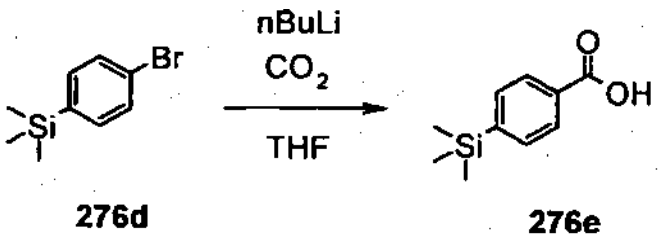
(Reacción 276-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 (usando LiOH), Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 576 (M+H)+.

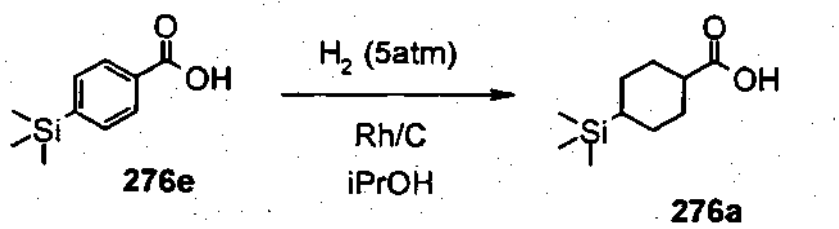
El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1137 (ácido 4-trimetilsilanil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 276-2)



1-Bromo-4-trimetilsilil-benceno (0,426 ml, 2,18 mmol) se disolvió en THF (20 ml), y n-butil litio (disolución 1,59 M en n-hexano, 1,51 ml 1,40 mmol) se añadió gota a gota a -78 ℃. Tras agitar durante 20 minutos, se añadió hielo seco triturado (en exceso). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se añadieron ácido clorhídrico 1 M y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el ácido 4-trimetilsilanil-benzoico (363 mg, 86 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 12,93 (1H, br s), 7,91 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (2H, d, J = 7,8 Hz), 0,27 (9H, t, J = 3,4 Hz).

(Reacción 276-3)

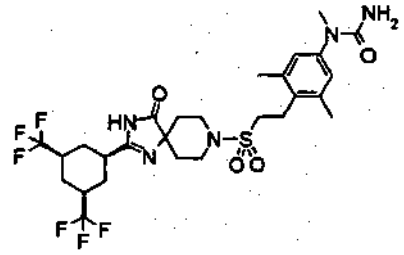
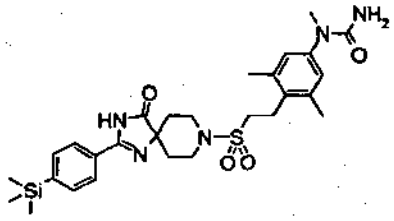
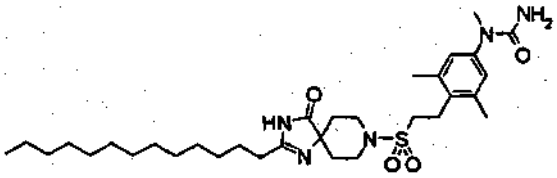
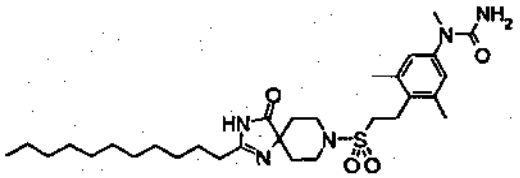
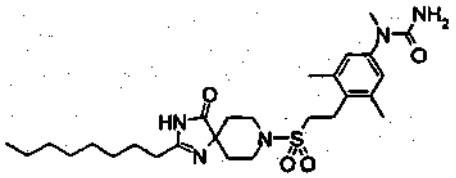


El ácido 4-trimetilsilanil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,73-2,66 (0,6H, m), 2,33 (0,4H, tt, J = 11,0, 3,7 Hz), 2,15-0,58 (8H, m), -0,06 (9H, s) (cis : trans = ca 6 : 4).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 276-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

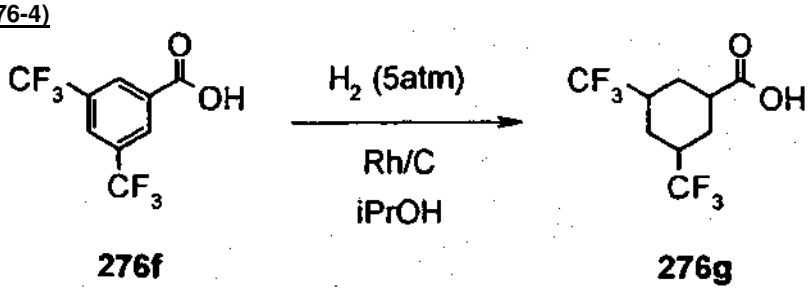
(Compuestos 1138 a 1142)

[Tabla 166]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1138		LCMS-A-1	2,44	640 (M+H)+
1139		LCMS-A-1	2,47	570 (M+H)+
1140		LCMS-A-1	2,94	604 (M+H)+
1141		LCMS-A-1	2,66	576 (M+H)+
1142		LCMS-A-1	2,31	534 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1138 (ácido 3,5-bis-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 276-4)



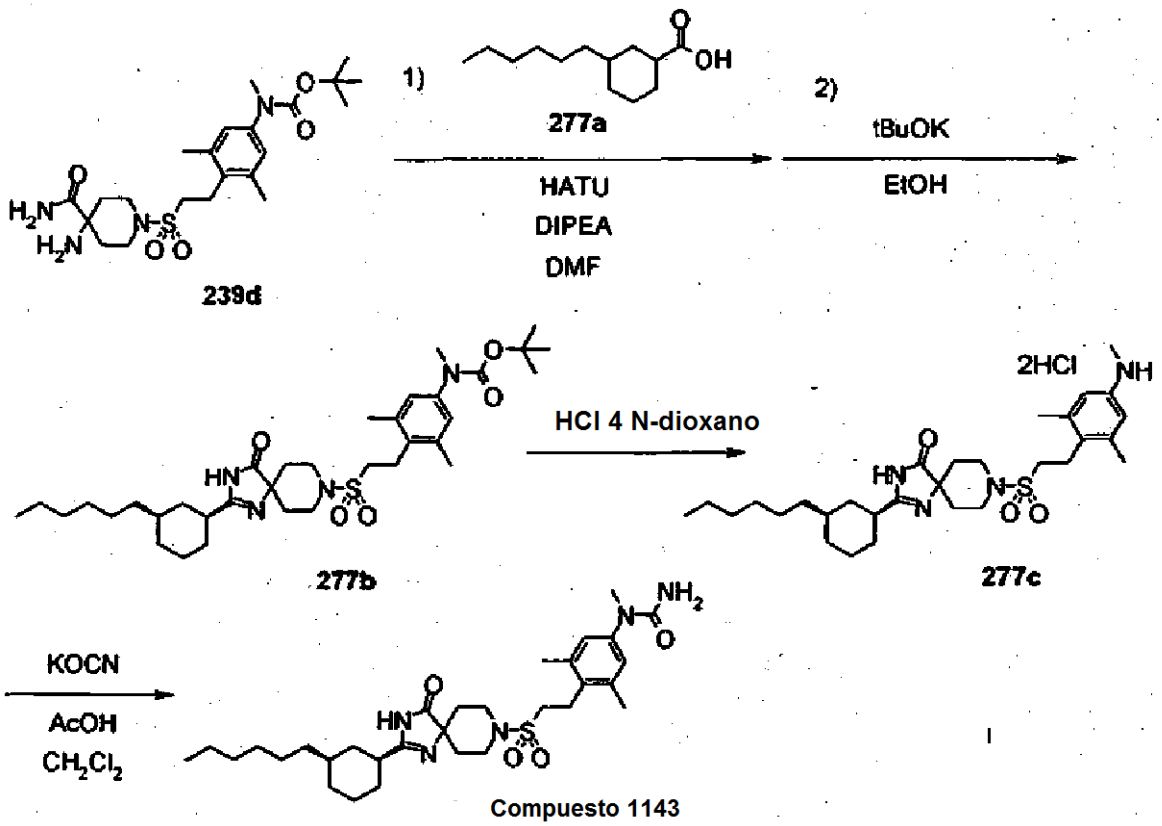
276f **276g**

El ácido 3,5-bis-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,51-2,41 (1H, m), 2,35-2,27 (2H, m), 2,24-2,12 (3H, m), 1,52-1,42 (2H, m), 1,41-1,30 (1H, m).

Ejemplo 277

1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-Hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1143)

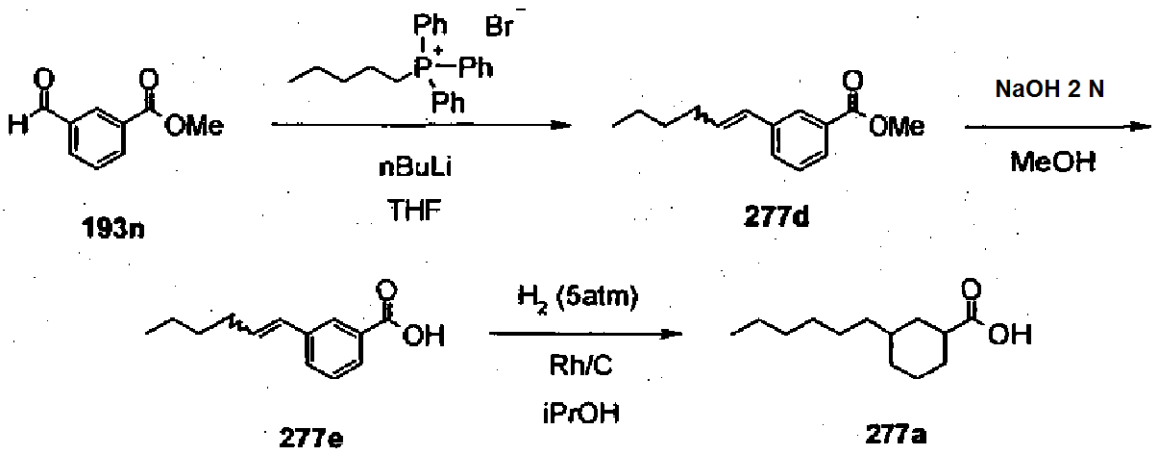
(Reacción 277-1)



1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-Hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1, la Reacción 5-3 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 588 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1143 (ácido 3-hexil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 277-2)

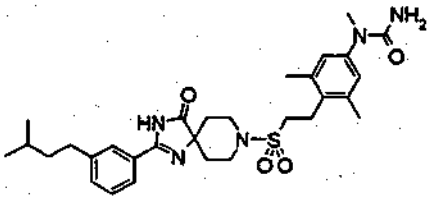
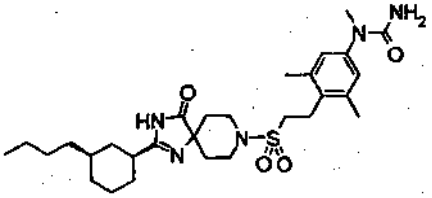
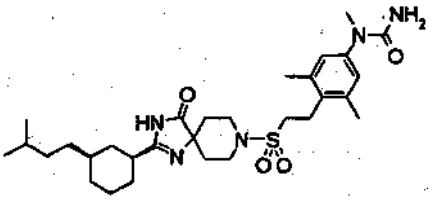
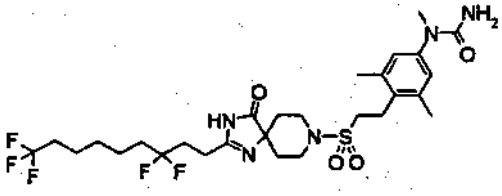


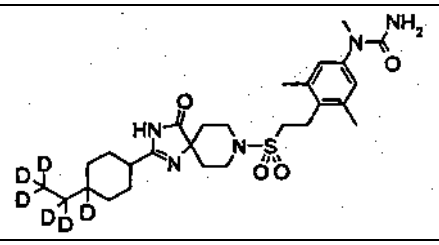
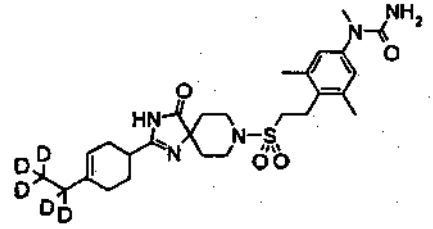
El ácido 3-hexil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 101-1, Reacción 95-18 y Reacción 193-3 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84-2,03 (22H, m), 2,32 (0,6H, tt, J = 11,6, 2,8 Hz), 2,67-2,68 (0,4H, m) (cis : trans = 3 : 2).

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 277-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1144 a 1149)

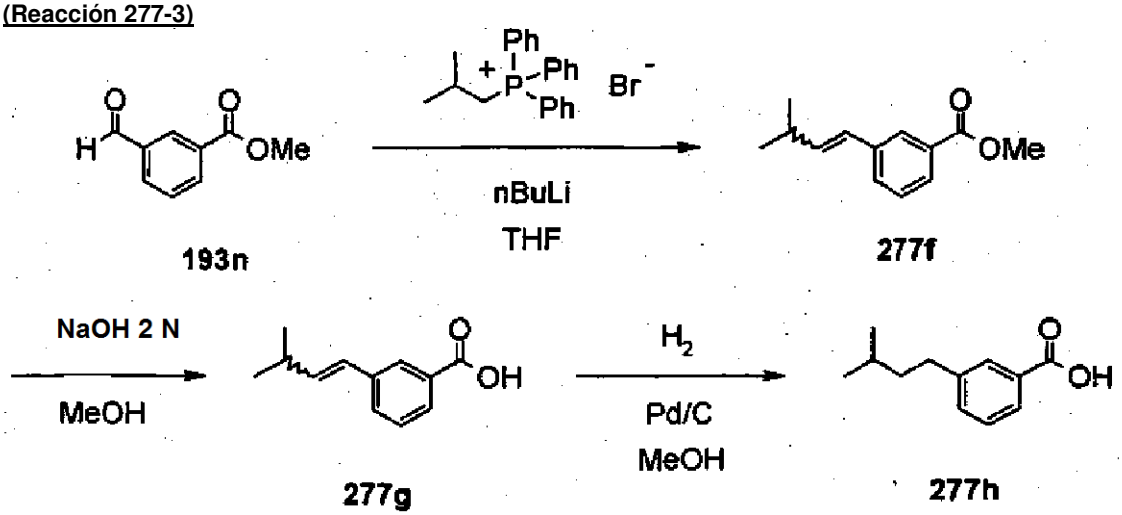
[Tabla 167]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1144		LCMS-C-1	2,93	568 (M+H)+
1145		LCMS-C-1	2,93	560 (M+H)+
1146		LCMS-C-1	3,03	574 (M+H)+
1147		LCMS-F-1	0,98	638 (M+H)+

1148		LCMS-F-1	0,97	538 (M+H)+
1149		LCMS-F-1	0,95	535 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1144 (ácido 3-(3-metil-butil)-benzoico) se sintetizó con el siguiente método.

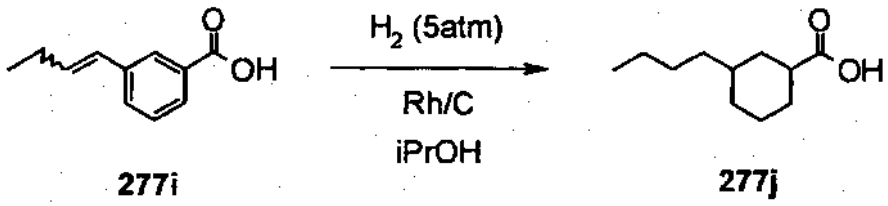
(Reacción 277-3)



El ácido 3-(3-metil-butil)-benzoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 101-1, Reacción 95-18 y Reacción 18-2 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 191 (M-H)-.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1145 (ácido 3-butil-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

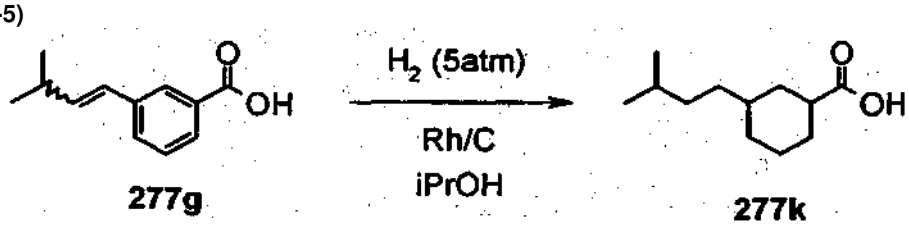
(Reacción 277-4)



El ácido 3-butil-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84-2,03 (18H, m), 2,33 (0,6H, m), 2,68 (0,4H, m) (cis : trans = 3 : 2).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1146 (ácido 3-(3-metil-butil)-ciclohexanocarboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

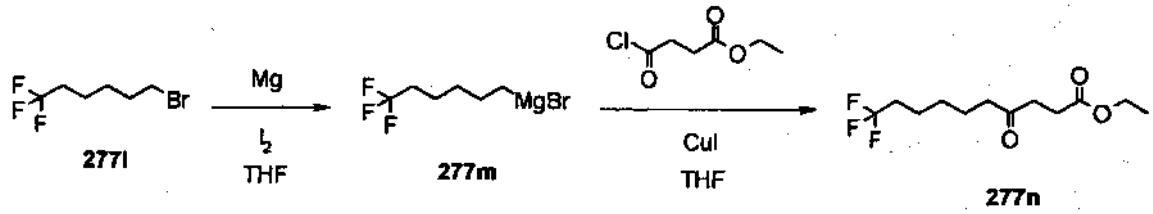
(Reacción 277-5)



El ácido 3-(3-Metil-butil)-ciclohexanocarboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 193-3 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-2,04 (20H, m), 2,33 (0,66H, tt, J = 12,0, 3,2 Hz), 2,67-2,68 (0,33H, m) (cis : trans = 2 : 1).

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1147 (ácido 4,4,10,10,10-pentafluoro-decanoico) se sintetizó con el siguiente método.

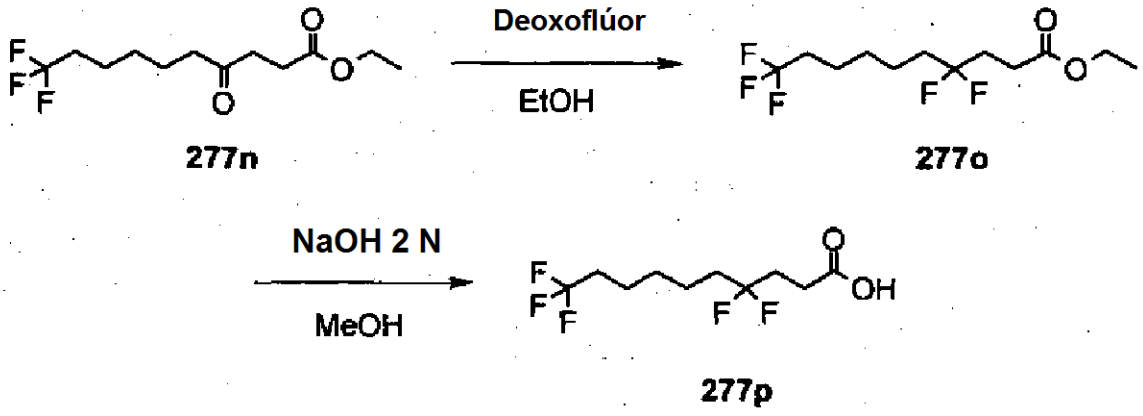
(Reacción 277-6)



Un trozo de I_2 se añadió a una disolución de magnesio (204 mg, 8,40 mmol) en IHI-(5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 20 minutos. Se añadió una disolución de 6-bromo-1,1,1-trifluorohexano (1,53 g, 7,00 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una hora para dar el Compuesto 277m (disolución 0,875 M en THF).

Este Compuesto 277m (disolución 0,875 M en THF, 5,71 ml 5,00 mmol) se añadió gota a gota a cloruro de succiniletilo (1,00 g, 5,00 mmol) y} CuI (57,9 mg, 304 µmol) en THF (17 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y disolución saturada de salmuera, y a continuación se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 80/20) para dar el éster etílico del ácido 10,10,10-trifluoro-4-oxo-decanoico (926 mg, 69 %).
MS (ESI) m/z = 269 (M+H)+.

(Reacción 277-7)

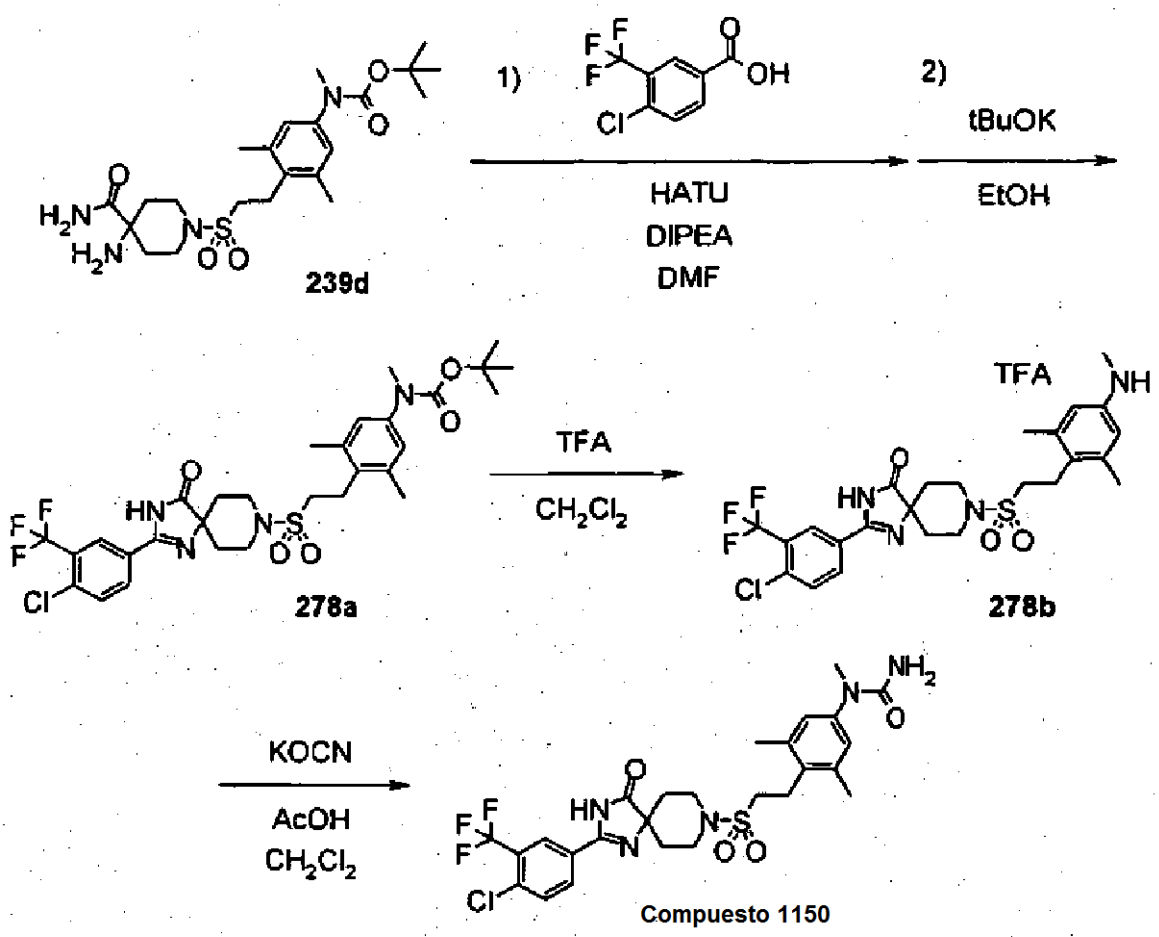


El ácido 4,4,10,10,10-pentafluoro-decanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41-1,45 (2H, m), 1,50-1,64 (4H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,02-2,25 (4H, m), 2,58-2,62 (2H, m).

Ejemplo 278

1-(4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1150)

(Reacción 278-1)

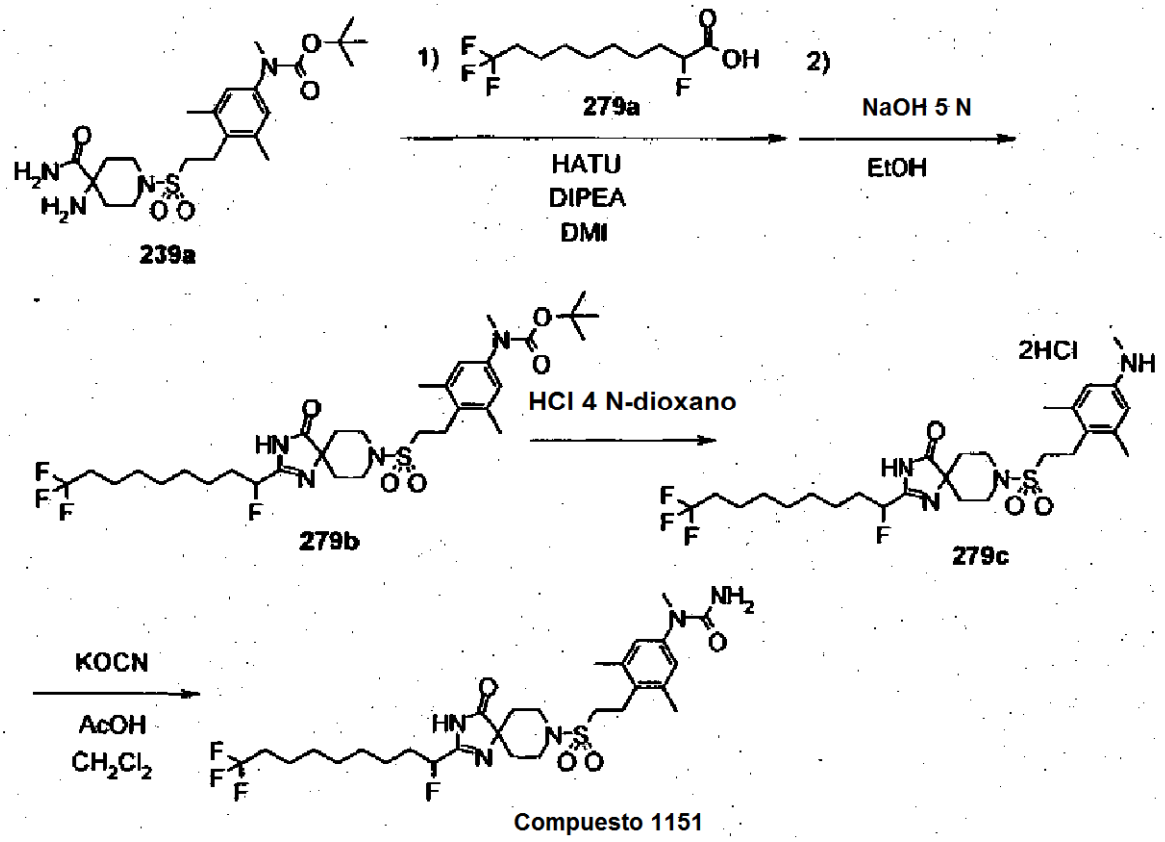


1-(4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1, la Reacción 4-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

Ejemplo 279

1-(3,5-Dimetil-4-(2-[4-oxo-2-(1,9,9,9-tetrafluorononil)-1,3,8-triaza-s.piro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1151)

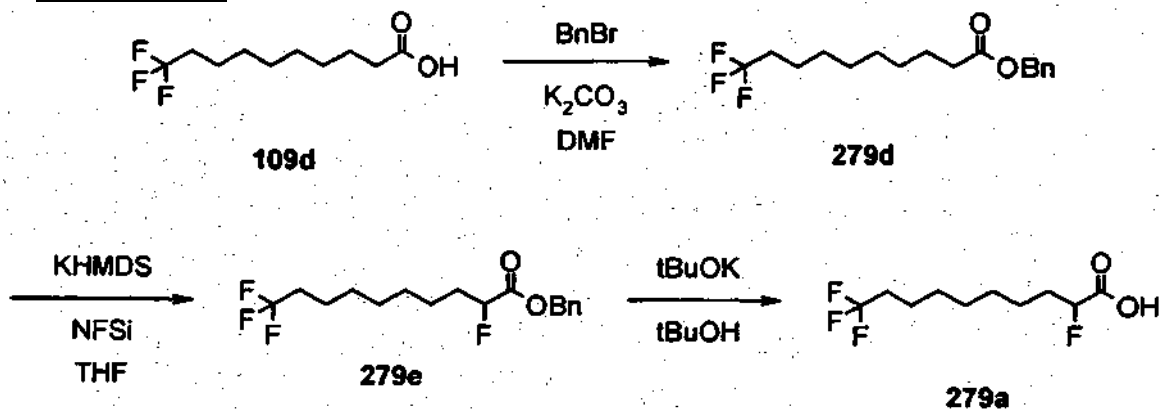
(Reacción 279-1)



1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(1,9,9,9-tetrafluorononil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1, la Reacción 5-3 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 620 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1151 (ácido 2,10,10,10-tetrafluoro-decanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 279-2)

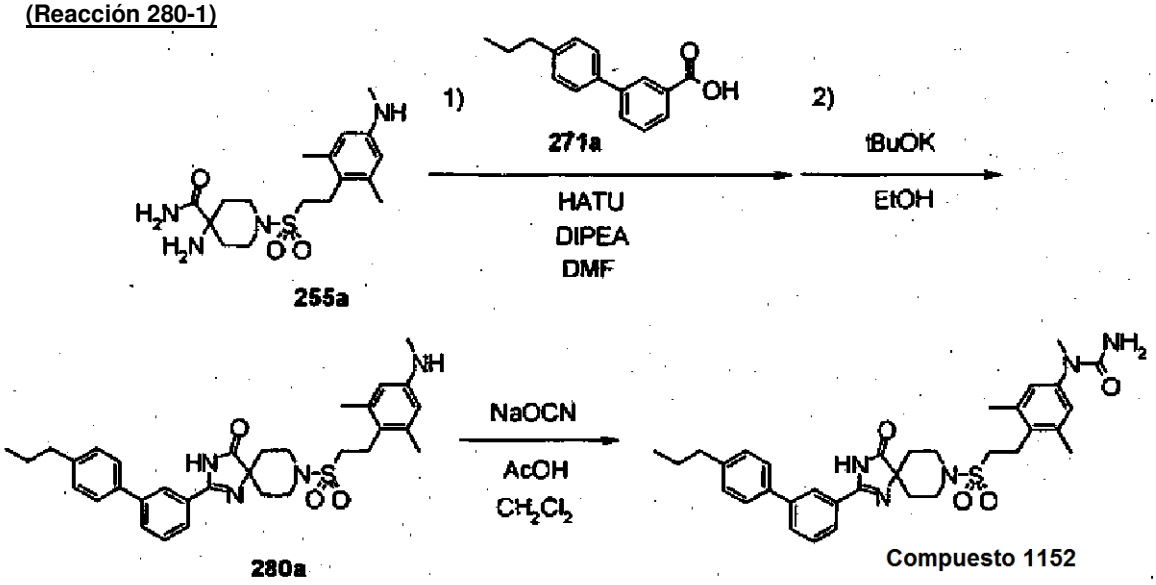


El ácido 2,10,10,10-tetrafluoro-decanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-4, Reacción 257-1 (usando KHMDS como base) y la Reacción 215-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30-1,40 (6H, m), 1,49-1,57 (4H, m), 1,90-2,13 (4H, m), 4,97 (1H, ddd, J = 48,8, 5,2, 5,2 Hz).

Ejemplo 280

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1152)

(Reacción 280-1)

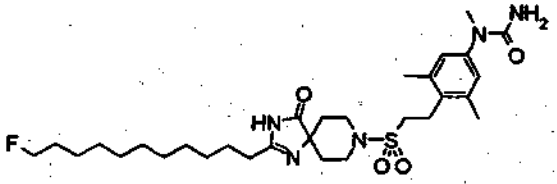
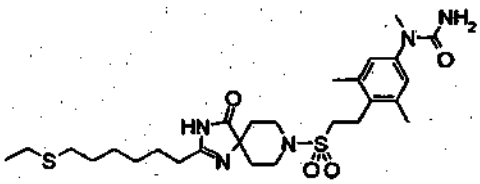
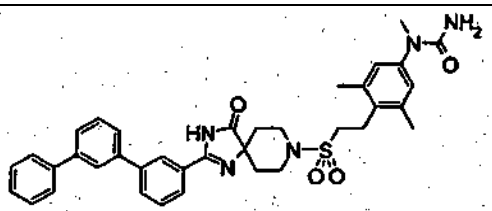


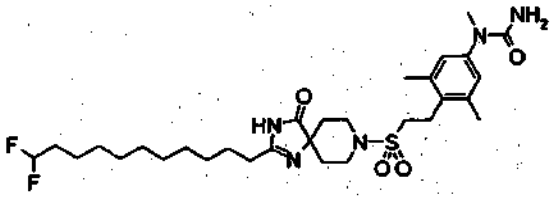
1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 616 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 280-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1153 a 1156)

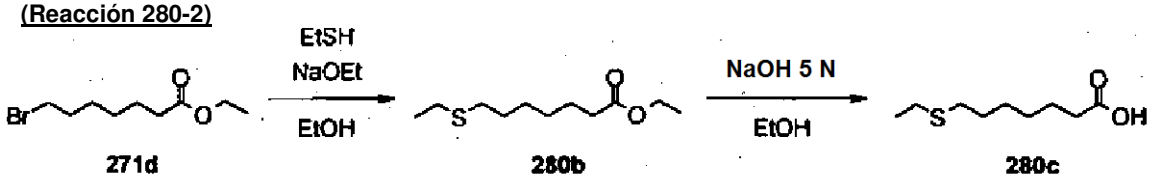
[Tabla 168]

Compuesto	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1153		LCMS-F-1	1,08	594 (M+H)+
1154		LCMS-D-1	1,72	566 (M+H)+
1155		LCMS-D-1	3,12	650 (M+H)+

1156		LCMS-F-1	1,05	612 (M+H)+

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1154 (ácido 7-etilsulfanil-heptanoico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 280-2)

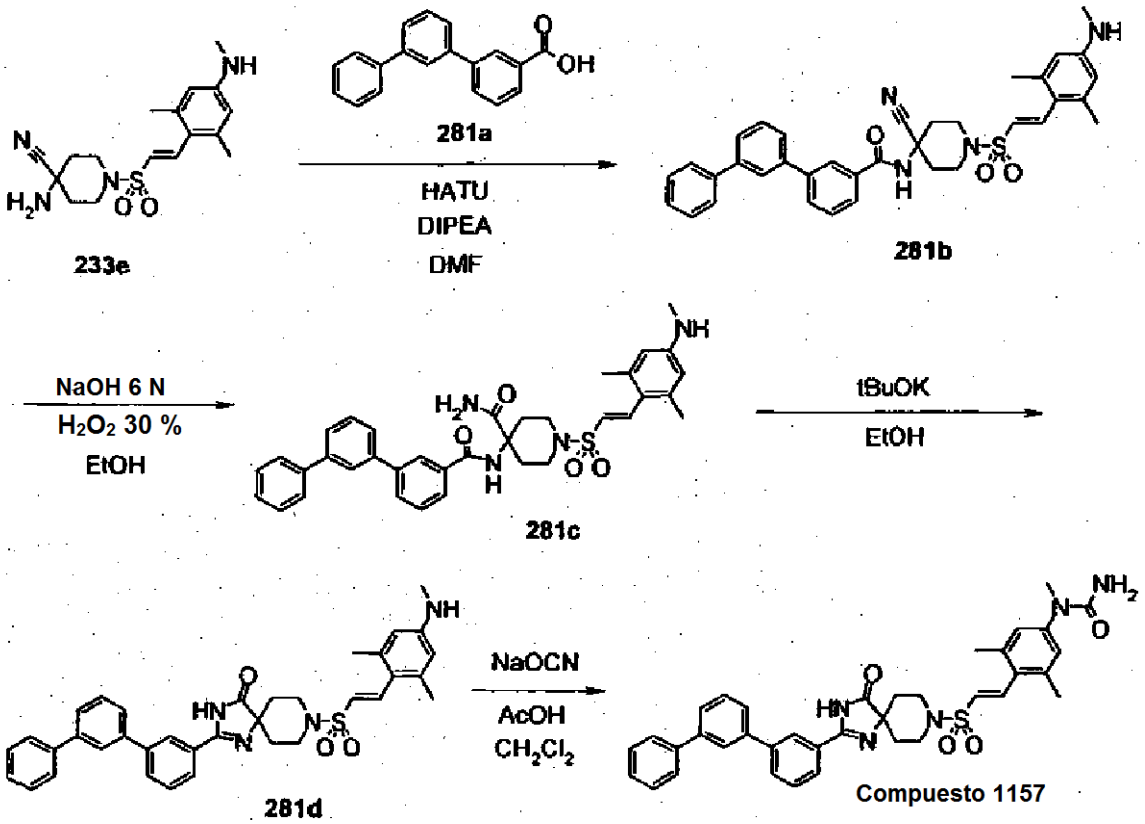


El ácido 7-etilsulfanil-heptanoico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 271-10 (usando NaOEt as a base) y la Reacción 95-18 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (m, 3H), 1,39 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 12,05 (s, 1H).

Ejemplo 281

1-{3,5-Dimetil-4-[(E)-2-(4-oxo-2-[1,1';3',1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea (Compuesto 1157)

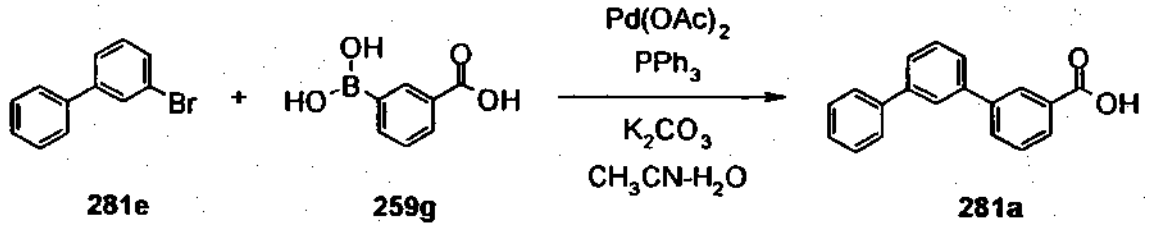
(Reacción 281-1)



1-{3,5-Dimetil-4-[(E)-2-(4-oxo-2-[1,1';3',1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 10-14, Reacción 10-11, Reacción 10-12 (usando etanol como disolvente) y la Reacción 89-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 648 (M+H)+.

El reactivo ácido carboxílico utilizado en la síntesis del Compuesto 1157 (ácido [1,1';3',1"]terfenil-3-carboxílico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 281-2)



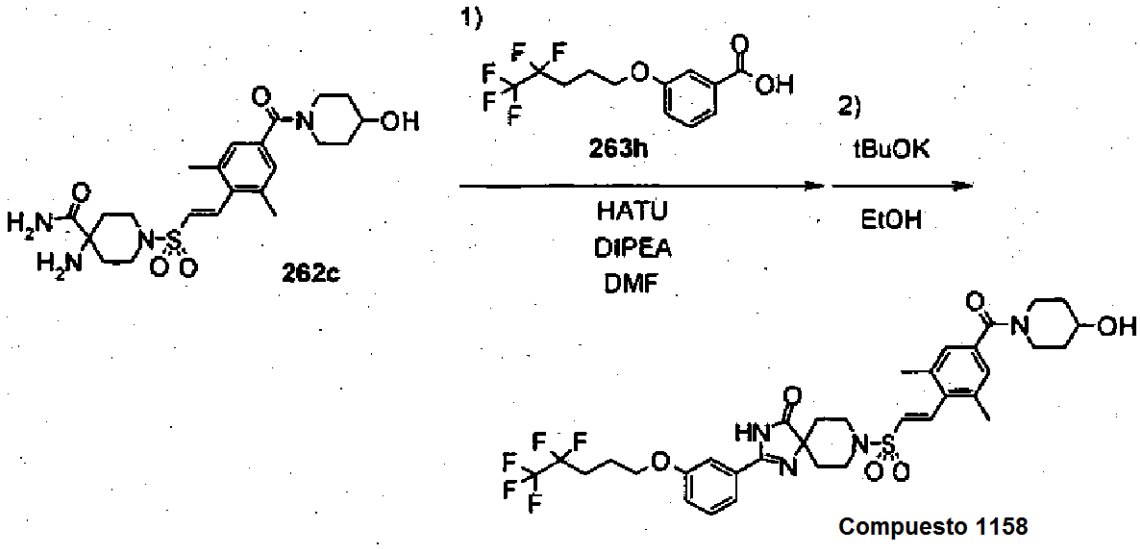
281e **259g** **281a**

El ácido [1,1';3',1"]terfenil-3-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 259-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 275 (M+H)+.

Ejemplo 282

8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penty-loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1158)

(Reacción 282-1)

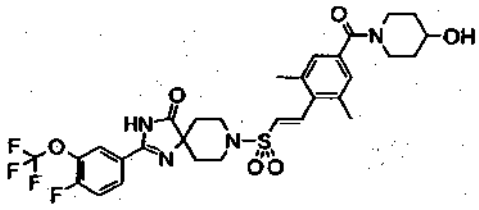
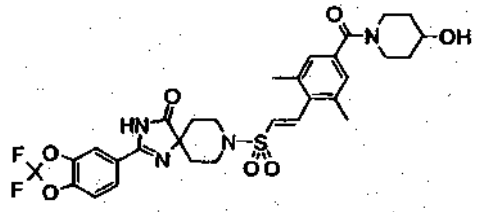


8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pen-tafluoro-pentyloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 727 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 282-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1159 a 1160)

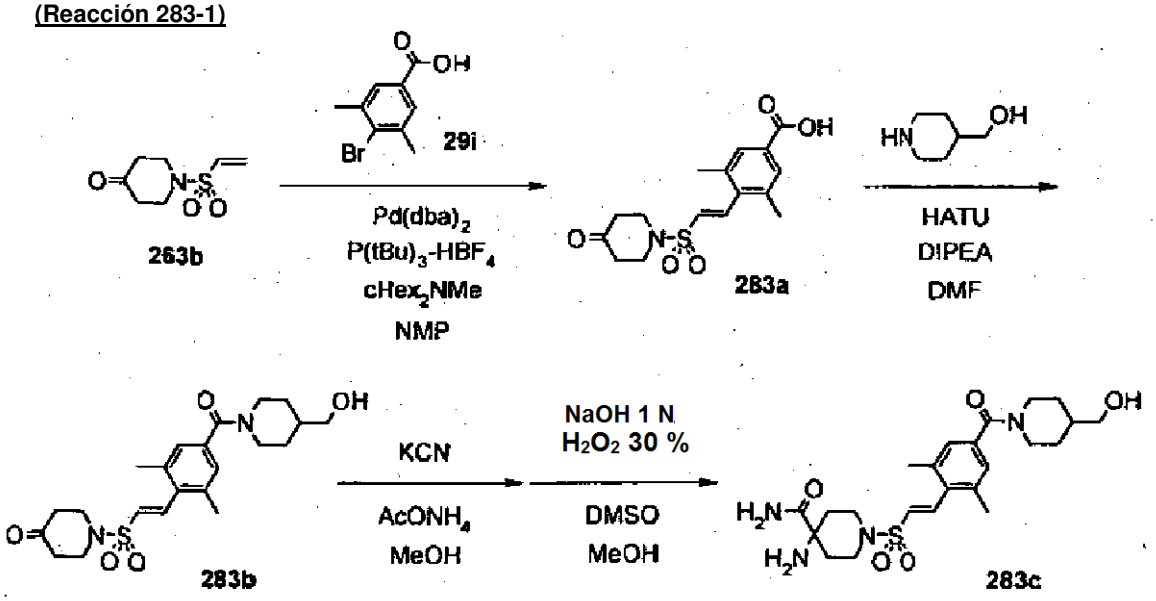
[Tabla 169]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1159		LCMS-B-1	2,16	653 (M+H)+
1160		LCMS-B-1	2,02	631 (M+H)+

Ejemplo 283

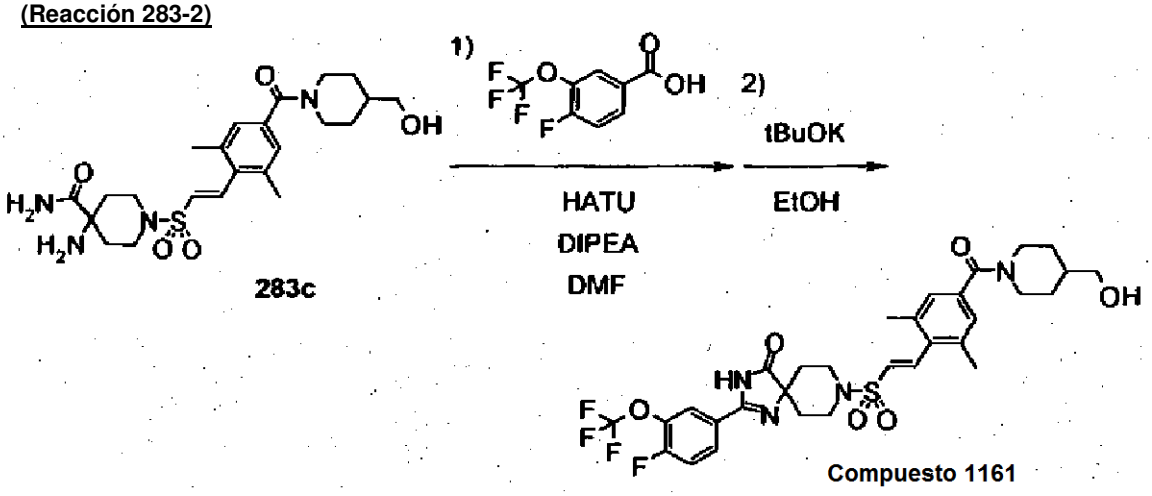
2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-ethe-nesulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1161)

(Reacción 283-1)



4-Amino-1-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico amida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 119-1, Reacción 10-14, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 479 (M+H)+.

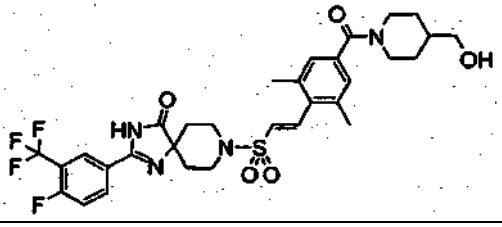
(Reacción 283-2)



2-(4-Fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 667 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 283-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 1162)

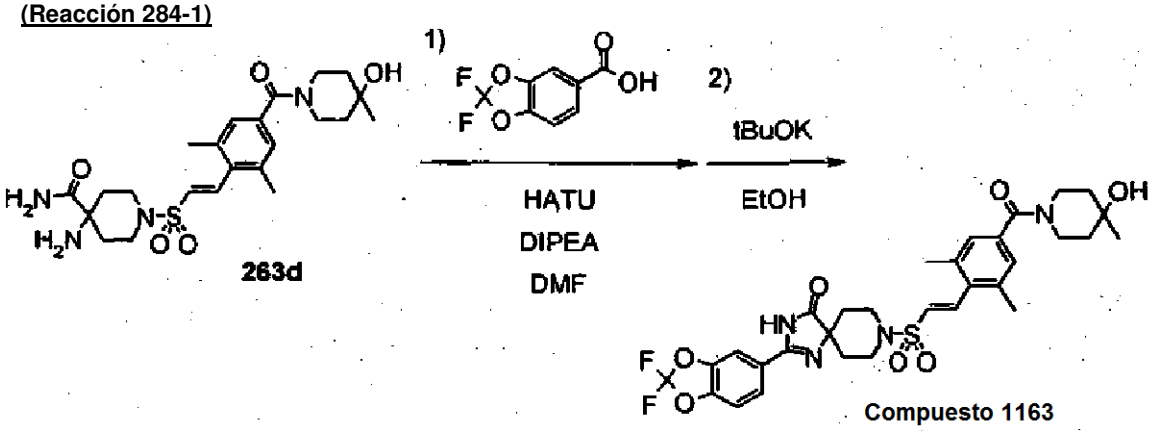
[Tabla 170]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1162		LCQ-A-1	2,51	651 (M+H)+

Ejemplo 284

2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1163)

(Reacción 284-1)

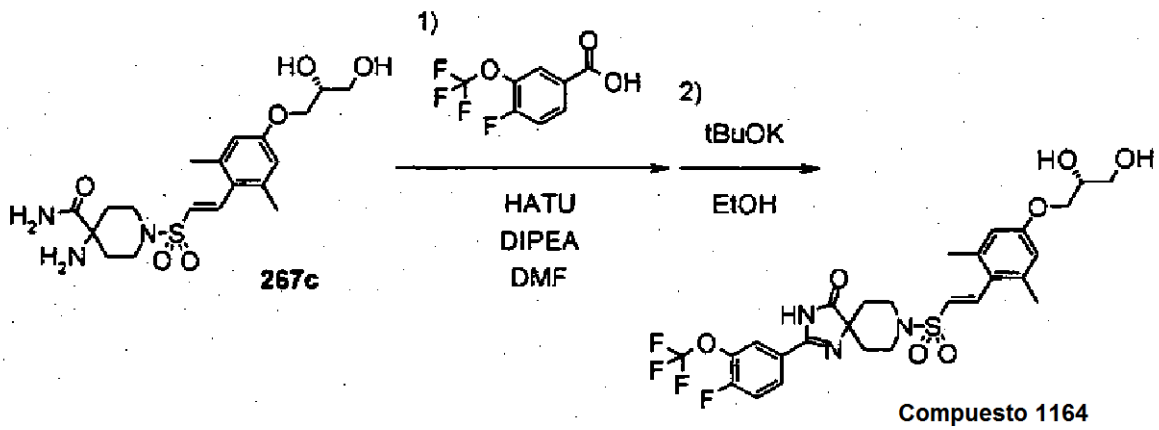


2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 645 (M+H)+.

Ejemplo 285

8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1164)

(Reacción 285-1)

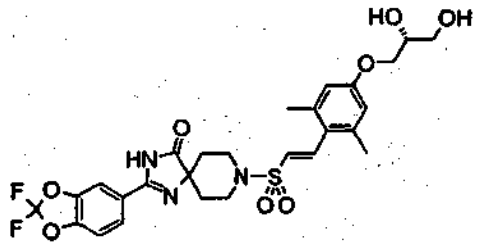


8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 616 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se sintetizó mediante operaciones similares a los de la Reacción 285-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1165)

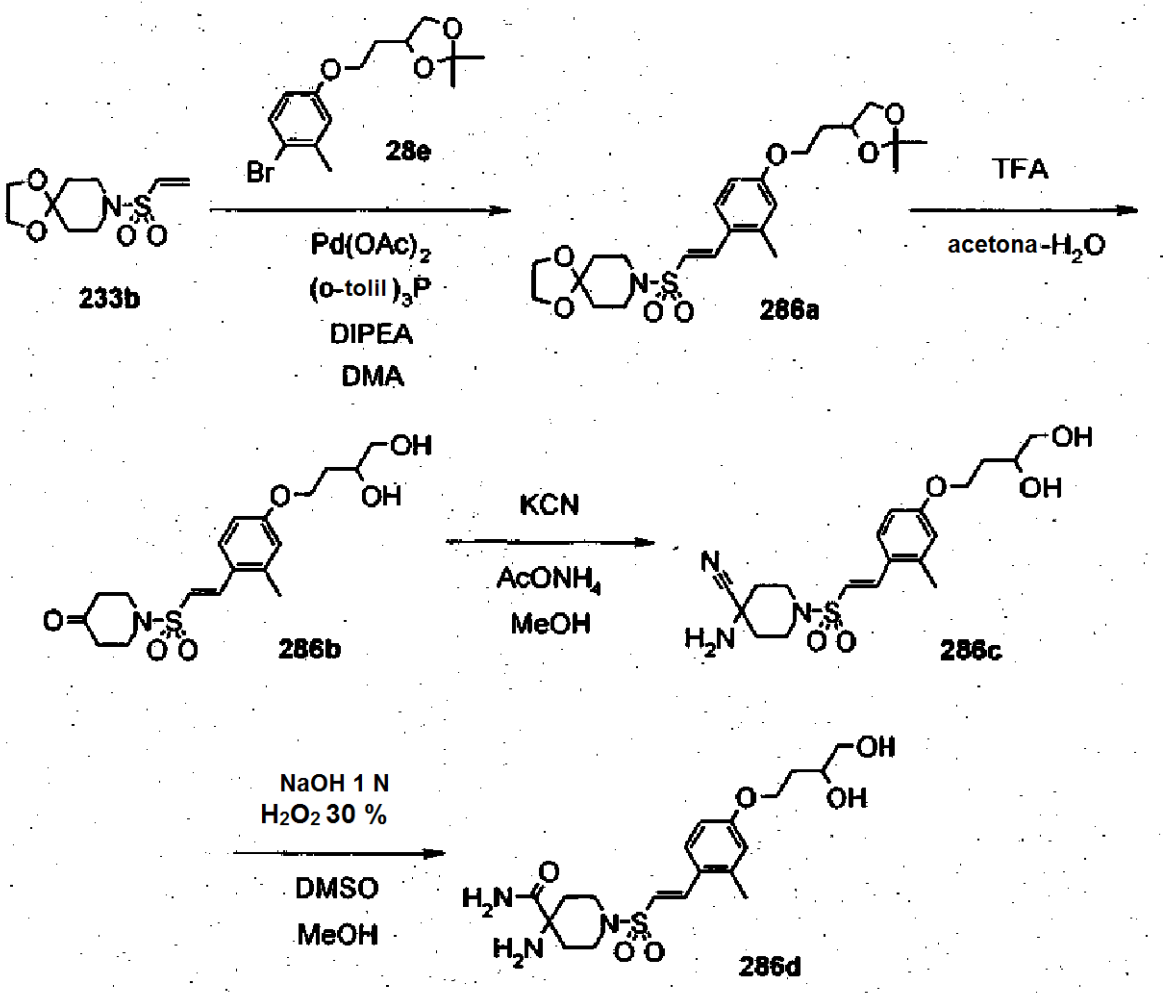
[Tabla 171]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1165		LCMS-F-1	0,94	594 (M+H)+

Ejemplo 286

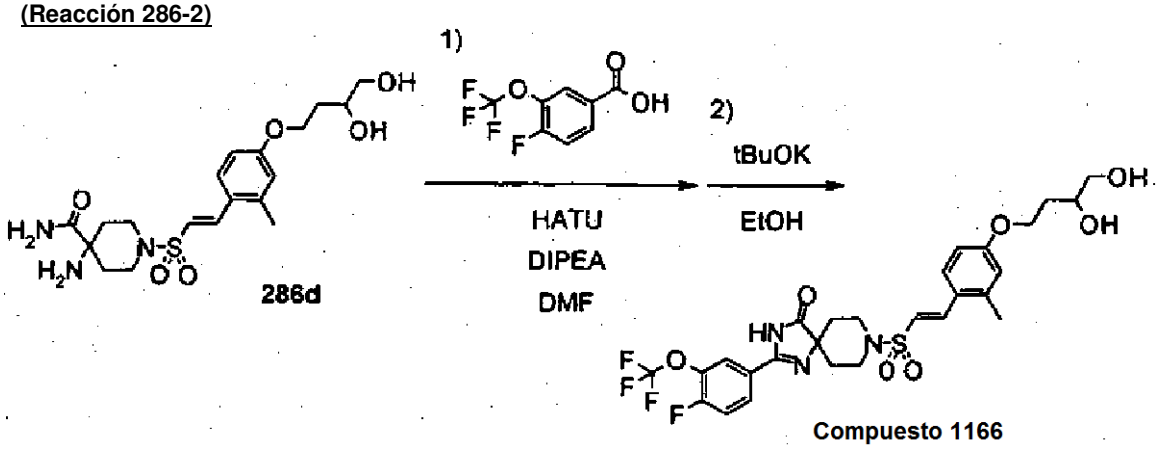
8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil)etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1166)

(Reacción 286-1)



La amida del ácido 4-Amino-1-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metilfenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, Reacción 233-2, Reacción 233-3 y Reacción 233-4 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 428 (M+H)+.

(Reacción 286-2)

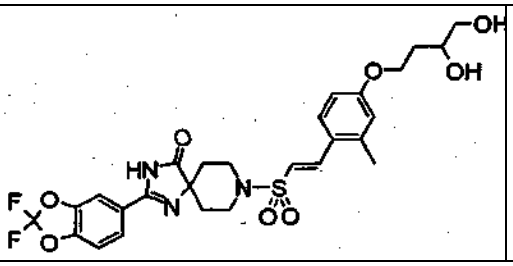


8-{(E)-2-[4-(3,4-Dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 269-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 616 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 286-2 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1167)

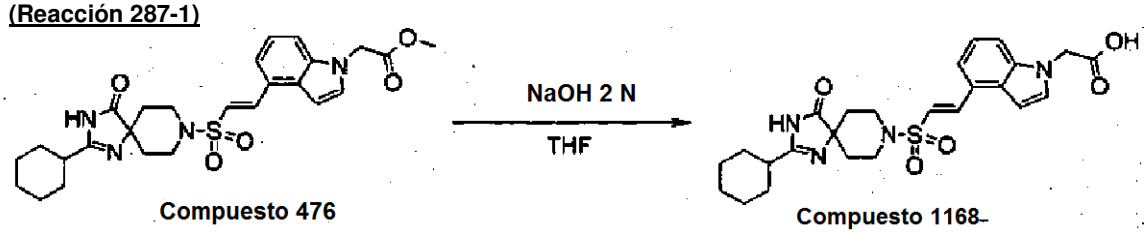
[Tabla 172]

Compuesto	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1167		LCMS-C-1	2,60	594 (M+H)+

Ejemplo 287

Ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético (Compuesto 1168)

(Reacción 287-1)



Compuesto 476 Compuesto 1168

El ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético (Compuesto 1168) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 95-18 usando el Compuesto 476 como material de partida. MS (ESI) m/z = 499 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 287-1 usando los compuesto de partida adecuados.

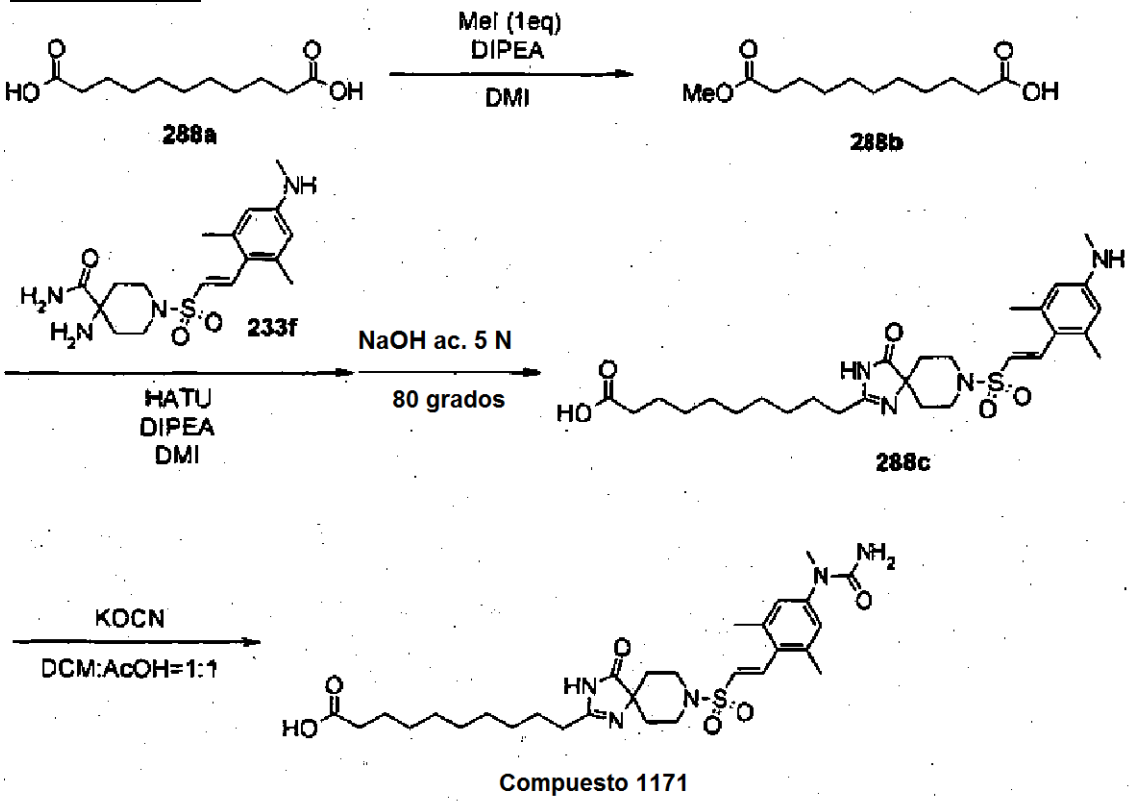
[Tabla 173]

Compuesto materia prima	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
504	1169		LCMS-A-1	1,94	546 (M+H)+
1347	1170		LCMS-C-1	2,52	620 (M+H)+

Ejemplo 288

Ácido 10-(8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-decanoico (Compuesto 1171)

(Reacción 288-1)

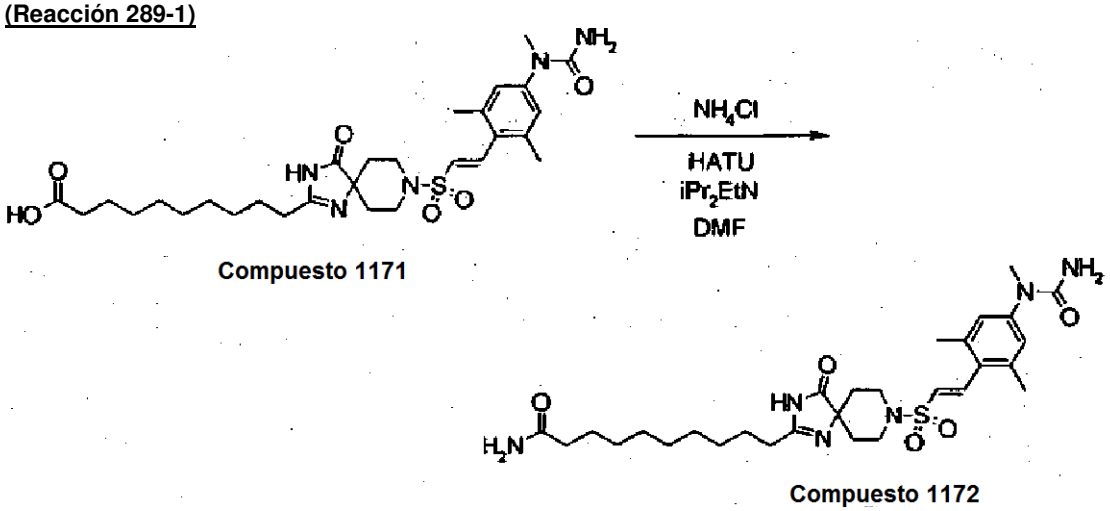


El ácido 10-(8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-decanoico (Compuesto 1171) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 95-17 (usando DMI como disolvente), la Reacción 269-1 y la Reacción 89-2 (usando KOCN como reactivo) usando los reactivos y materiales de partida adecuados. MS (ESI) m/z = 590 (M+H)+.

Ejemplo 289

La amida del ácido 10-(8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-decanoico (Compuesto 1172)

(Reacción 289-1)



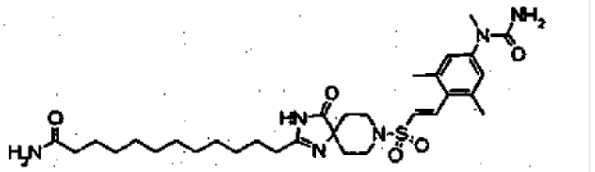
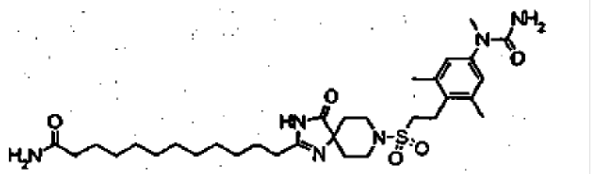
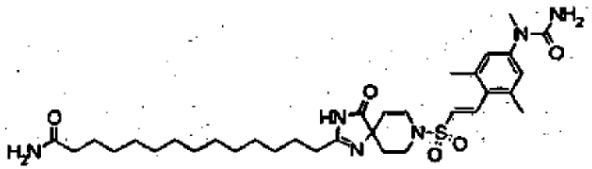
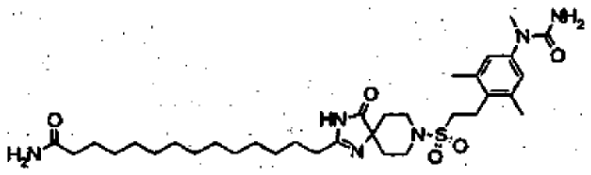
Compuesto 1171

Compuesto 1172

La amida del ácido 10-(8-{(E)-2-[2,6-Dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-decanoico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 10-14 usando el Compuesto 1171 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 589 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 289-1 usando los compuesto de partida adecuados.

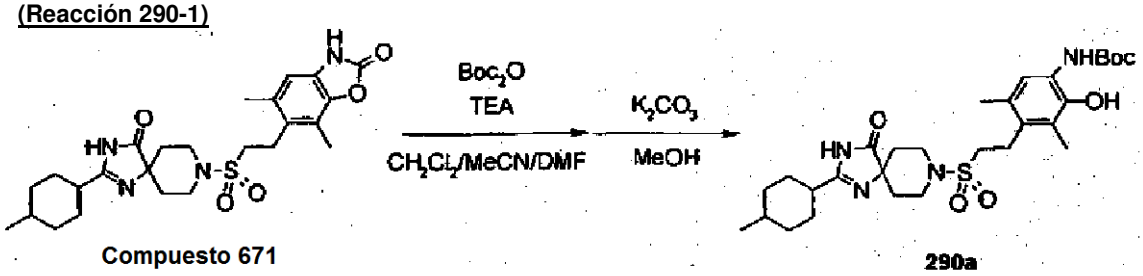
[Tabla 174]

Compuesto materia prima	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1131	1173		LCMS-A-1	2,12	617 (M+H)+
1170	1174		LCMS-A-1	2,10	619 (M+H)+
1109	1175		LCMS-C-1	2,82	645 (M+H)+
1350	1176		LCMS-C-1	2,80	647 (M+H)+

Ejemplo 290

8-[2-(2-Amino-5,7-dimetil-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1178)

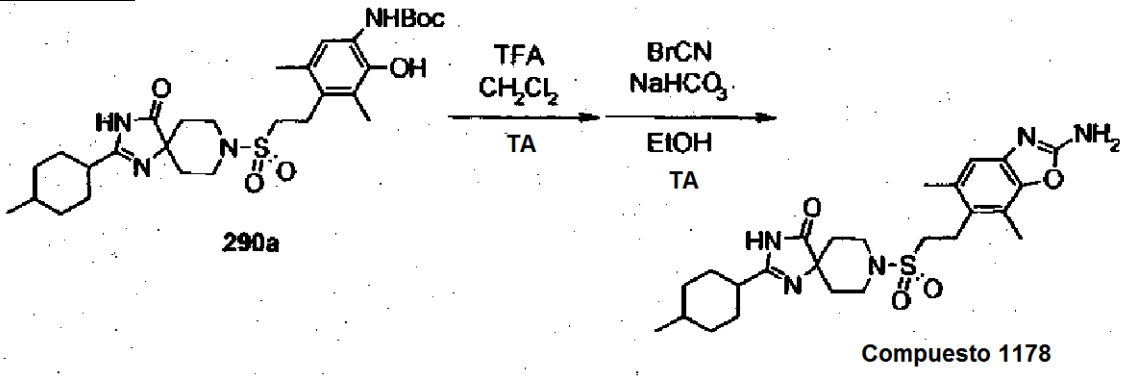
(Reacción 290-1)



Compuesto 671 290a

Trietilamina (34,7 µl, 249 µmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (32,6 mg, 149 µmol) se añadieron a una disolución de 8-[2-(5,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (25 mg, 49,7 µmol) en diclorometano/acetonitrilo/DMF (1:1:1) (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en metanol (1,0 ml) sin purificación. Se añadieron carbonato de potasio (34,3 mg, 249 µmol) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió H_2O (3 ml), seguido de extracción con diclorometano (10 ml) dos veces. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante PTLC (CH_2Cl_2-MeOH) para dar el éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico como una sustancia de color amarillo (7,0 mg, 24 %).
MS (ESI) m/z = 577, 579 (M+H)+.

(Reacción 290-2)



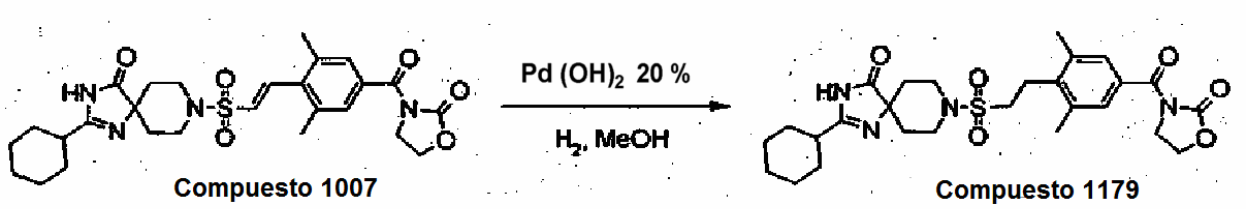
290a Compuesto 1178

Una disolución mixta de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico (7,0 mg, 12,1 µmol) y diclorometano/TFA (2:1) (750 µl) se preparó y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en etanol (1,00 ml) sin purificación. Bromocianida (3,9 mg, 36,3 µmol) y bicarbonato de sodio (6,1 mg, 72,6 µmol) se añadieron a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron H_2O (2 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (10 ml) dos veces. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante PTLC (CH_2Cl_2-MeOH-DMF) para dar 8-[2-(2-amino-5,7-dimetil-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-cy-clohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como una sustancia de color amarillo (0,7 mg, 9 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (3H, d, J = 8,0 Hz), 0,85-1,01 (2H, m), 1,20-1,52 (5H, m), 1,68-1,78 (4H, br-m), 1,82-1,90 (2H, br-m), 2,24 (1H, tt, J = 3,6, 12,0 Hz), 2,31 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,90-3,06 (2H, br-m), 3,11-3,19 (2H, br-m), 3,20-3,38 (2H, br-m), 3,60-3,68 (2H, br-m), 6,87 (1H, s), 7,24 (2H, s), 10,83 (1H, s).

Ejemplo 291

2-Ciclohexil-8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidine-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1179)

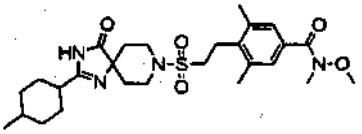
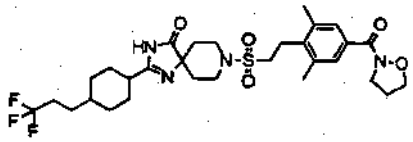
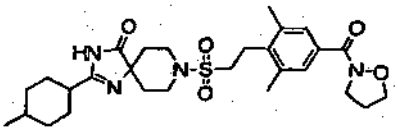
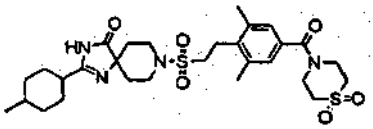
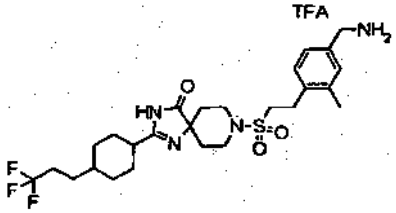
(Reacción 291-1)



La 2-ciclohexil-8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidine-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1179) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 122-2 usando el Compuesto como material de partida.
MS (ESI) m/z = 545 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la de la Reacción 291-1 usando disolventes (acetonitrilo o metanol o una disolución mixta de acetonitrilo-metanol) y compuestos de partida adecuados.

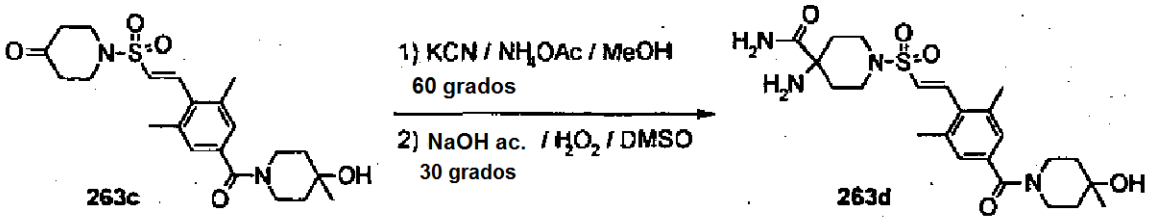
[Tabla 175]

Compuesto materia prima	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
998	1180		LCMS-D-1	2,02	533 (M+H)+
992	1181		LCMS-D-1	2,77	627 (M+H)+
1001	1182		LCMS-D-1	1,93	545 (M+H)+
1002	1183		LCMS-D-1	1,72	607 (M+H)+
1010	1184		LCMS-D-1	2,31	731 (M+H)+

Ejemplo 292

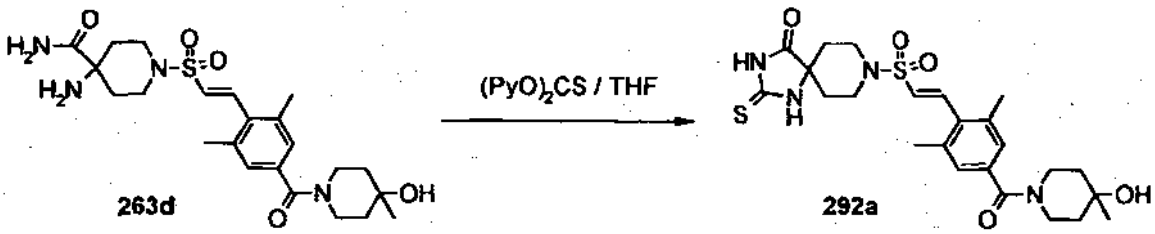
2-(3,4-Dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1185)

(Reacción 292-1)



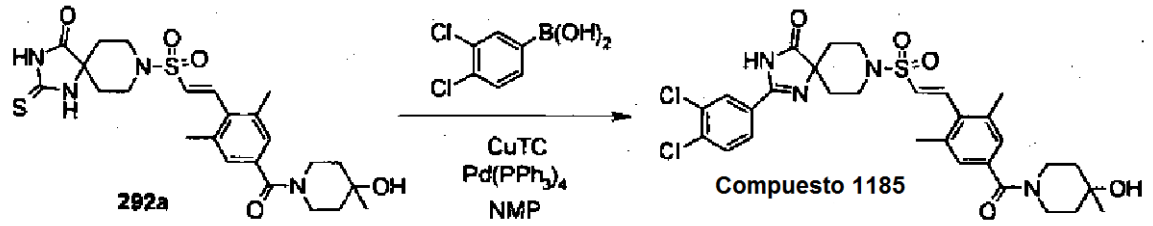
La amida del ácido 4-amino-1-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 233-3 y la Reacción 233-4 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 479 (M+H)+.

(Reacción 292-2)



Tionocarbonato de di(2-piridilo) (0,97 g, 4,2 mmol) se añadió a una disolución de amida del ácido 4-amino-1-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-piperidina-4-carboxílico (1,82 g, 3,8 mmol) en THF (7,6 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice con carga de amina, diclorometano/metanol = 99:1 -> 88:12) para dar 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-tioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]deca n-4-ona como un sólido incoloro (1,55 g, 78 %).
MS (ESI) m/z = 521 (M+H)+.

(Reacción 292-3)

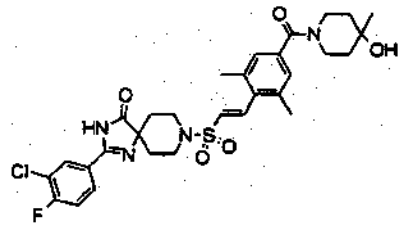
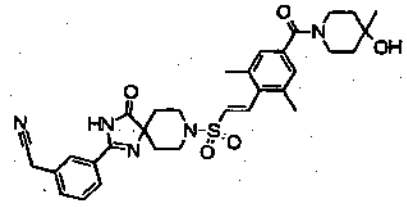
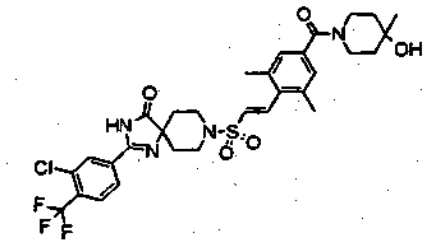
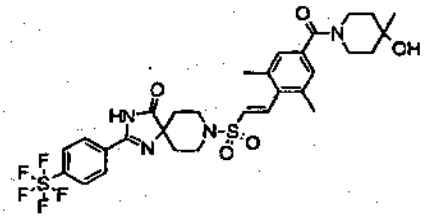
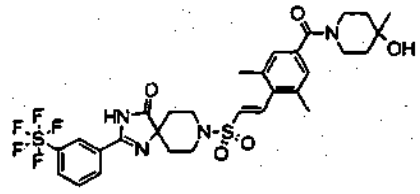
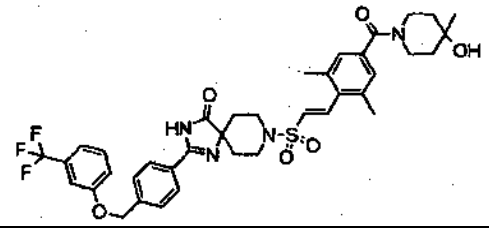
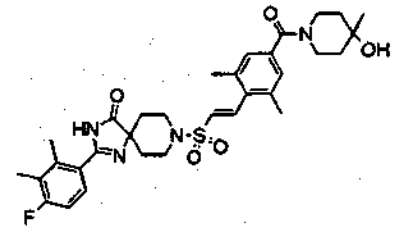


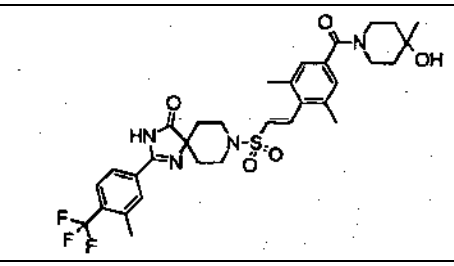
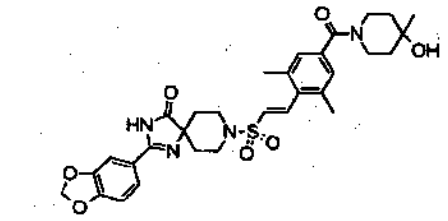
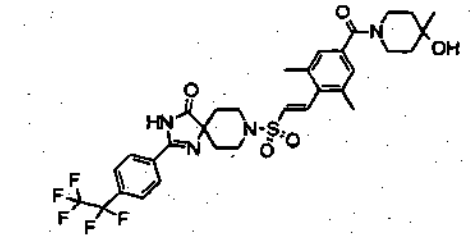
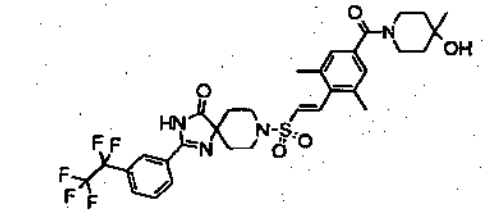
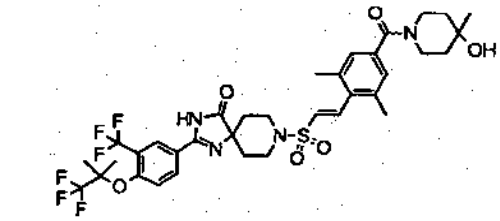
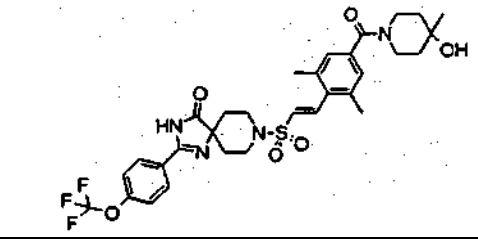
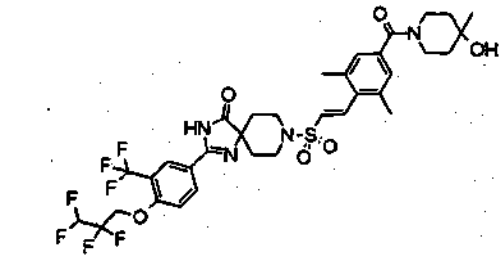
Una disolución de 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-tioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]deca n-4-ona (25 mg, 0,048 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (27,5 mg, 0,144 mmol), tetrakistrifenilfosfina paladio (11,1 mg, 0,0096 mmol) y CuTC (36,8 mg, 0,192 mmol) en NMP (0,1 ml) se calentó con agitación a 80 °C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, N-acetilcisteína (33 mg, 0,2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH, cloruro de metileno:metanol = 100:0 -> 90:10) para dar 2-(3,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-esp iro[4,5]dec-1-en-4-ona como un sólido de color blanco (13,4 mg, 44 %).
MS (ESI) m/z = 633 (M+H)+.

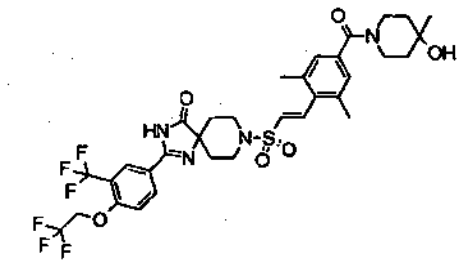
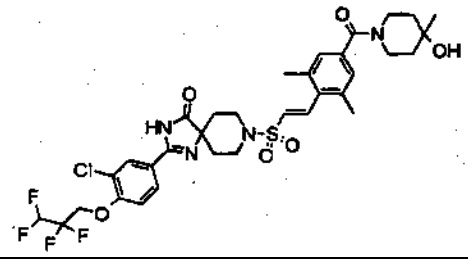
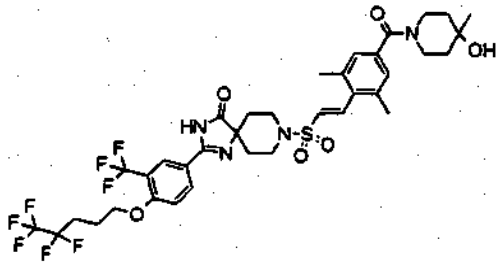
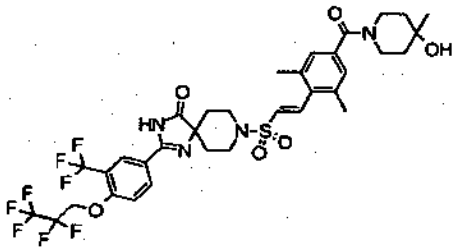
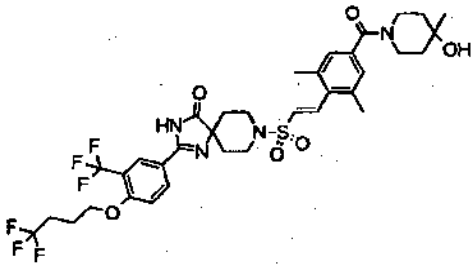
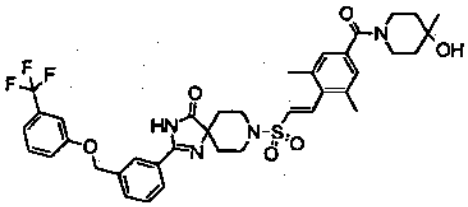
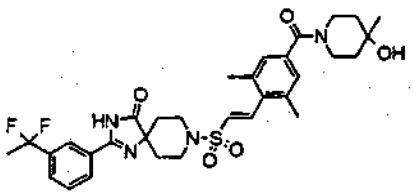
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 292-3 usando los compuesto de partida adecuados.

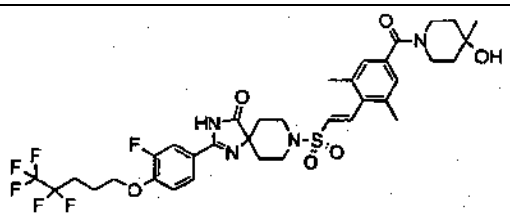
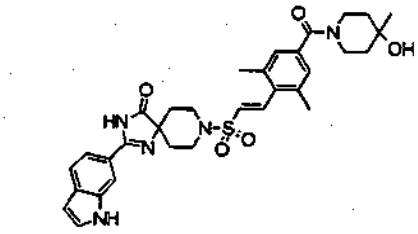
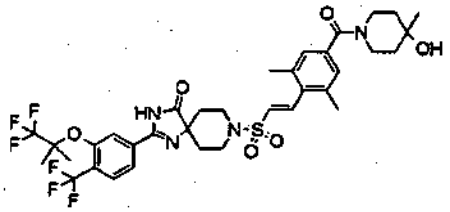
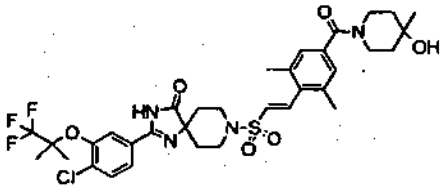
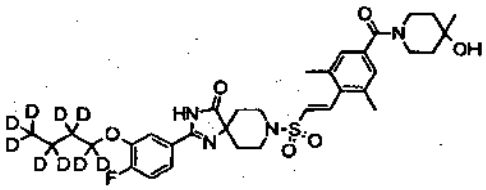
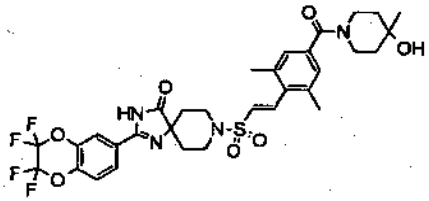
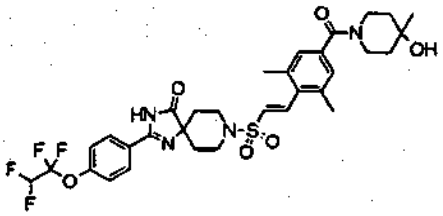
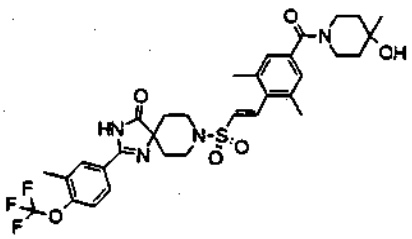
(Compuestos 1186 al Compuesto 1238)

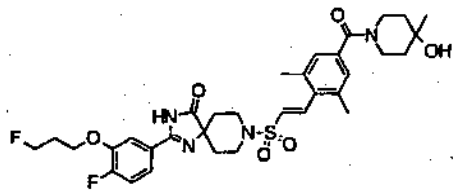
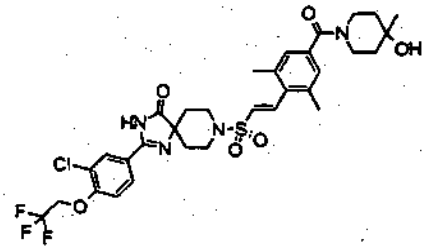
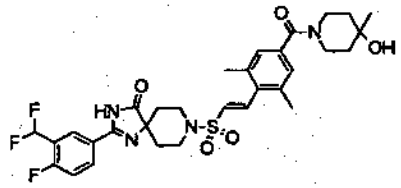
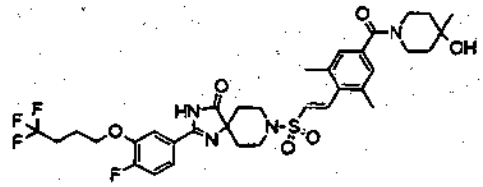
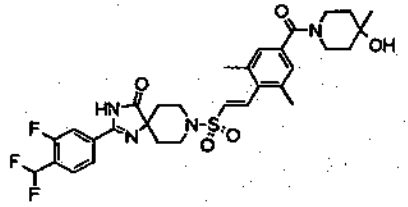
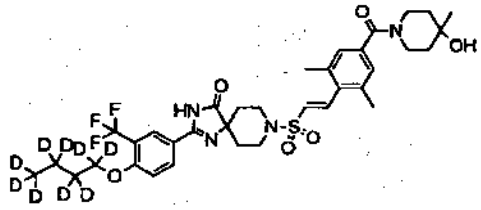
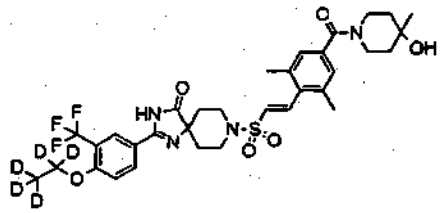
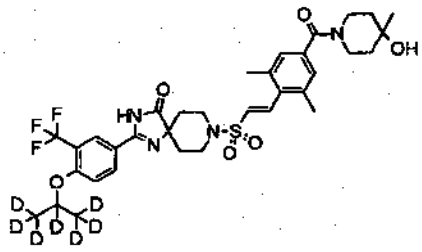
[Tabla 176]

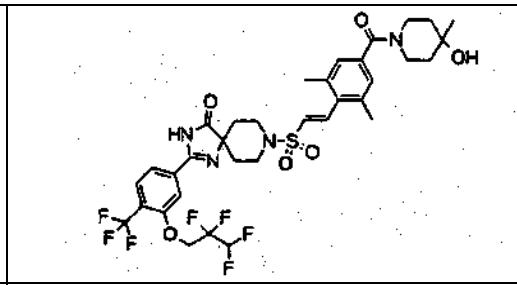
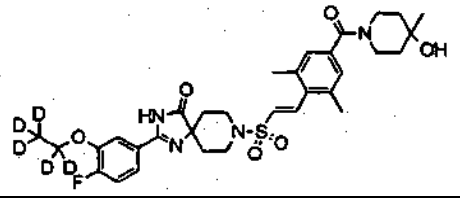
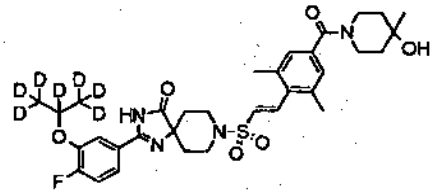
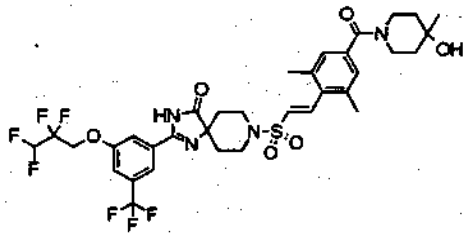
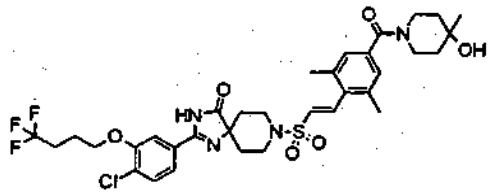
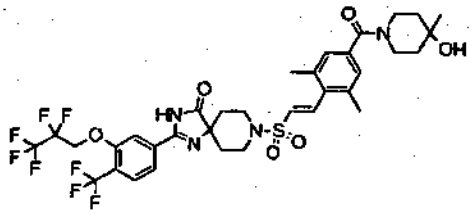
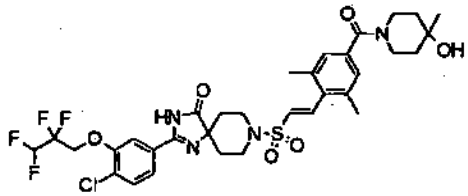
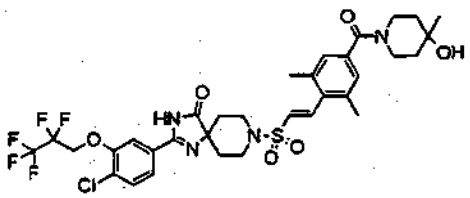
Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1186		LCMS-F-2	0,72	617 (M+H)+
1187		LCMS-F-2	0,63	604 (M+H)+
1188		LCMS-F-2	0,79	667 (M+H)+
1189		LCMS-F-2	0,77	691 (M+H)+
1190		LCMS-F-2	0,76	691 (M+H)+
1191		LCMS-F-2	0,84	739 (M+H)+
1192		LCMS-F-2	0,69	611 (M+H)+

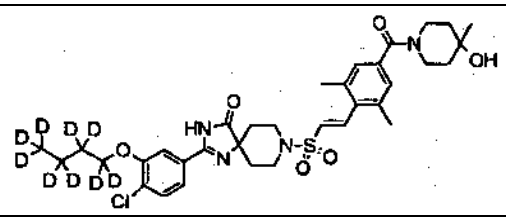
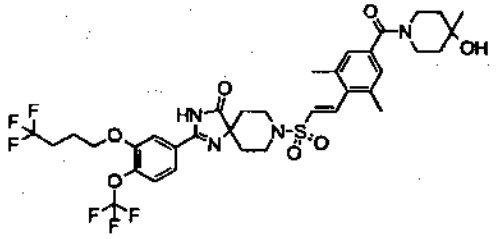
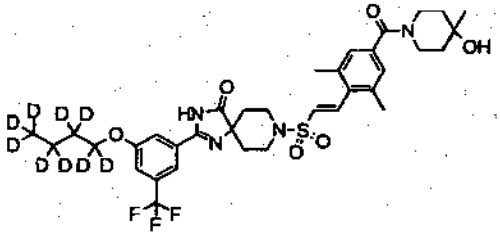
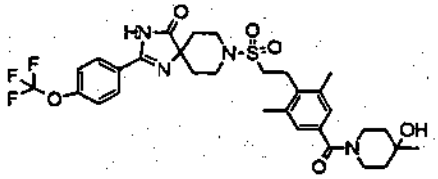
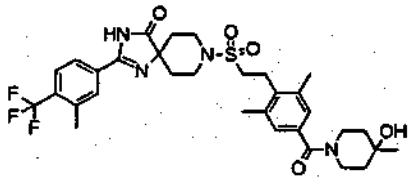
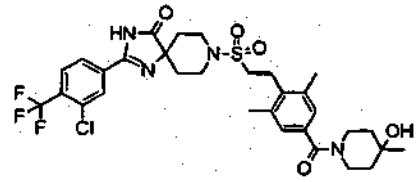
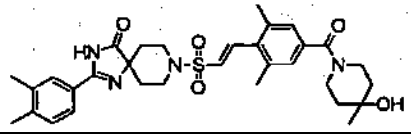
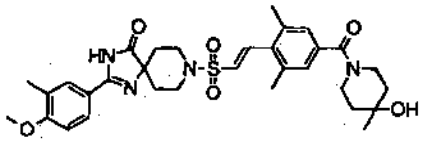
1193		LCMS-F-2	0,78	647 (M+H)+
1194		LCMS-F-2	0,61	609 (M+H)+
1195		LCMS-F-2	0,79	683 (M+H)+
1196		LCMS-F-2	0,78	683 (M+H)+
1197		LCMS-F-2	0,84	759 (M+H)+
1198		LCMS-G-1	1,11	649 (M+H)+
1199		LCMS-G-1	1,10	763 (M+H)+

1200		LCMS-G-1	1,10	731 (M+H)+
1201		LCMS-G-1	1,13	729 (M+H)+
1202		LCMS-G-1	1,15	809 (M+H)+
1203		LCMS-G-1	1,17	781 (M+H)+
1204		LCMS-G-1	1,15	759 (M+H)+
1205		LCMS-G-1	1,13	739 (M+H)+
1206		LCMS-G-1	1,09	629 (M+H)+

1207		LCMS-G-1	1,17	759 (M+H)+
1208		LCMS-F-2	0,57	604 (M+H)+
1209		LCMS-F-2	0,86	759 (M+H)+
1210		LCMS-F-2	0,83	725 (M+H)+
1211		LCMS-F-2	0,80	664 (M+H)+
1212		LCMS-F-2	0,81	695 (M+H)+
1213		LCMS-F-2	0,74	681 (M+H)+
1214		LCMS-F-2	0,79	663 (M+H)+

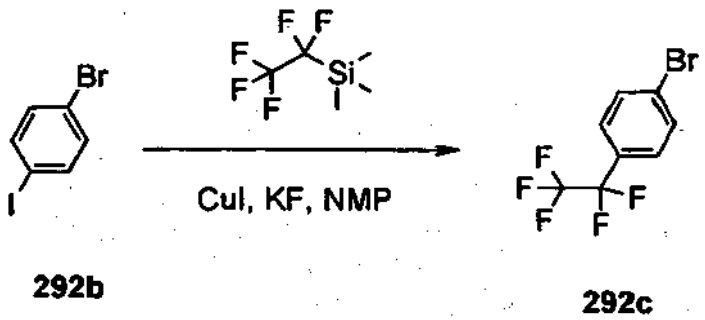
1215		LCMS-F-2	0,72	659 (M+H)+
1216		LCMS-G-1	1,09	697 (M+H)+
1217		LCMS-F-2	0,72	633 (M+H)+
1218		LCMS-F-2	0,79	709 (M+H)+
1219		LCMS-F-2	0,72	633 (N+H)+
1220		LCMS-F-2	0,86	714 (M+H)+
1221		LCMS-F-2	0,76	682 (M+H)+
1222		LCMS-F-2	0,80	698 (M+H)+

1223		LCMS-F-2	0,83	763 (M+H)+
1224		LCMS-F-2	0,71	632 (M+H)+
1225		LCMS-F-2	0,74	648 (M+H)+
1226		LCMS-F-2	0,83	763 (M+H)+
1227		LCMS-F-2	0,84	725 (M+H)+
1228		LCMS-F-2	0,87	781 (M+H)+
1229		LCMS-F-2	0,79	729 (M+H)+
1230		LCMS-F-2	0,84	747 (M+H)+

1231		LCMS-F-2	0,85	681 (M+H)+
1232		LCMS-F-2	0,87	775 (M+H)+
1233		LCMS-F-2	0,90	714 (M+H)+
1234		LCMS-G-1	1,10	651 (M+H)+
1235		LCMS-G-1	1,13	649 (M+H)+
1236		LCMS-G-1	1,15	669 (M+H)+
1237		LCMS-C-1	2,63	593 (M+H)+
1238		LCMS-C-1	2,58	609 (M+H)+

El reactivo del ácido arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1195 (ácido 4-pentafluoroetilfenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

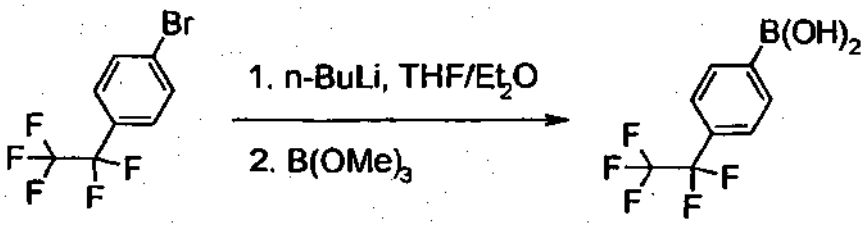
(Reacción 292-4)



292b **292c**

Una disolución de of 4-bromo-yodobenceno (500 mg, 1,77 mmol), trimetilsililpentafluoroetano (679 mg, 3,53 mmol), yoduro de cobre (672 mg, 3,53 mmol) y fluoruro de potasio (205 mg, 3,53 mmol) en N-metilpirrolidona (1,0 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante tres horas en un recipiente de reacción precipitado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1) para dar 1-bromo-4-pentafluoroetilbenceno como un líquido incoloro (253 mg, 52 %).
RMN ^{1}H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz).

(Reacción 292-5)

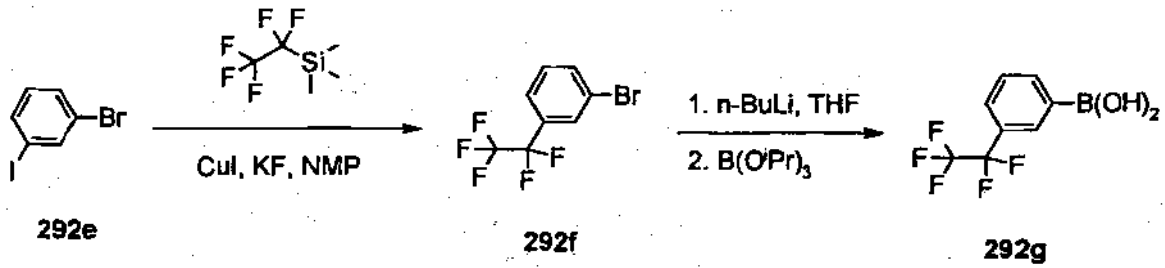


292c **292d**

Una disolución de n-butil litio 1,5 M en tetrahidrofurano (0,57 ml) se añadió a una disolución de 1-bromo-4-pentafluoroetilbenceno (180 mg, 0,65 mmol) en dietil éter (1,0 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió borato de trimetilo (101 mg, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10-minuteos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución de ácido clorhídrico acuoso 6 N (200 µl) se añadió a la mezcla de reacción, y la reacción se finalizó. La mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el ácido 4-pentafluoroetilfenilboróbnico como un sólido de color blanco (111 mg, 71 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,61 (s, 2H).

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1196 (ácido 3-pentafluoroetilfenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 292-6)

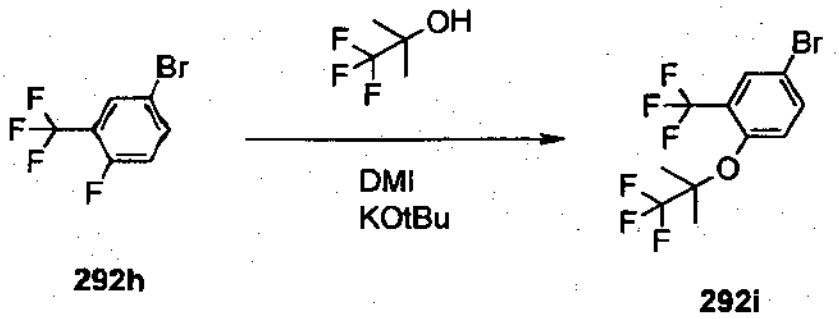


292e **292f** **292g**

El ácido 3-pentafluoroetilfenilborónico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-4 y la Reacción 292-5 usando 1-bromo-3-iodo-benceno como material de partida.
MS (ESI) m/z = 239 (M-H)-.

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1197 (ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometilfenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

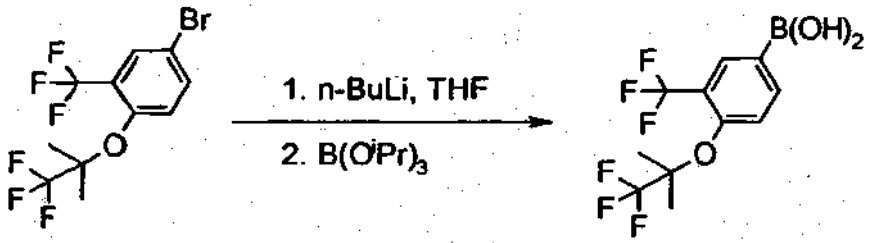
(Reacción 292-7)



292h 292i

Terc-butóxido de potasio (236 mg, 2,1 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzotrifluoruro (485 mg, 2,0 mmol) y 2-trifluorometil-2-propanol (0,24 ml, 2,2 mmol) en DMI (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante dos horas. La disolución de reacción se purificó mediante cromatografía en cromatografía de gel de sílice para dar 4-bromo-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-2-trifluorometil-benceno (349 mg, 50 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,53 (s, 6H).

(Reacción 292-8)

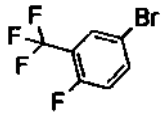
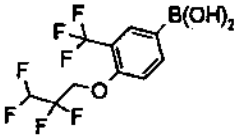
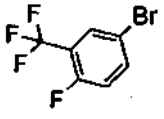
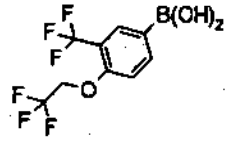
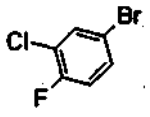
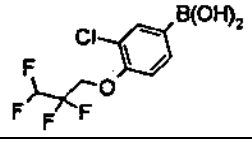
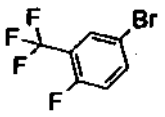
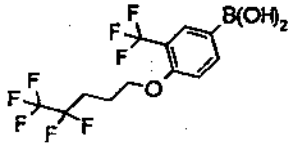


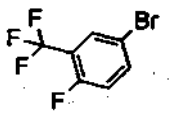
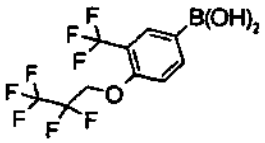
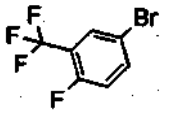
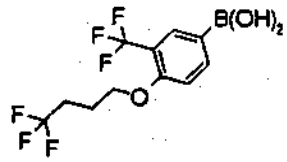
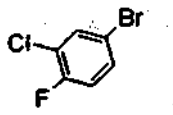
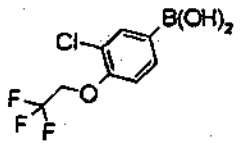
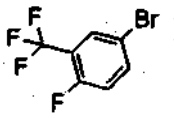
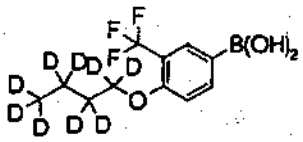
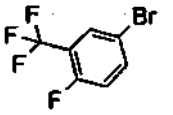
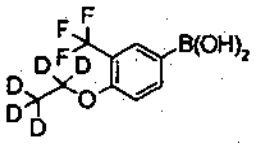
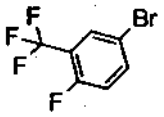
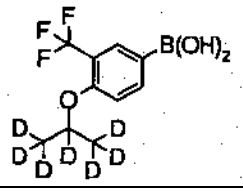
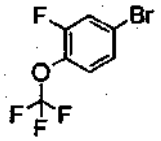
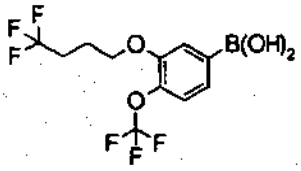
292i 292j

El ácido 4-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometilfenilborónico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-5 usando 4-bromo-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-2-trifluorometil-benceno como material de partida.
MS (ESI) m/z = 315 (M-H)-.

Los reactivos de ácido arilborónico mostrados a continuación fueron sintetizados por operaciones similares a los de la Reacción 292-7 y la Reacción 292-5 usando los compuestos de partida adecuado y que se han utilizado en la síntesis de los compuestos de la Tabla 176.

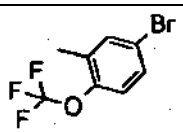
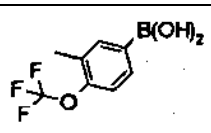
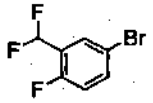
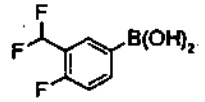
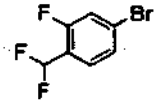
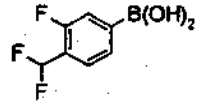
[Tabla 177]

Compuesto diana	Materia prima	Estructura del ácido arilborónico	MS (m/z)
1199			319 (M-H)-
1200			287 (M-H)-
1201			285 (M-H)-
1202			365 (M-H)-

1203			337 (M-H)-
1204			315 (M-H)-
1216			253 (M-H)-
1220			270 (M-H)-
1221			238 (M-H)-
1222			254 (M-H)-
1232			331 (M-H)-

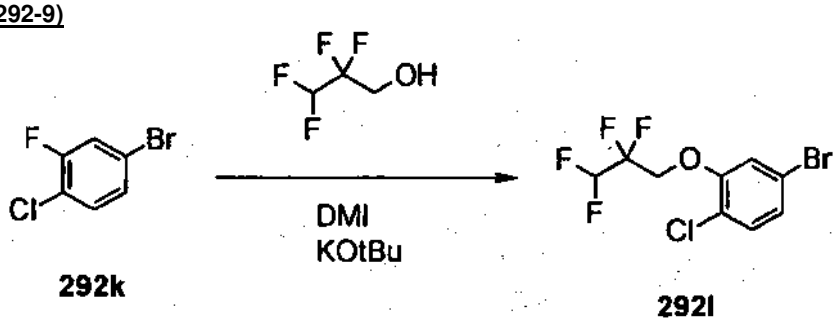
Los reactivos de ácido arilborónico mostrados a continuación fueron sintetizados por operaciones similares a los de la Reacción 292-5 usando los compuestos de partida adecuado y que se han utilizado en la síntesis de los compuestos de la Tabla 176.

[Tabla 178]

Compuesto diana	Materia prima	Estructura del ácido arilborónico	MS (m/z)
1214			219 (M-H)-
1217			189 (M-H)-
1219			189 (M-H)-

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1229 (ácido 4-cloro 2,2,3,3-tretrafluoropropoxi)fenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

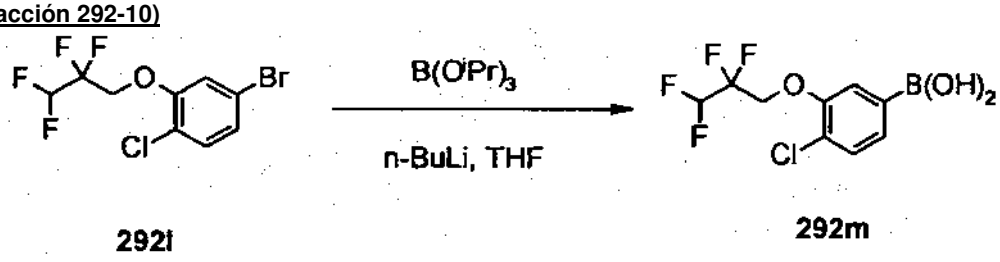
(Reacción 292-9)



292k **292l**

4-Bromo-1-cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benceno se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-7 usando compuestos iniciales y reactivos adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,15 (1H, dt, J = 5,4, 53,2 Hz), 4,39 (2H, t, J = 11,2 Hz).

(Reacción 292-10)

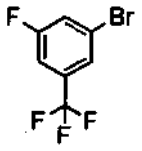
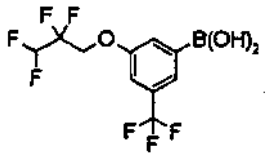
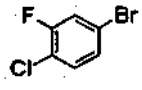
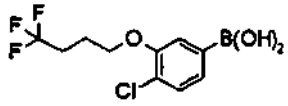
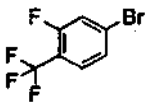
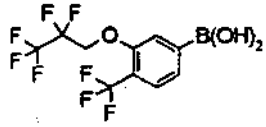
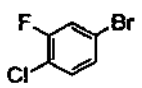
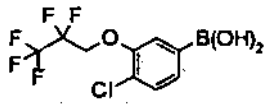


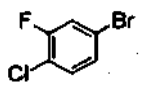
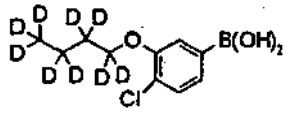
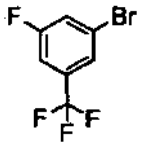
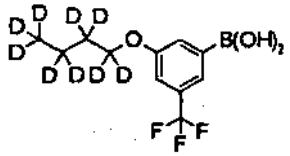
292l **292m**

Una disolución de n-butil litio 1,5 M en tetrahidrofurano (0,57 ml) se añadió a una disolución de 4-bromo-1-cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benceno (434 mg, 1,35 mmol) y borato de triisopropilo (382 mg, 2,03 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,0 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Una disolución de ácido clorhídrico acuoso 6 N se añadió a continuación a la mezcla de reacción, y la reacción se finalizó, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una disolución mixta de diclorometano y hexano para dar ácido 4-cloro-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenilborónico como un sólido de color blanco (246 mg, 64 %).
MS (ESI) m/z = 285 (M-H)-.

Los reactivos de ácido arilborónico mostrados a continuación fueron sintetizados por operaciones similares a los de la Reacción 292-7 y la Reacción 292-10 usando los compuestos de partida adecuado y que se han utilizado en la síntesis de los compuestos de la Tabla 176.

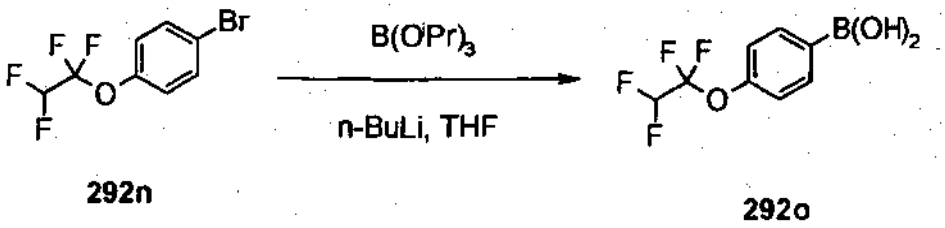
[Tabla 179]

Compuesto diana	Materia prima	Estructura del ácido arilborónico	MS (m/z)
1226			319 (M-H)-
1227			281 (M-H)-
1228			337 (M-H)-
1230			303 (M-H)-

1231			236 (M-H)-
1233			270 (M-H)-

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1213 (ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil-borónico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 292-11)

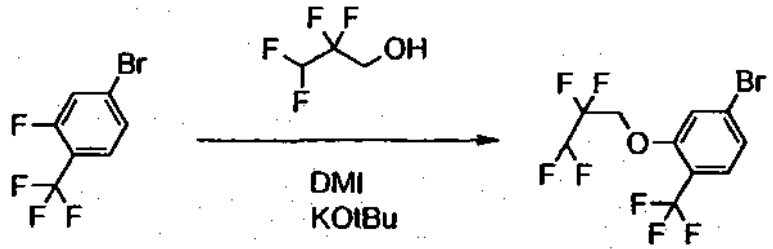


292n 292o

El ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenilborónico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-10 usando los compuestos de partida y reactivos adecuados.
MS (ESI) m/z = 237 (M-H)-.

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1223 (ácido 3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trif-luorometilfenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

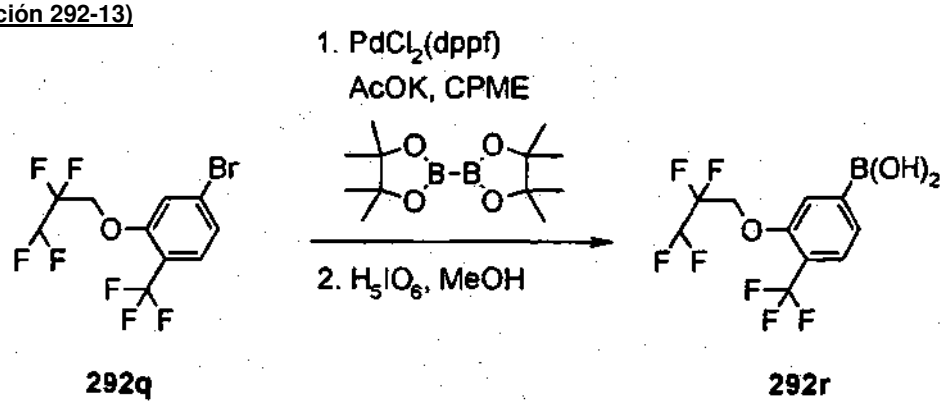
(Reacción 292-12)



292p 292q

4-Bromo-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-1-trifluorometil-benceno se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-7 usando los compuestos de partida y reactivos adecuados.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,06 (1H, dt, J = 5,4, 53,2 Hz), 4,40 (2H, t, J = 11,2 Hz).

(Reacción 292-13)

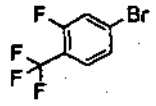
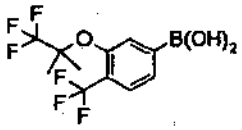
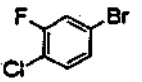
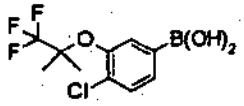


292q 292r

Una disolución de 4-bromo-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-1-trifluorometil-benceno (482 mg, 1,36 mmol), pinacol diborano (379 mg, 1,49 mmol), dicloruro de paladio -difenilfosfinoferroceno (111 mg, 0,136 mmol) y acetato potásico (400 mg, 4,08 mmol) en ciclopentil metil éter (1,2 ml) se calentó con agitación a 115 ℃ durante una hora en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml) a la mezcla de reacción, y la capa superior de éter de metil ciclopentilo se extrajo. se añadió metanol (1 ml) a la capa orgánica. Ácido peryódico (1,24 g, 5,44 mmol) se añadió a 0 ℃, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con
sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducidas El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1 -> 1:1) y se trató adicionalmente con hexano para dar el ácido 3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometilfenilborónico como un sólido de color marrón claro (260 mg, 60 %).
MS (ESI) m/z = 319 (M-H)-.

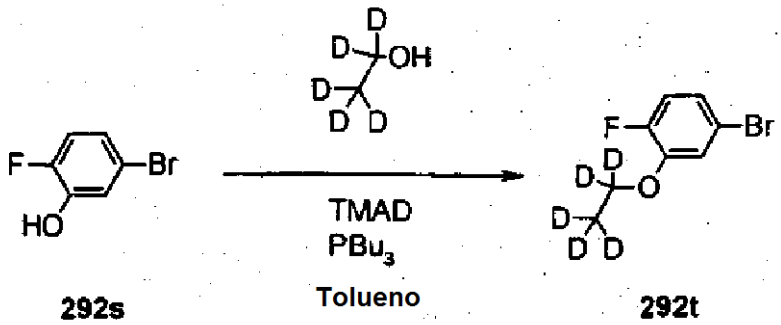
Los reactivos de ácido arilborónico mostrados a continuación fueron sintetizados por operaciones similares a los de la Reacción 292-7 y la Reacción 292-13 usando los compuestos de partida adecuado y que se han utilizado en la síntesis de los compuestos de la Tabla 176.

[Tabla 180]

Compuesto diana	Materia prima	Estructura del ácido arilborónico	MS (m/z)
1209			315 (M-H)-
1210			281 (M-H)-

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1224 (ácido 4-bromo-3-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etoxi-1-fluorofenilborónico) se sintetizó con el siguiente método.

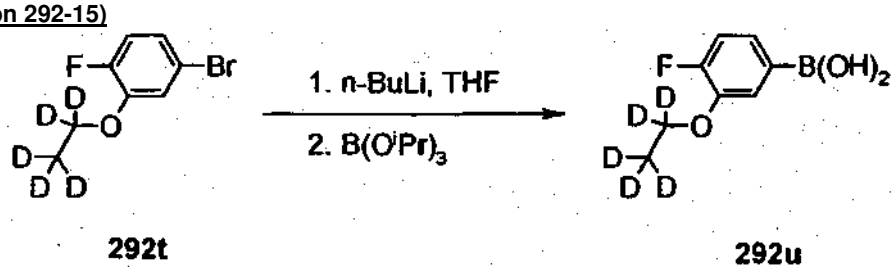
(Reacción 292-14)



292s 292t

Se añadió tolueno a una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-fenol (382 mg, 2,0 mmol), etanol-d^5 (0,104 ml, 2,0 mmol) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (465 mg, 2,7 mmol). Tributilfosfina (0,622 ml, 2,5 mmol) se añadió a 0º C y la mezcla se estiró durante 14 horas. La disolución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-bromo-2-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etoxi-1-fluoro-benceno (416 mg, 93 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (1H, dd, J = 2,1/7,4 Hz, 7,00 (1H, ddd, J = 2,1, 4,1, 8,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 10,7 Hz).

(Reacción 292-15)

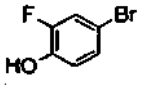
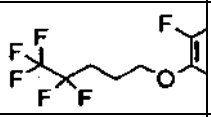
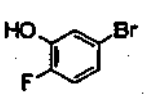
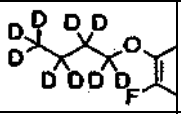
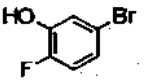
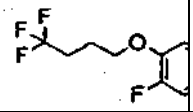
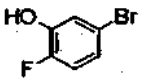
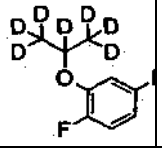


292t 292u

El ácido 4-bromo-3-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etoxi-1-fluorofenilborónico se obtuvo mediante operaciones similares a las de la Reacción 292-5 usando 4-bromo-2-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]etoxi-1-fluoro-benceno como material de partida.
MS (ESI) m/z = 188 (M-H)-.

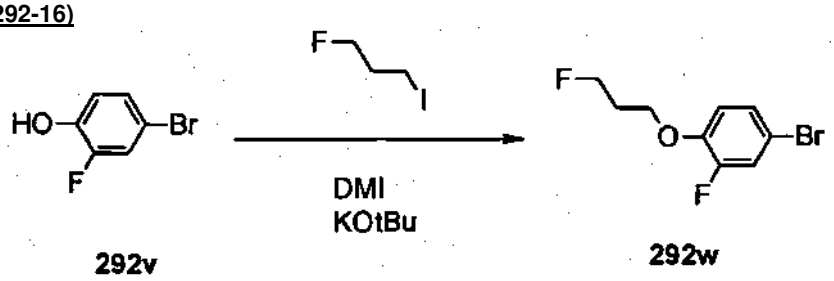
Los reactivos de ácido arilborónico mostrados a continuación fueron sintetizados por operaciones similares a los de la Reacción 292-14 y la Reacción 292-5 usando los compuestos de partida adecuado y que se han utilizado en la síntesis de los compuestos de la Tabla 176.

[Tabla 181]

Compuesto diana	Materia prima	Estructura del ácido arilborónico	MS (m/z)
1207			315 (M-H)-
1211			220 (M-H)-
1218			265 (M-H)-
1225			204 (M-H)-

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1215 (ácido 3-fluoro-4-(3-fluoro-propoxi)fenil-borónico) se sintetizó con el siguiente método.

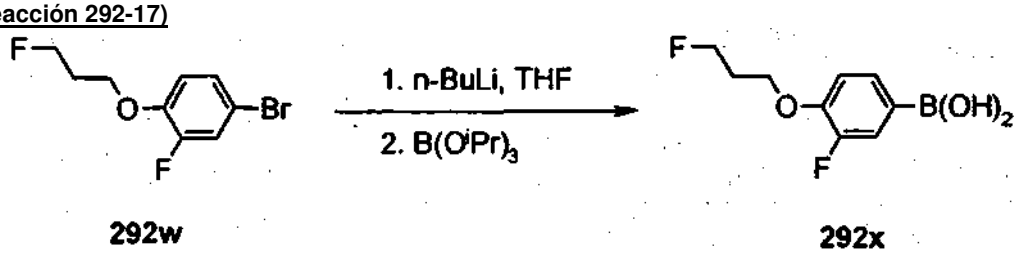
(Reacción 292-16)



292v 292w

4-Bromo-2-fluorofenol (382 mg, 2,0 mmol) se disolvió en DMI (0,5 ml), y terc-butóxido de potasio (224 mg, 2,0 mmol) se añadió a temperatura ambiente. 1-Yodo-3-fluoropropano (376 mg, 2,0 mmol) se añadió a la disolución de reacción, y la mezcla se calentó a 60 ºC y se agitó durante seis horas. La disolución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-bromo-2-fluoro-1-(3-fluoro-propoxi)-benceno (410 mg, 82 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (1H, dd, J = 2,1/7,4 Hz, 7,03 (1H, ddd, J = 2,4, 3,9, 8,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,7, 10,7 Hz), 4,66 (2H, dt, J = 5,6, 46,9 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,20 (2H, ddt, J = 5,8, 5,8, 26,1 Hz).

(Reacción 292-17)



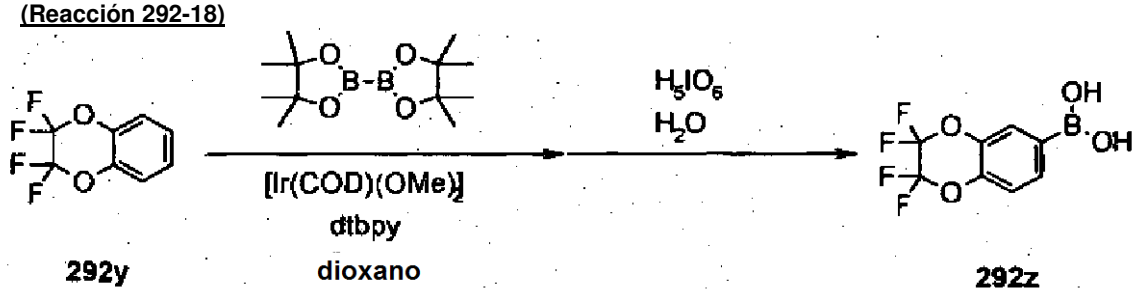
292w 292x

El ácido 3-fluoro-4-(3-fluoro-propoxi)fenilborónico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-5 usando 4-bromo-2-fluoro-1-(3-fluoro-propoxi)-benceno como material de partida.
MS (ESI) m/z = 215 (M-H)-.

El reactivo arilborónico utilizado en la síntesis del Compuesto 1212 (ácido

2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-ben-zo[1,4]dioxin-6-il-borónico) se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 292-18)

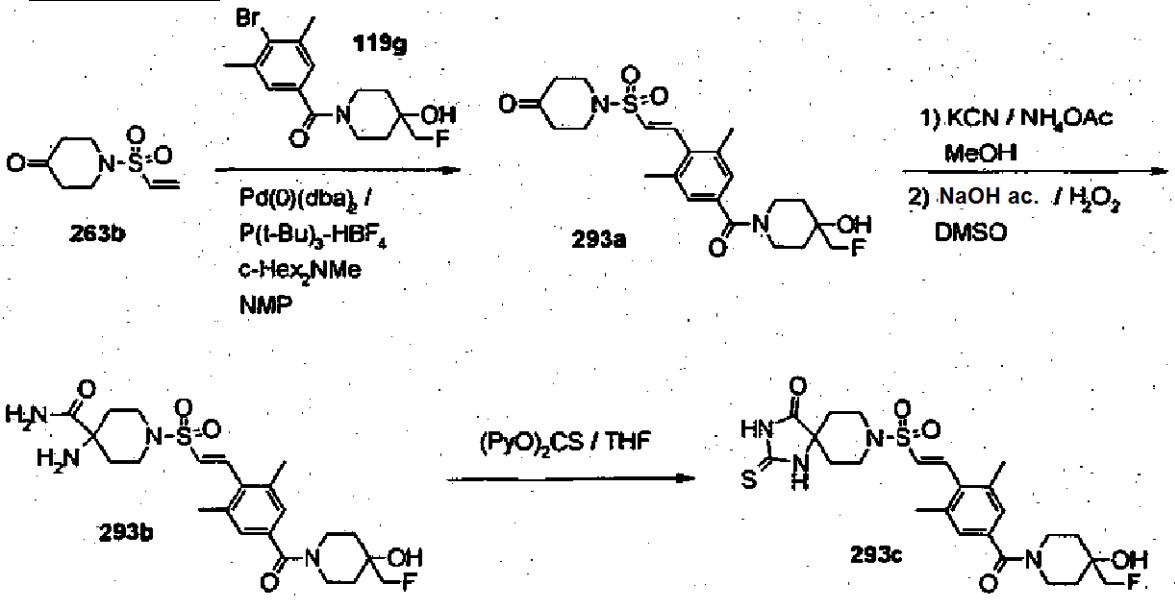


2,2,3,3-Tetrafluoro-1,4-benzodioxano (484 mg), bis(pinacolato)diboro (295 mg) $[Ir(COD)(OMe)]_2$ (15,4 mg) y 4,4'di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (12,5 mg) se mezclaron. Se añadió 1,4-dioxano (0,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100 ºC durante dos horas. MeOH (0,5 ml) se añadió a la disolución de reacción, y se añadió ácido metaperyódico (1,06 g) en cuatro porciones con enfriamiento de hielo. Se añadió agua a la disolución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo y concentración. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el ácido 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-borónico (230 mg, 39 %).
MS (ESI) m/z = 251 (M-H)-.

Ejemplo 293

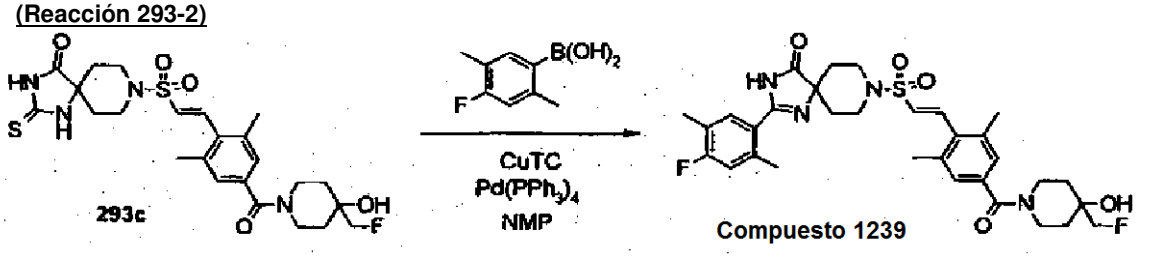
2-(4-Fluoro-2,5-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1239)

(Reacción 293-1)



8-{(E)-2-(4-(4-Fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-thioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 119-1, Reacción 233-3, Reacción 233-4 y la Reacción 292-2 usando 1-etenosulfonil-piperidin-4-ona como material de partida. MS (ESI) m/z = 539 (M+H)+.

(Reacción 293-2)

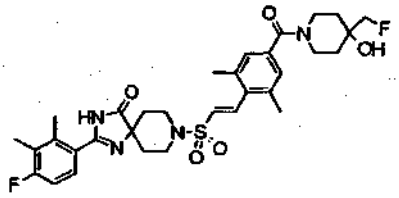
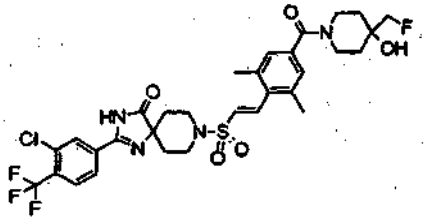
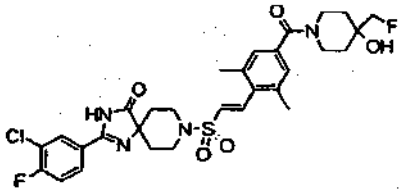
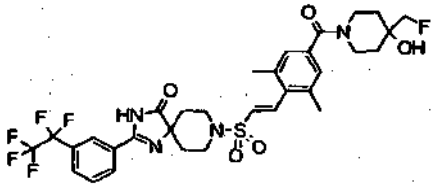
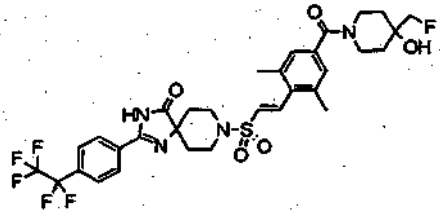
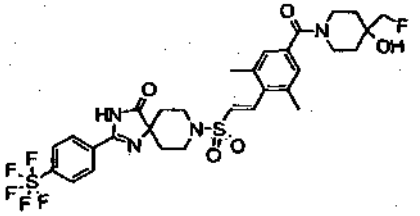


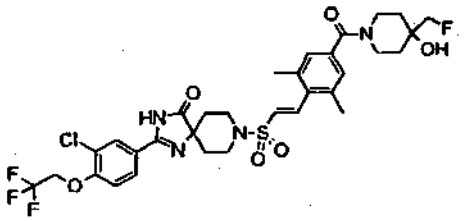
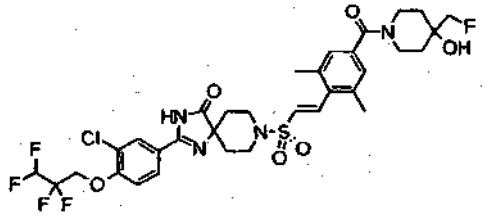
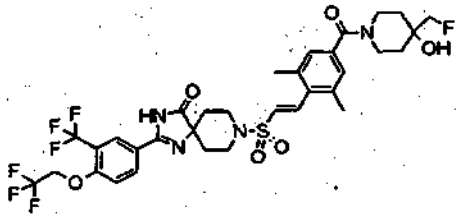
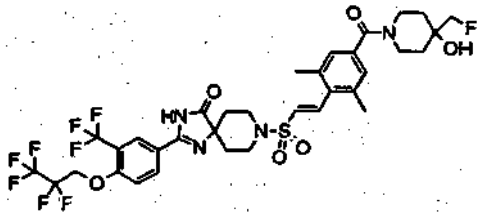
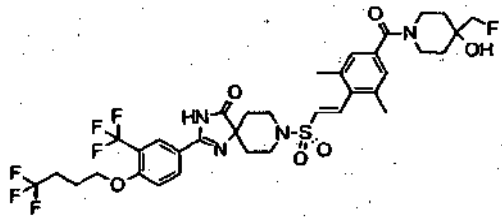
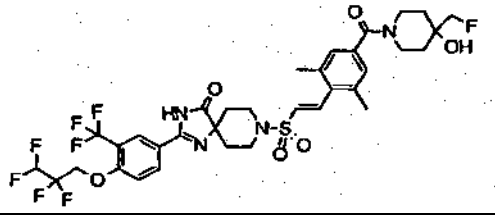
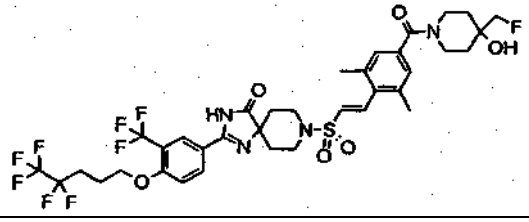
2-(4-Fluoro-2,5-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción usando 8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-tioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 629 (M+H)+.

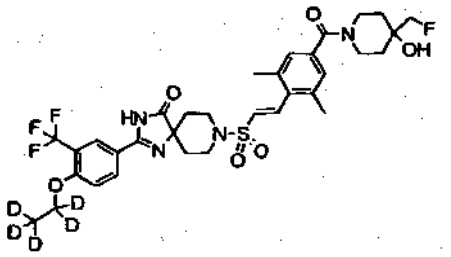
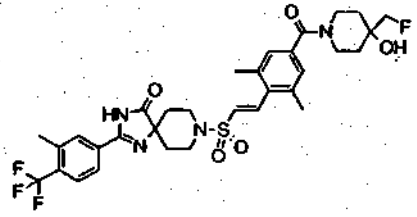
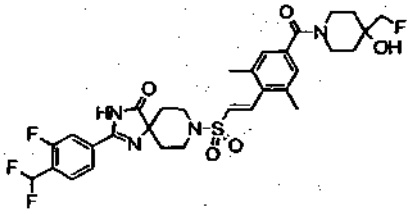
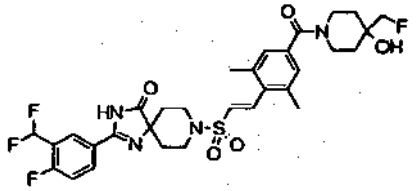
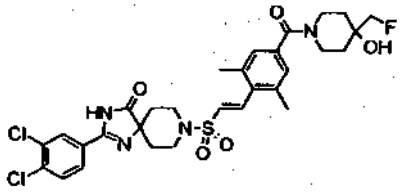
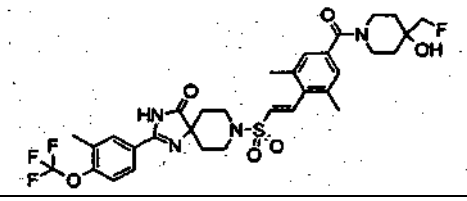
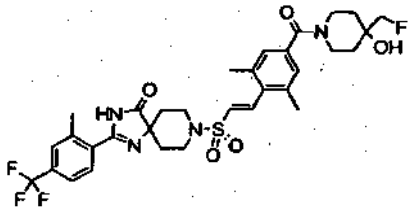
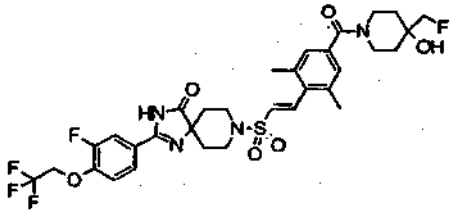
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 293-2 usando los compuesto de partida adecuados.

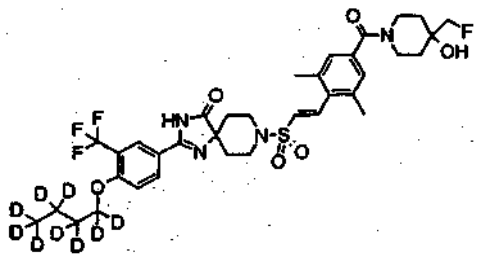
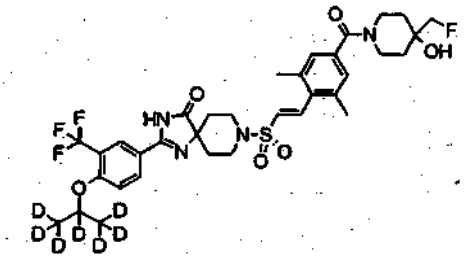
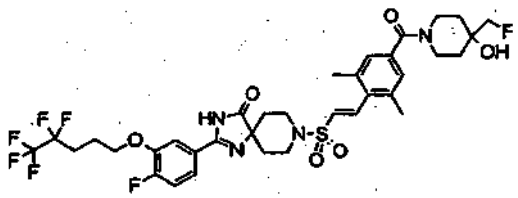
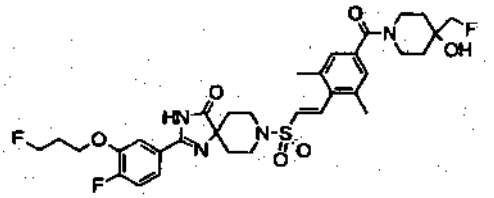
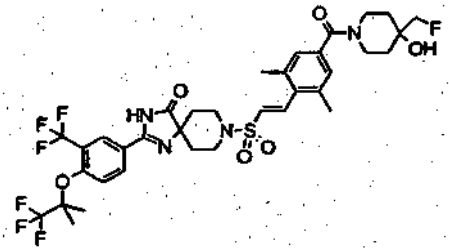
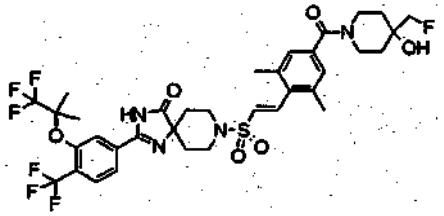
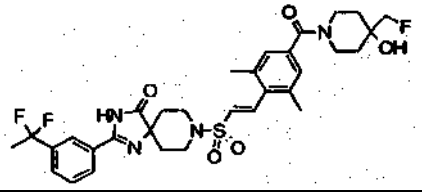
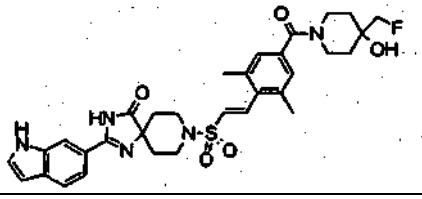
(Compuestos 1240 a 1281)

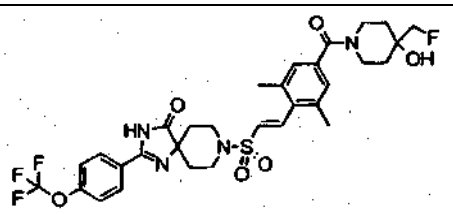
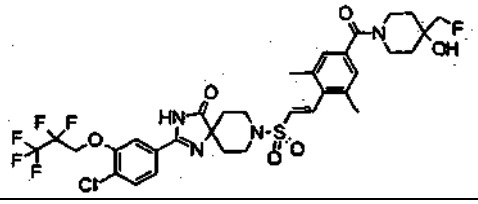
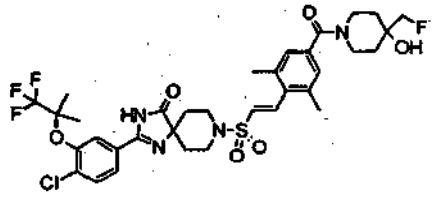
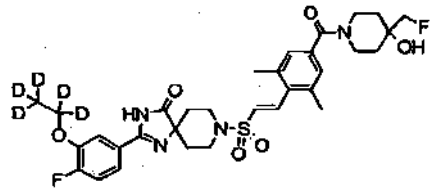
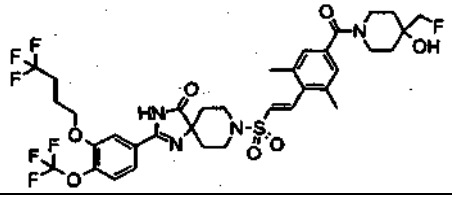
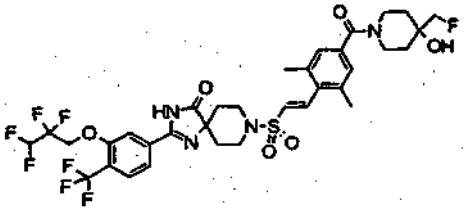
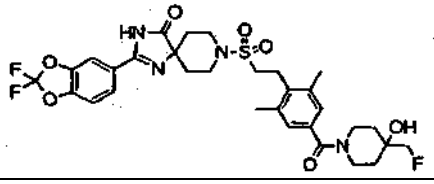
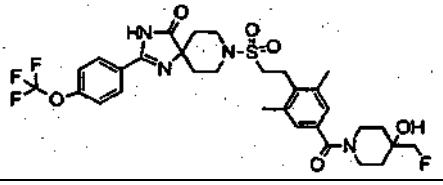
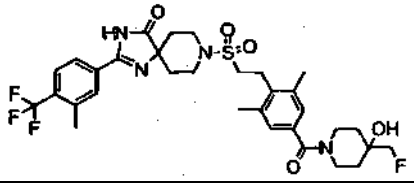
[Tabla 182]

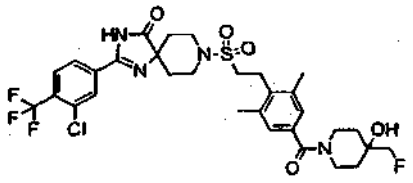
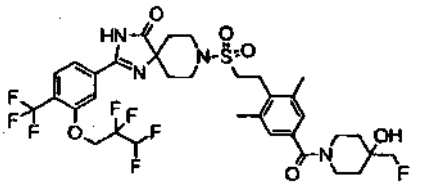
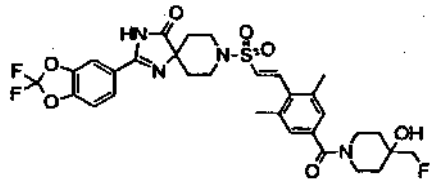
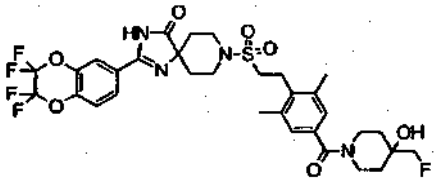
Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1240		LCMS-F-1	0,94	629 (M+H)+
1241		LCMS-B-1	2,38	686 (M+H)+
1242		LCMS-F-1	0,73	636 (M+H)+
1243		LCMS-F-1	1,01	701 (M+H)+
1244		LCMS-F-1	1,02	701 (M+H)+
1245		LCMS-F-1	1,01	709 (M+H)+

1246		LCMS-F-1	1,00	715 (M+H)+
1247		LCMS-F-1	1,01	747 (M+H)+
1248		LCMS-F-1	1,01	749 (M+H)+
1249		LCMS-B-1	2,48	799 (M+H)+
1250		LCMS-B-1	2,41	777 (M+H)+
1251		LCMS-F-1	1,00	781 (M+H)+
1252		LCMS-F-1	1,06	827 (M+H)+

1253		LCMS-F-1	0,99	700 (M+H)+
1254		LCMS-F-1	1,00	665 (M+H)+
1255		LCMS-F-1	0,93	651 (M+H)+
1256		LCMS-F-1	0,92	651 (M+H)+
1257		LCMS-F-1	1,00	651 (M+H)+
1258		LCMS-F-1	1,01	681 (M+H)+
1259		LCMS-F-1	0,96	665 (M+H)+
1260		LCMS-F-1	0,95	699 (M+H)+

1261		LCMS-F-1	1,04	732 (M+H)+
1262		LCMS-F-1	1,01	716 (M+H)+
1263		LCMS-F-1	1,05	777 (M+H)+
1264		LCMS-F-1	0,95	677 (M+H)+
1265		LCMS-F-1	1,04	777 (M+H)+
1266		LCMS-F-1	1,04	777 (M+H)+
1267		LCMS-F-1	0,93	647 (M+H)+
1268		LCMS-F-1	0,88	622 (M+H)+

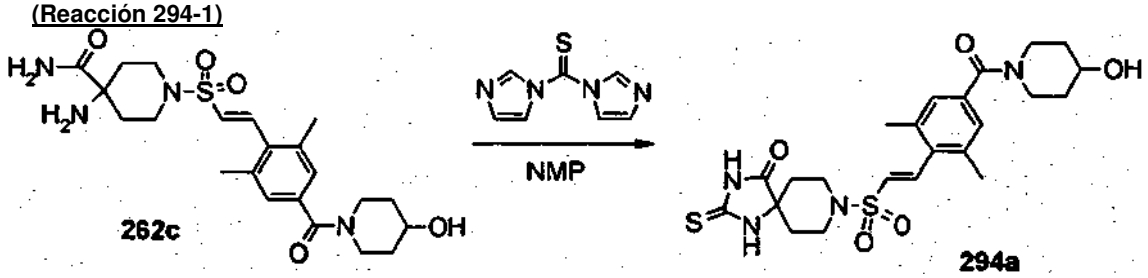
1269		LCMS-F-1	0,98	667 (M+H)+
1270		LCMS-F-1	1,04	765 (M+H)+
1271		LCMS-F-1	1,04	743 (M+H)+
1272		LCMS-F-1	0,95	650 (M+H)+
1273		LCMS-F-1	1,06	793 (M+H)+
1274		LCMS-F-1	1,02	781 (M+H)+
1275		LCMS-G-1	1,11	665 (M+H)+
1276		LCMS-G-1	1,11	669 (M+H)+
1277		LCMS-G-1	1,13	667 (M+H)+

1278		LCMS-G-1	1,16	687 (M+H)+
1279		LCMS-G-1	1,17	783 (M+H)+
1280		LCMS-G-1	1,11	663 (M+H)+
1281		LCMS-F-1	1,03	715 (M+H)+

Ejemplo 294

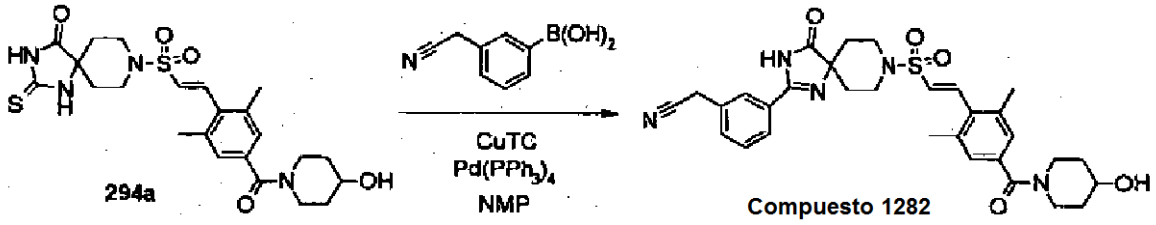
[3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo (Compuesto 1282)

(Reacción 294-1)



8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-tioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-2 (usando 1,1'-tiocarbonildiimidazol) usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 507 (M+H)+.

(Reacción 294-2)

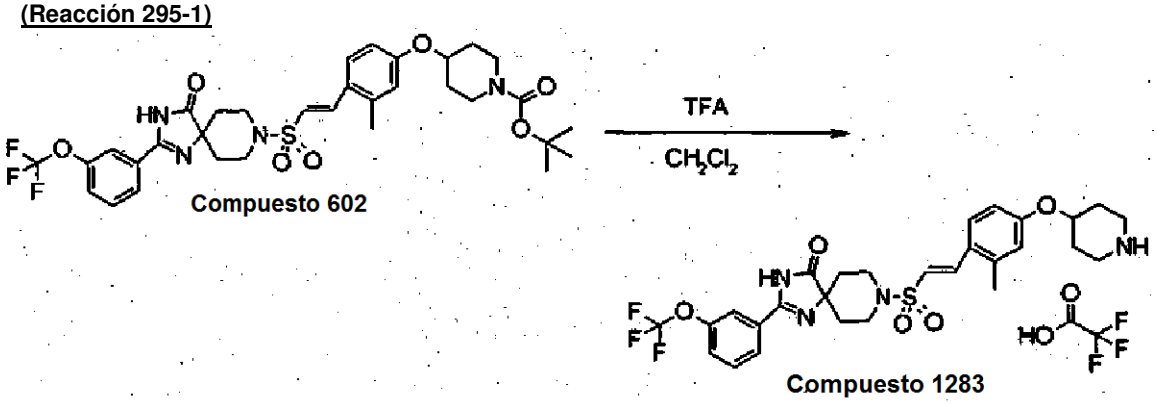


[3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 292-3 usando 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-thioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 590 (M+H)+.

Ejemplo 295

Trifluoroacetato de 8-{(E)-2-[2-Metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1283)

(Reacción 295-1)

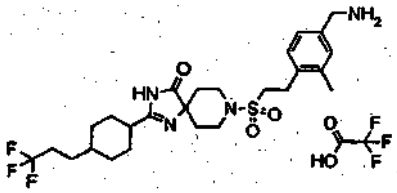
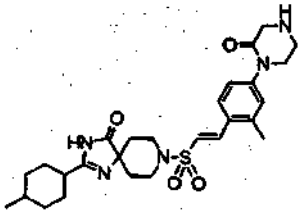


El trifluoroacetato de 8-{(E)-2-[2-Metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1283) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 usando el Compuesto 602 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 593 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 295-1 usando los compuesto de partida adecuados. El Compuesto 1285 se obtuvo como forma libre mediante post-tratamiento de desalinación.

(Compuestos 1284 al Compuesto 1285)

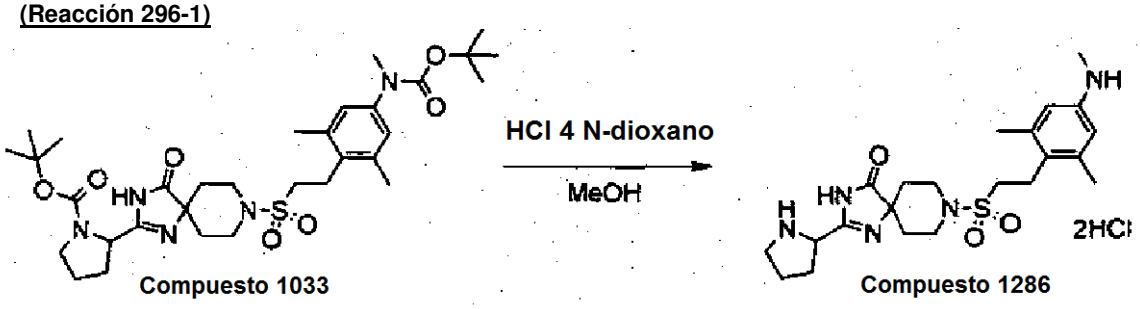
[Tabla 183]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
928	1284		LCMS-B-1	1,67	543 (M+H)+
578	1285		LCMS-A-1	1,69	528 (M+H)+

Ejemplo 296

Clorhidrato de 8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-pirrolidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1286)

(Reacción 296-1)

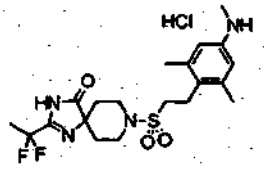
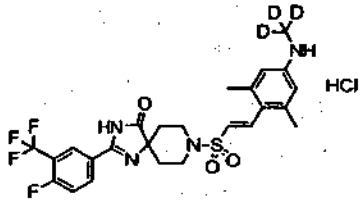


El diclorhidrato de 8-[2-(2,6-Dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-pirrolidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1286) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 5-3 usando el Compuesto 1033 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 448 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 296-1 usando los compuesto de partida adecuados.

(Compuestos 1287 al Compuesto 1288)

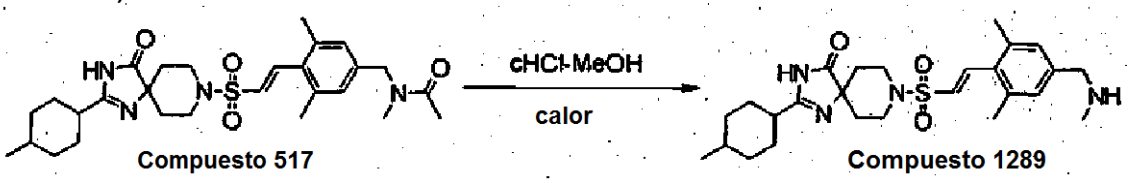
[Tabla 184]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1034	1287		LCMS-B-1	1,44	443 (M+H)+
640	1288		LCMS-F-1	1,05	542 (M+H)+

Ejemplo 297

8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1289)

(Reacción 297-1)

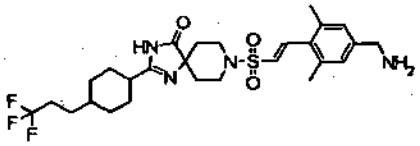
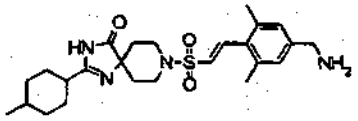
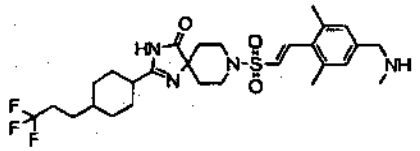


8-[(E)-2-(2,6-Dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil.)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1289) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 50-2 (conversión a la forma libre mediante tratamiento posterior) usando el Compuesto 517 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 487 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 297-1 usando los compuesto de partida adecuados.

(Compuestos 1290 al Compuesto 1292)

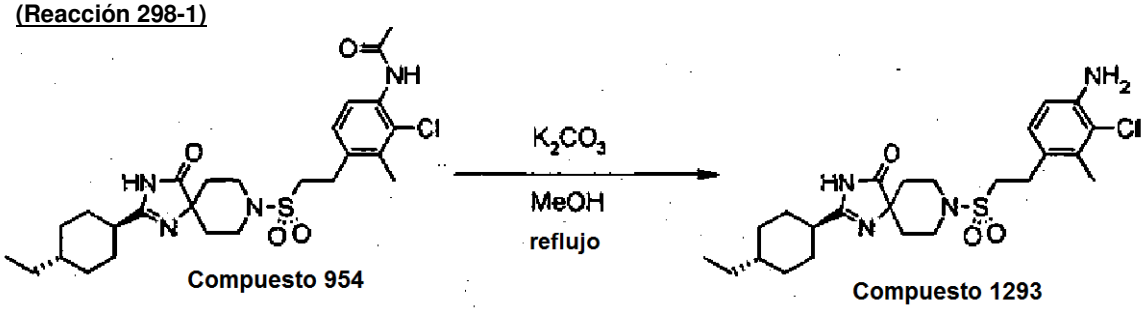
[Tabla 185]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
558	1290		LCMS-D-1	2,27	555 (M+H)+
522	1291		LCMS-D-1	1,93	473 (M+H)+
559	1292		LCMS-D-1	1,77	569 (M+H)+

Ejemplo 298

8-[2-(4-Amino-3-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1293)

(Reacción 298-1)



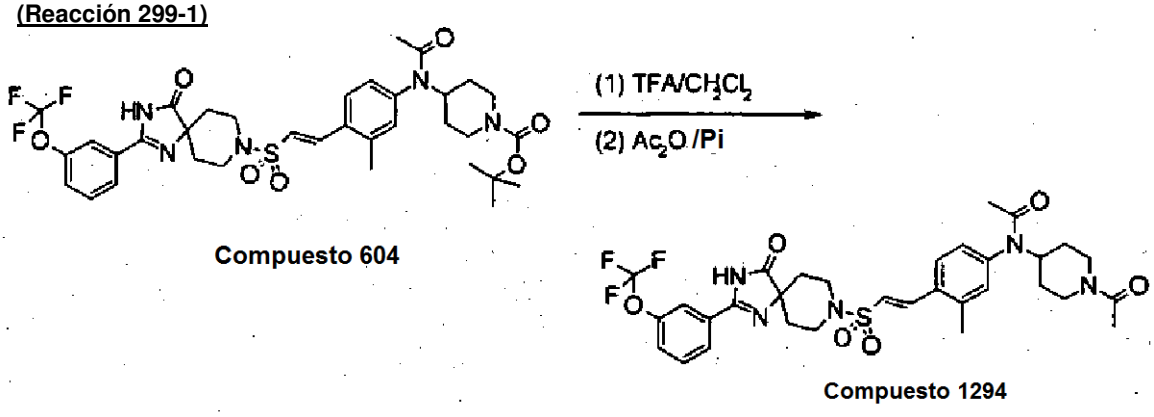
Compuesto 954 → Compuesto 1293

8-[2-(4-Amino-3-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1293) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-5 usando el Compuesto 954 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 495 (M+H)+.

Ejemplo 299

N-(1-Acetil-piperidin-4-il)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 1294)

(Reacción 299-1)



Compuesto 604 → Compuesto 1294

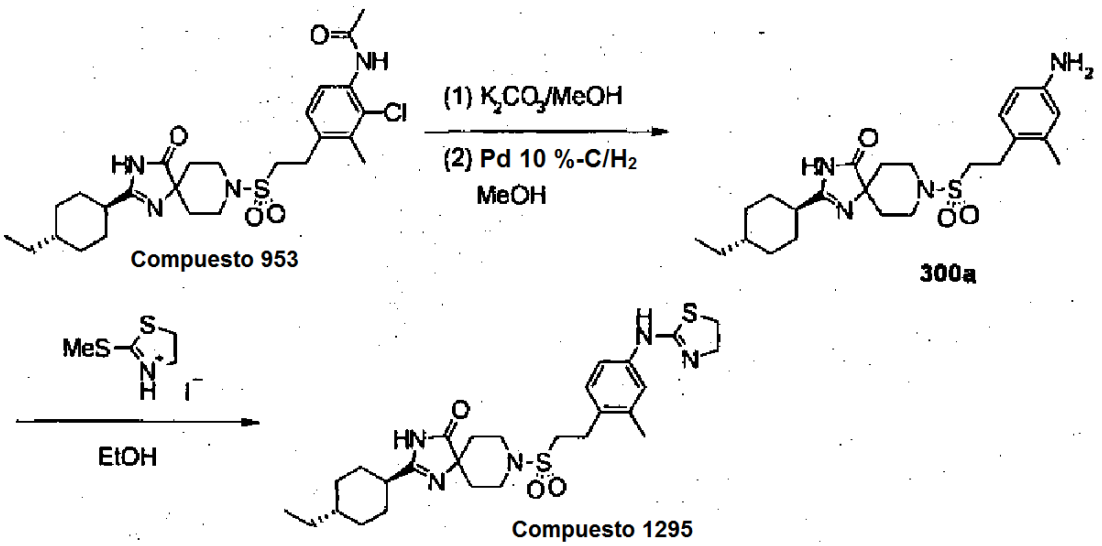
N-(1-Acetil-piperidin-4-il)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida (Compuesto 1294) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 y la

Reacción 12-2 usando el Compuesto 604 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 676 (M+H)+.

Ejemplo 300

8-{2-[4-(4,5-Dihidro-thiazol-2-ilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1295)

(Reacción 300-1)

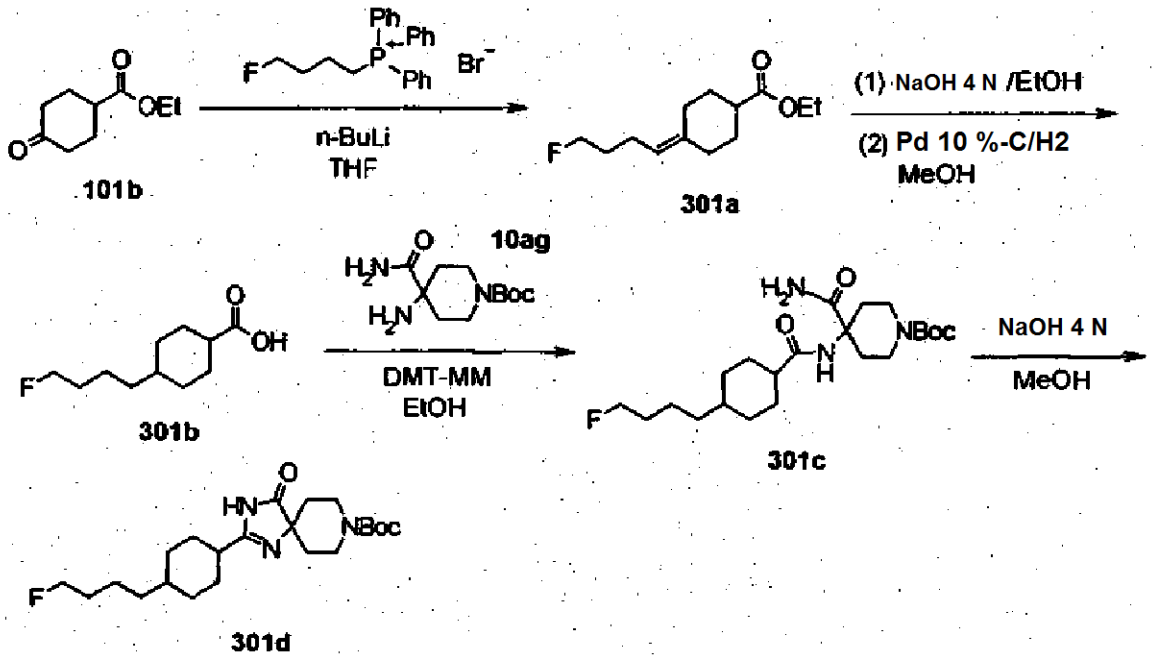


8-{2-[4-(4,5-Dihidro-thiazol-2-ilamino)-2-metilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-etil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1295) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-5, Reacción 18-2 y la Reacción 177-2 usando el Compuesto 953 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 546 (M+H)+.

Ejemplo 301

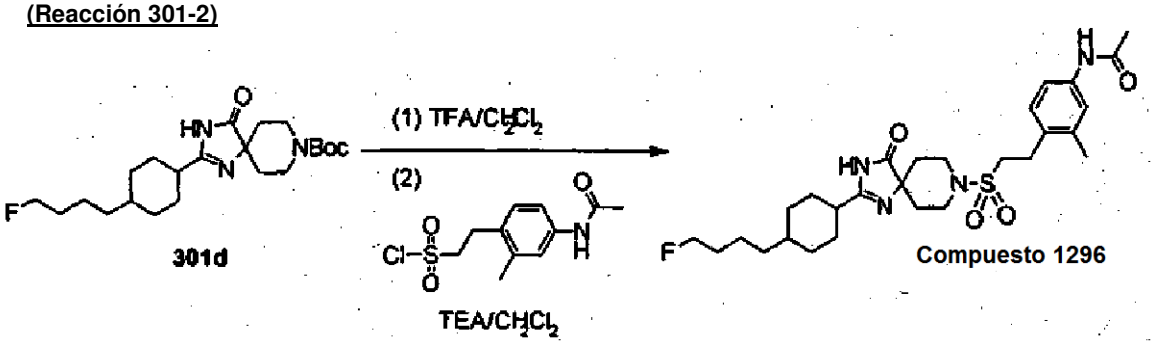
N-[4-(2-{2-[4-(4-Fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1296)

(Reacción 301-1)



Éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 101-1, Reacción 23-2, Reacción 18-2, Reacción 10-1 y la Reacción 189-5 usando el éster etílico del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico como material de partida.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,97-1,05 (1H, m), 1,23-1,35 (4H, m), 1,35-1,50 (3,m), 1,47 (9H, s), 1,60-1,75 (4H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,35-4,42 (1H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 8,85 (1H s).

(Reacción 301-2)

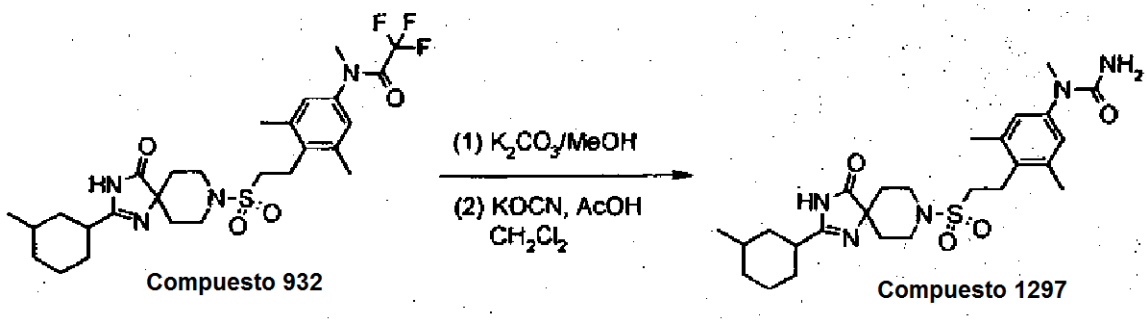


N-[4-(2-{2-[4-(4-Fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida (Compuesto 1296) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 y la Reacción 5-4 usando el éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico como material de partida.
MS (ESI) m/z = 549 (M+H)+.

Ejemplo 302

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-ine-thil-urea (Compuesto 1297)

(Reacción 302-1) ;

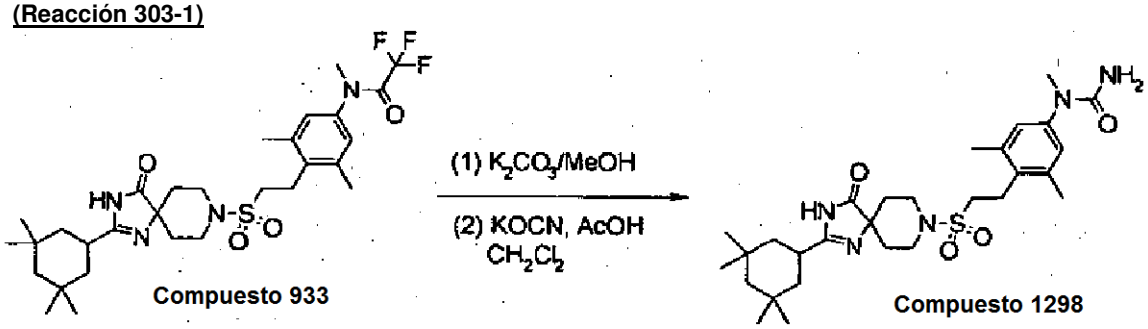


1-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1297) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-5 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando el Compuesto 932 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 518 (M+H)+.

Ejemplo 303

1-(3,5-Dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1298)

(Reacción 303-1)

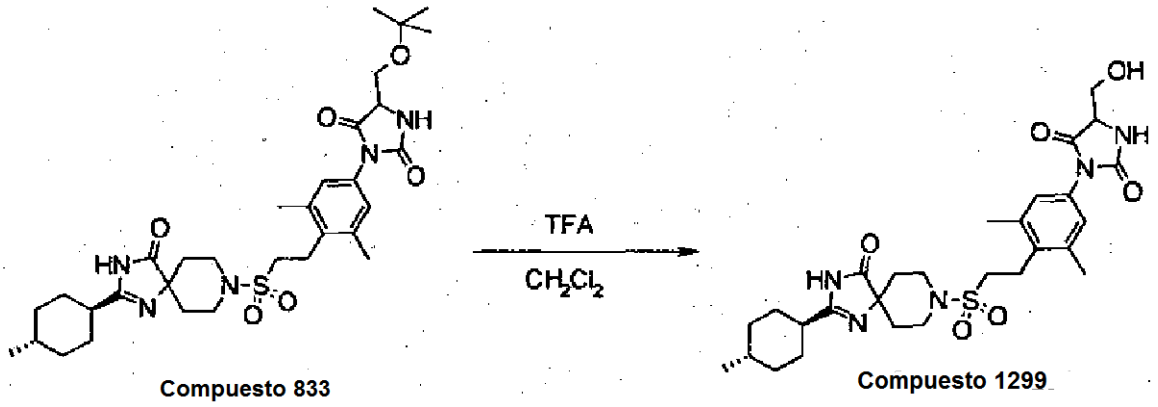


1-(3,5-Dimetil-4-12-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1298) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-5 y la Reacción 89-2 (usando KOCN) usando el Compuesto 933 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 560 (M+H)+.

Ejemplo 304

3-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 1299)

(Reacción 304-1)

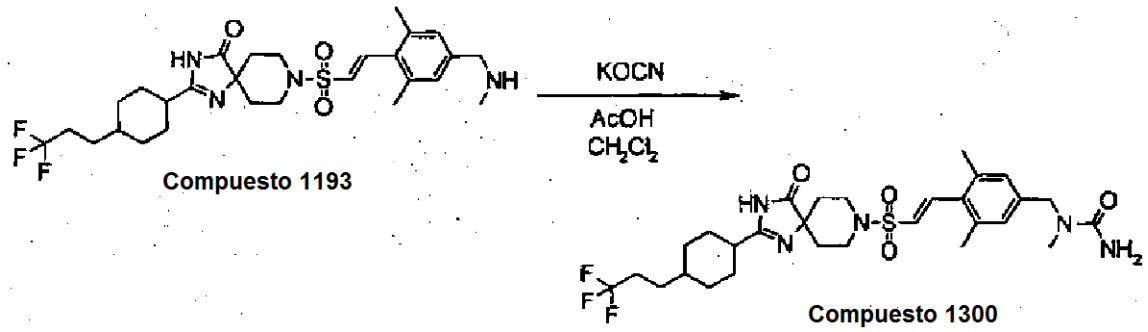


3-(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4-diona (Compuesto 1299) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 usando el Compuesto 833 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 574 (M+H)+.

Ejemplo 305

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-1-metil-urea (Compuesto 1300)

(Reacción 305-1)

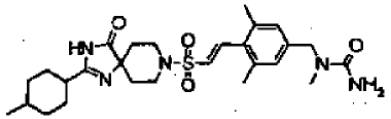
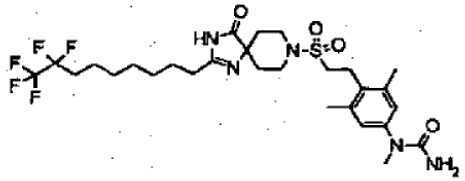
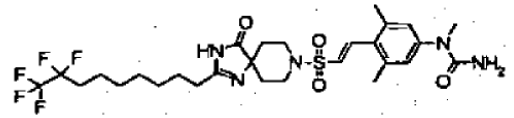
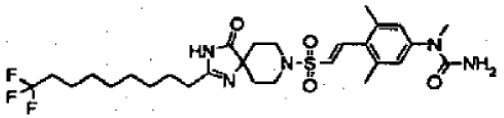
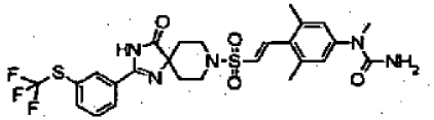
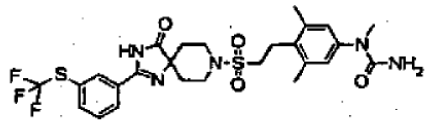


1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-1-metil-urea (Compuesto 1300) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 89-2 (usando

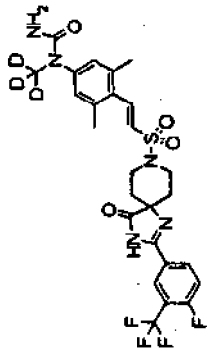
KOCN) usando el Compuesto 1193 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 612 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 305-1 usando los compuesto de partida adecuados.
(Compuestos 1301 al Compuesto 1312)

[Tabla 186]

Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1289	1301		LCMS-D-1	1,97	530 (M+H)+
1035	1302		LCMS-F-1	1,01	638 (M+H)+
691	1303		LCMS-F-1	1,01	636 (M+H)+
690	1304		LCMS-F-1	1,00	600 (M+H)+
1016	1305		LCMS-C-1	2,75	596 (M+H)+
1036	1306		LCMS-F-1	0,98	598 (M+H)+

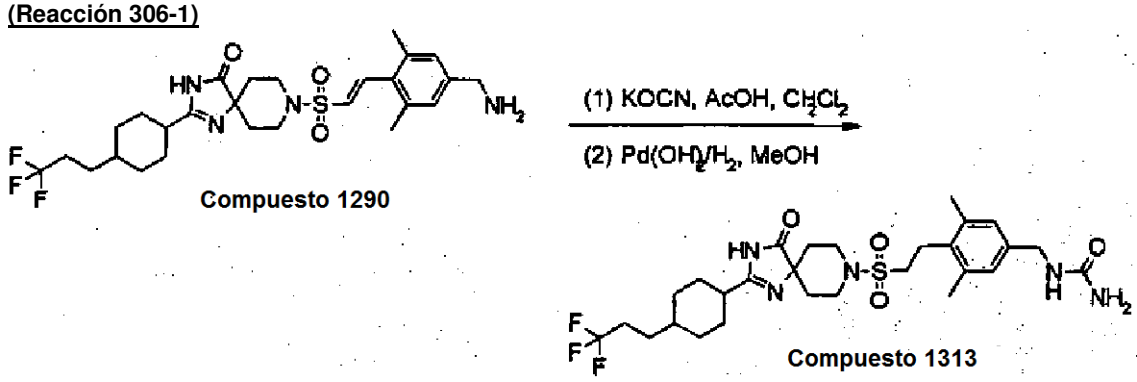
1105	1307		LCMS-C-1	2,70	590 (M+H)+
1106	1308		LCMS-C-1	2,98	689 (M+H)+
1107	1309		LCMS-F-1	0,92	562 (M+H)+
1037	1310		LCMS-A-1	2,10	544 (M+H)+
1287	1311		LCMS-B-1	1,71	486 (M+H)+

1288	1312		LCMS-F-1	0,99	585 (M+H)+

Ejemplo 306

[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-urea (Compuesto 1313)

(Reacción 306-1)

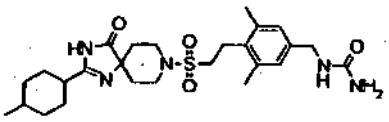


[3,5-Dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-urea (Compuesto 1313) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 89-2 (usando KOCN) y la Reacción 122-2 usando el Compuesto 1290 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 600 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 306-1 usando un compuesto de partida adecuado.

(Compuesto 1314)

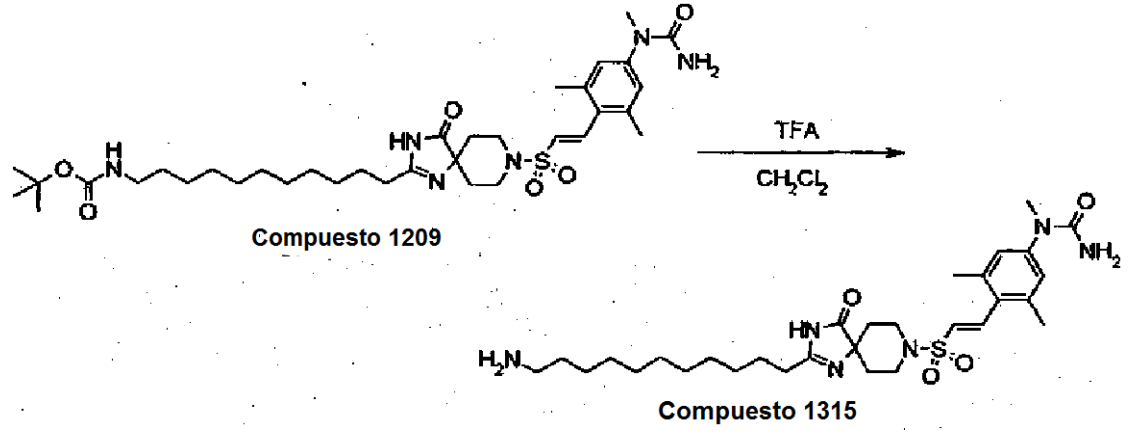
[Tabla 187]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1291	1314		LCMS-D-1	1,78	518 (M+H)+

Ejemplo 307

1-(4-{(E)-2-[2-(11-Amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1315)

(Reacción 307-1)

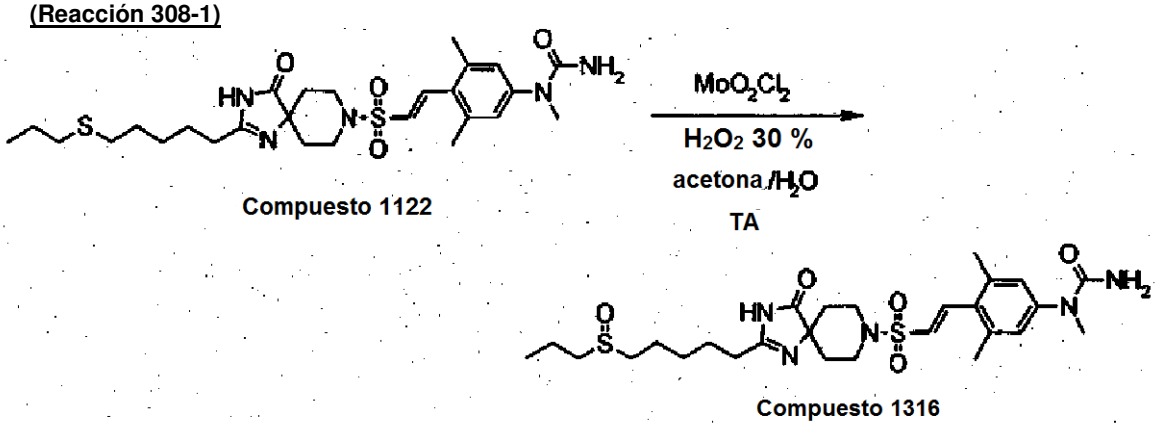


1-(4-{(E)-2-[2-(11-Amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1315) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 usando el Compuesto 1209 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 589 (M+H)+.

Ejemplo 308

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfinil)-pentyl]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1316)

(Reacción 308-1)



Compuesto 1122

Compuesto 1316

Una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,013 ml) se añadió a una disolución mezclada de (E)-1-(3,5-dimetil-4-(2-((4-oxo-2-(5-(propiltio)pentil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-en-8-il)sulfonil)vinil)fenil)-1-metil-urea (55 mg) y dióxido de dicloruro de molibdeno(IV) (3 mg) en acetona (1,5 ml)-agua (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2-MeOH) para dar 1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfinil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (64 mg).

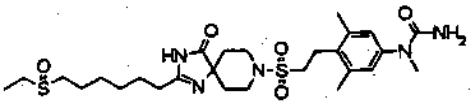
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,02 (s, 2H), 6,38 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,50 (s, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,76-2,54 (m, 4H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,00-1,61 (m, 12H), 1,09 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z = 580 (M+H)+.

El compuesto de ejemplo mostrado a continuación se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 308-1 usando un compuesto de partida adecuado.

(Compuesto 1317)

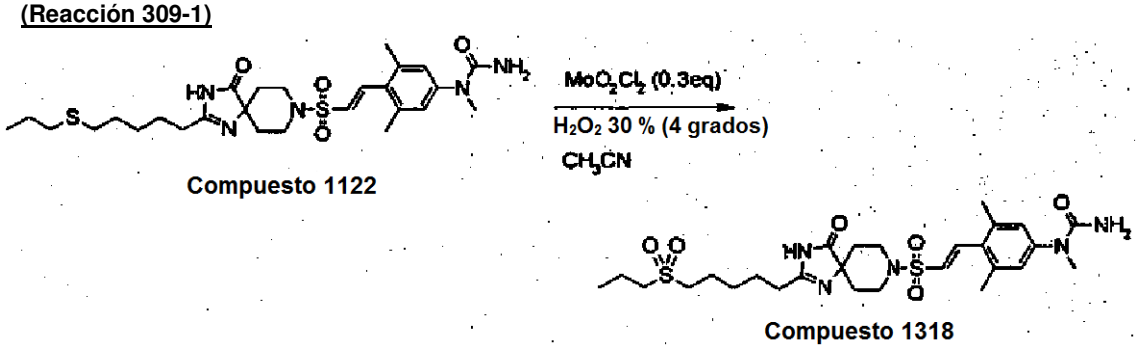
[Tabla 188]

Compuesto inicial	Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1154	1317		LCMS-D-1	1,42	582 (M+H)+

Ejemplo 309

1-[3,5-Dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propane-1-sulfonil)-pentyl]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (Compuesto 1318)

(Reacción 309-1)



Compuesto 1122

Compuesto 1318

Una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,047 ml) se añadió a una disolución mezclada de (E)-1-(3,5-dimetil-4-(2-((4-oxo-2-(5-(propiltio)pentil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-en-8-il)sulfonil)vinil)fenil)-1-metilurea (61 mg) y dióxido dicloruro de molibdeno (IV) (6,5 mg) en acetonitrilo (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH_2Cl_2-MeOH) para dar 1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfonil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea (64 mg).

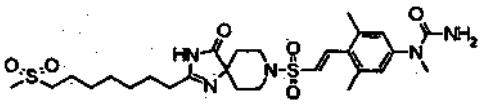
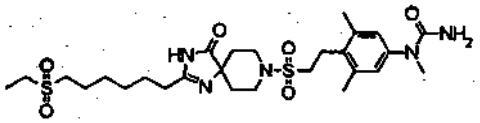
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,02 (s, 2H), 6,39 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 4H), 2,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,37 (s, 6H), 1,98-1,84 (m, 6H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z = 596 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron con operaciones similares a las de la Reacción 309-1 usando los compuesto de partida adecuados.

(Compuestos 1319 al Compuesto 1320)

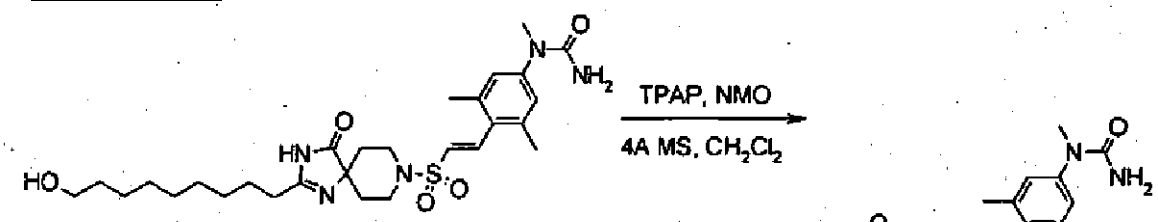
[Tabla 189]

Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1022	1319		LCMS-D-1	1,52	596 (M+H)+
1154	1320		LCMS-D-1	1,49	598 (M+H)+

Ejemplo 310

1-(4-{(E)-2-[2-(9,9-Difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1321)

(Reacción 310-1)

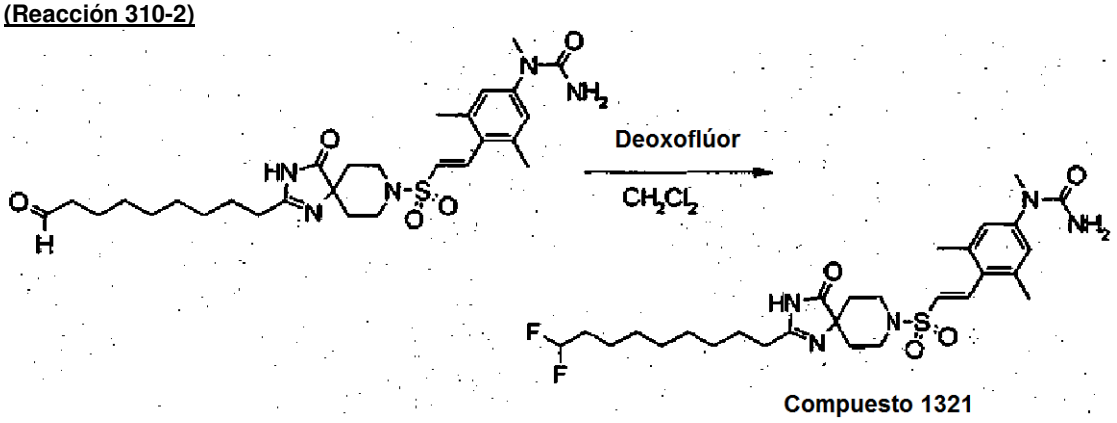


Compuesto 1210

310a

NMO (22,0 mg, 0,192 mmol), tamices moleculares 4A (25,0 mg) y TPAP (0,700 mg, 0,00213 mmol) se añadieron a una disolución de 1-(4-{2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (24,0 mg, 0,0426 mmol) in CH_2Cl_2 (850 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-oxo-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (17,0 mg, 71 %).
MS (ESI) m/z = 562 (M+H)+.

(Reacción 310-2)



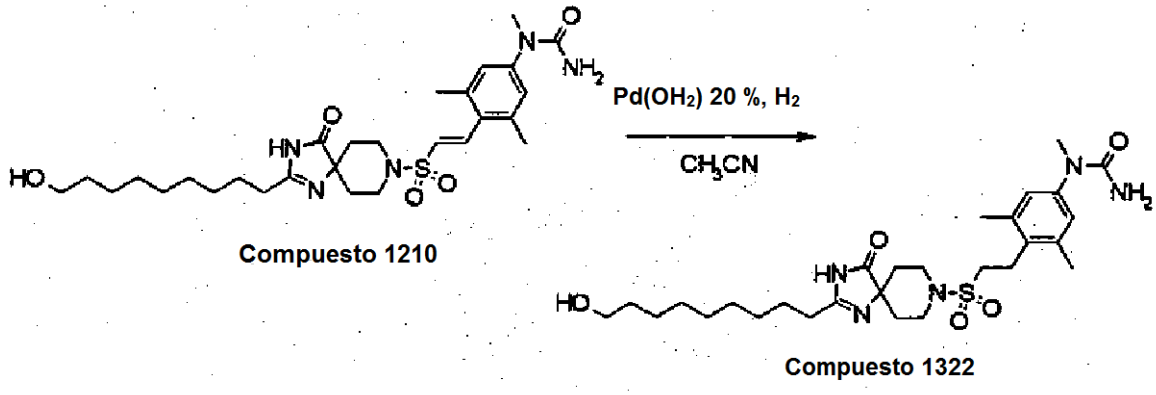
Compuesto 1321

1-(4-{(E)-2-[2-(9,9-Difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1321) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 191-11 usando 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-oxo-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea como material de partida.
MS (ESI) m/z = 582 (M+H)+.

Ejemplo 311

1-(4-{2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1322)

(Reacción 311-1)



Compuesto 1210

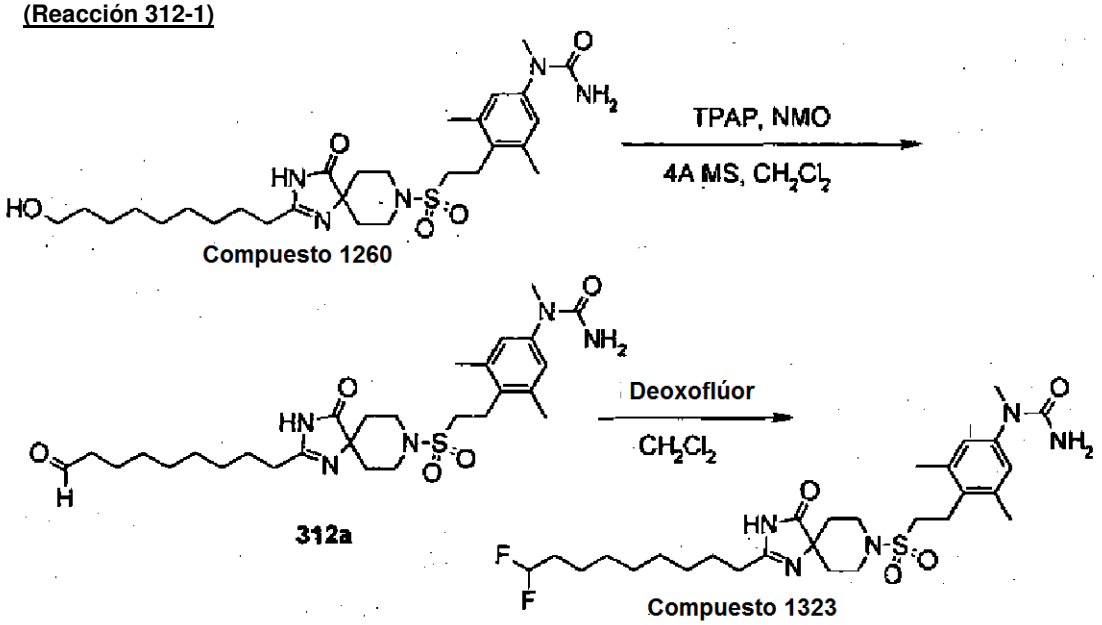
Compuesto 1322

1-(4-{2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea (Compuesto 1322) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 184-1 usando el Compuesto 1210 como material de partida y acetonitrilo como disolvente.
MS (ESI) m/z = 564 (M+H)+.

Ejemplo 312

1-(4-{2-[2-(9,9-Difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1323)

(Reacción 312-1)

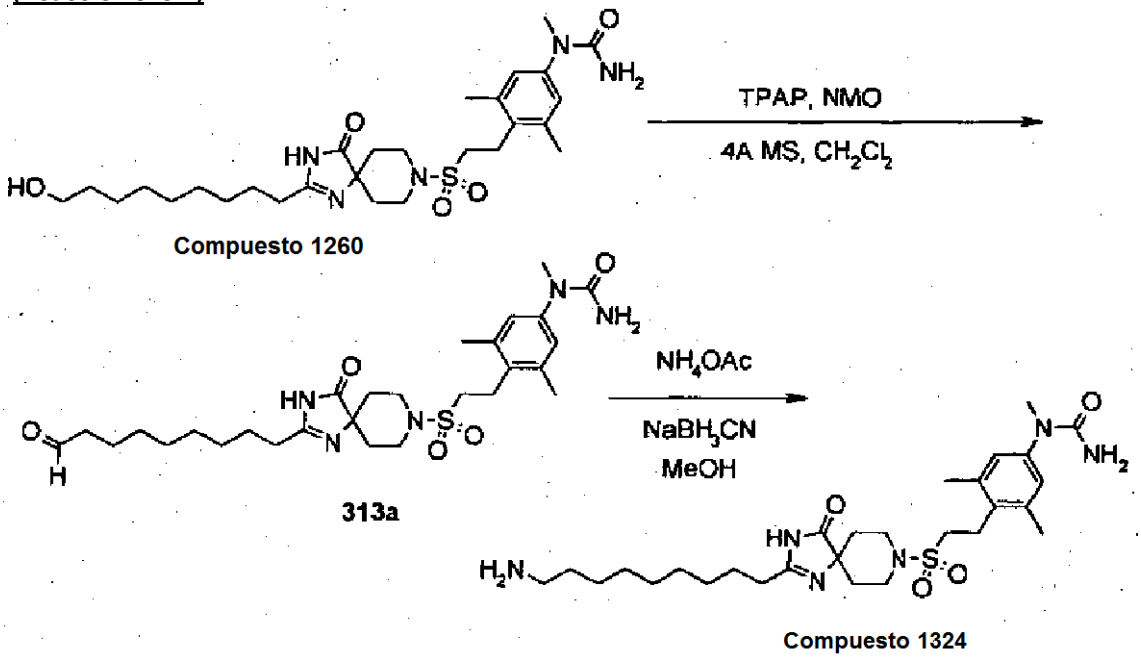


1-(4-{2-[2-(9,9-Difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1323) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 310-1 y la Reacción 191-11 usando el Compuesto 1260 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 584 (M+H)+.

Ejemplo 313

1-(4-{2-[2-(9-Amino-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1324)

(Reacción 313-1)

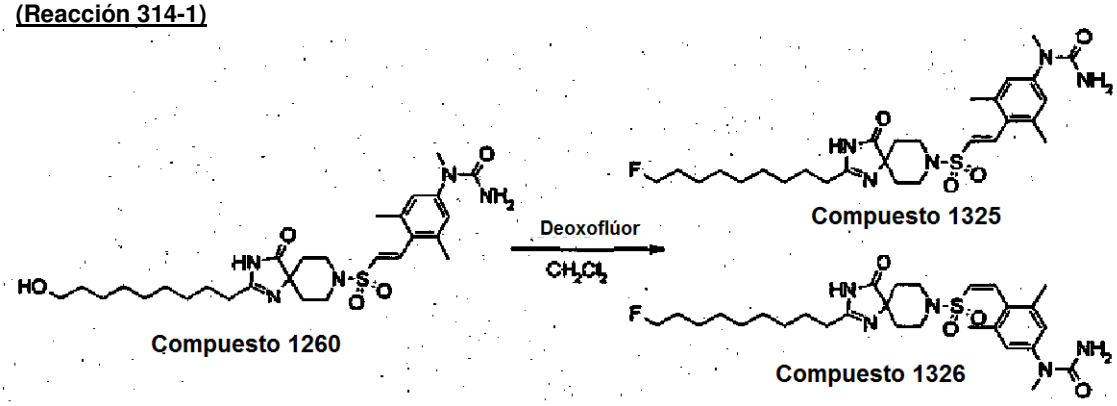


1-(4-{2-[2-(9-Amino-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea (Compuesto 1324) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 310-1 y la Reacción 80-1 (usando $NaBH_3CN$ como agente reductor y metanol como disolvente) usando el Compuesto 1260 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 563 (M+H)+.

Ejemplo 314

1-(4-{(E)-2-[2-(9-Fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea (Compuesto 1325) y 1-(4-{(Z)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1326)

(Reacción 314-1)

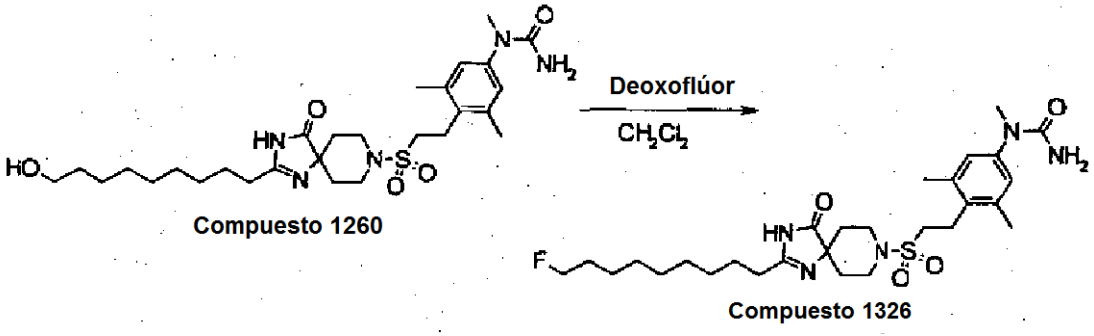


1-(4-{(E)-2-[2-(9-Fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea (Compuesto 1325)
MS (ESI) m/z = 564 (M+H)+
y 1-(4-{(Z)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea (Compuesto 1326)
MS (ESI) m/z = 564 (M+H)+
se obtuvieron según operaciones similares a las de la Reacción 191-11 usando el Compuesto 1260 como material de partida.

Ejemplo 315

1-(4-{2-[2-(9-Fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1327)

(Reacción 315-1)

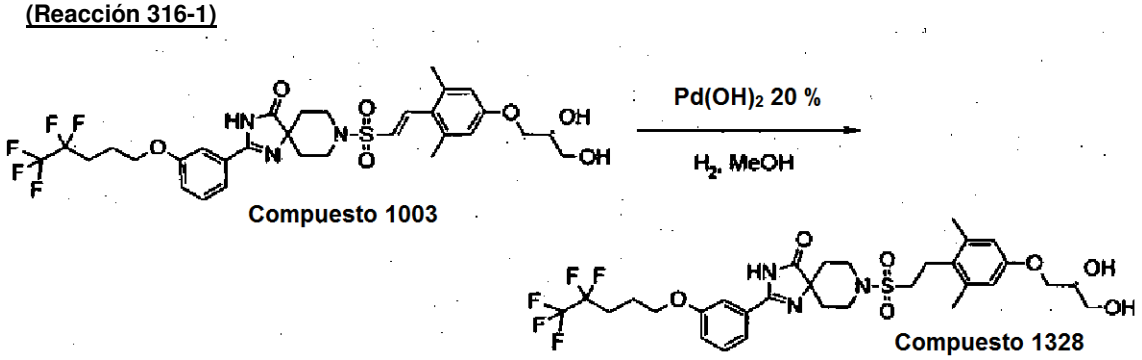


1-(4-{2-[2-(9-Fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1327) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 191-11 usando el Compuesto 1260 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 566 (M+H)+.

Ejemplo 316

8-{2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1328)

(Reacción 316-1)

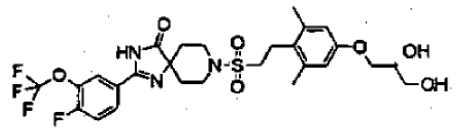
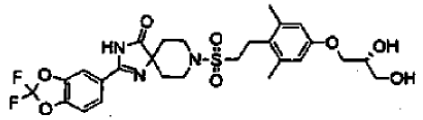
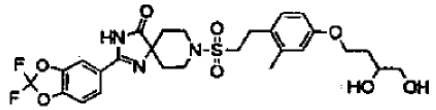
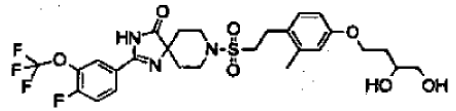
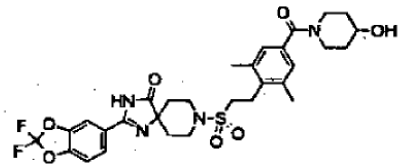
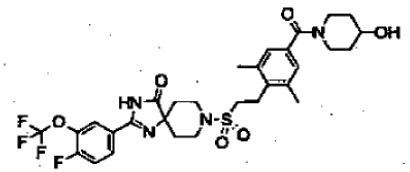
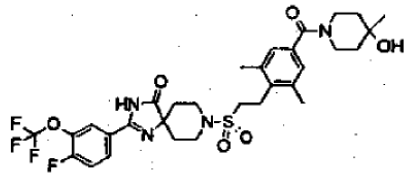


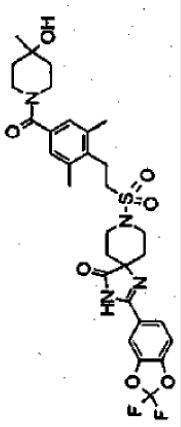
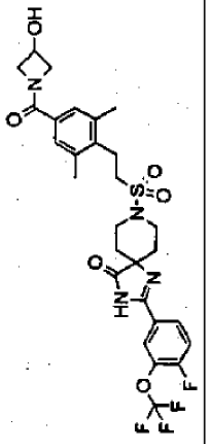
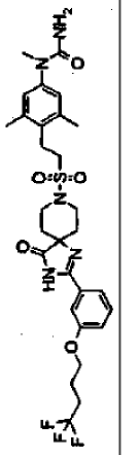
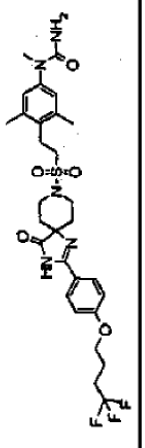
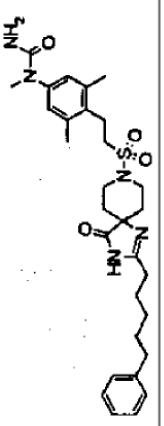
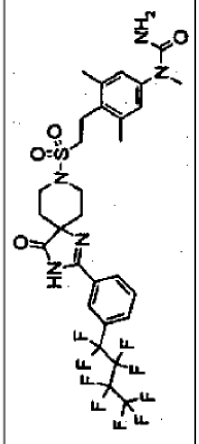
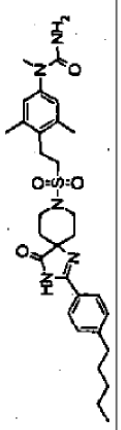
8-{2-[4-((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penty-loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1328) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 122-2 usando el Compuesto 1003 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 692 (M+H)+.

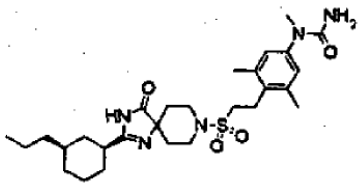
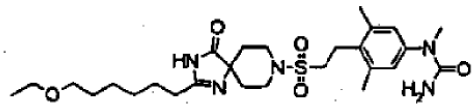
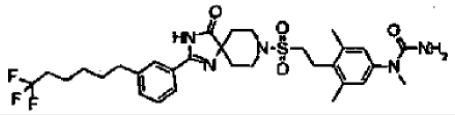
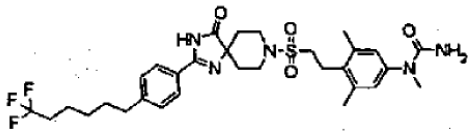
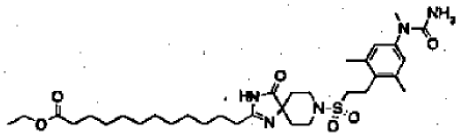
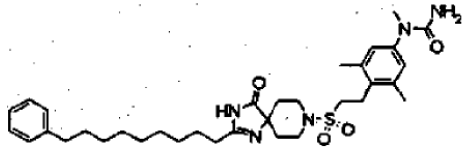
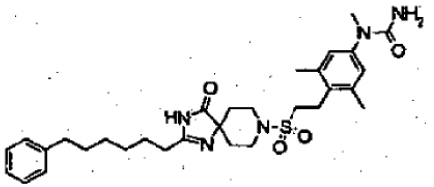
Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la de la Reacción 316-1 usando disolventes (acetonitrilo o metanol o una disolución mixta de acetonitrilo-metanol) y compuestos de partida adecuados.

(Compuestos 1329 al Compuesto 1364)

[Tabla 190]

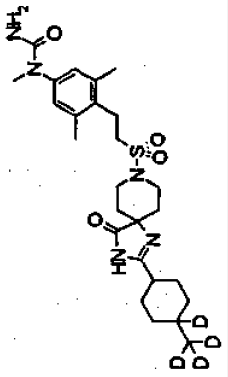
Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1164	1329		LCMS-F-1	0,95	618 (M+H)+
1165	1330		LCMS-F-1	0,93	596 (M+H)+
1167	1331		LCMS-F-1	0,94	596 (M+H)+
1166	1332		LCMS-F-1	0,96	618 (M+H)+
1160	1333		LCMS-F-1	0,93	633 (M+H)+
1159	1334		LCMS-F-1	0,95	655 (M+H)+
1099	1335		LCMS-F-1	1,01	669 (M+H)+

1163	1336		LCMS-F-1	1,00	647 (M+H)+
1102	1337		LCMS-F-1	0,96	627 (M+H)+
1019	1338		LCMS-F-1	0,98	624 (M+H)+
1020	1339		LCMS-F-1	0,97	624 (M+H)+
1133	1340		LCMS-F-1	1,01	568 (M+H)+
1112	1341		LCMS-F-1	1,07	716 (M+H)+
1021	1342		LCMS-F-1	1,06	568 (M+H)+

1108	1343		LCMS-F-1	1,01	546 (M+H)+
1115	1344		LCMS-D-1	1,76	550 (M+H)+
1116	1345		LCMS-D-1	2,82	636 (M+H)+
1117	1346		LCMS-D-1	2,73	636 (M+H)+
1132	1347		LCMS-C-1	3,02	648 (M+H)+
1121	1348		LCMS-C-1	3,17	624 (M+H)+
1120	1349		LCMS-C-1	2,87	582 (M+H)+

1109	1350		LCMS-C-1	2,73	648 (M+H)+
1123	1351		LCMS-D-1	1,77	550 (M+H)+
1124	1352		LCMS-D-1	1,58	550 (M+H)+
1126	1353		LCMS-D-1	2,45	590 (M+H)+
1128	1354		LCMS-D-1	2,98	598 (M+H)+
1127	1355		LCMS-D-1	2,10	580 (M+H)+
1318	1356		LCMS-D-1	1,55	598 (M+H)+
1319	1357		LCMS-D-1	1,52	598 (M+H)+

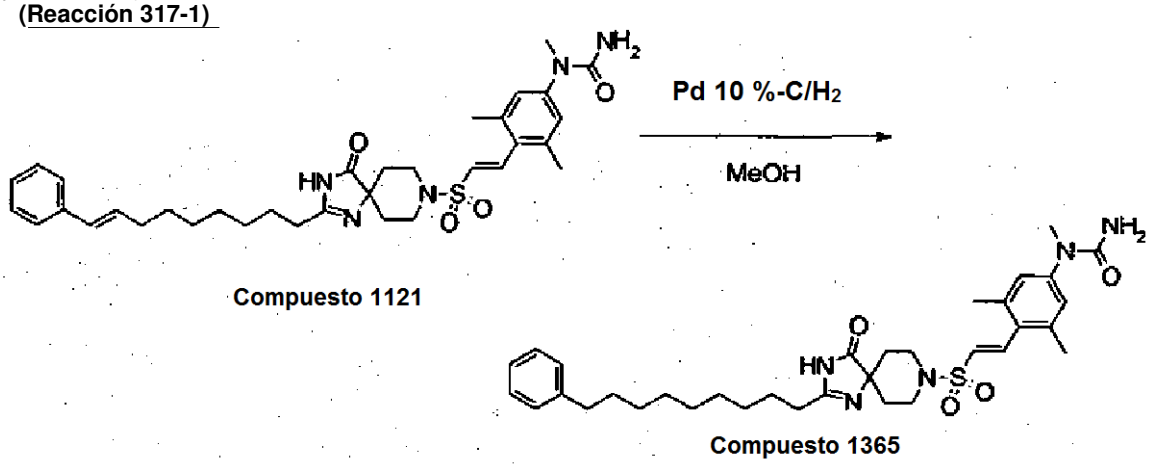
1088	1358		LCMS-D-1	2,40	608 (M+H)+
1089	1359		LCMS-D-1	2,48	608 (M+H)+
1308	1360		LCMS-C-1	2,98	691 (M+H)+
1307	1361		LCMS-C-1	2,68	592 (M+H)+
1171	1362		LCMS-F-1	0,85	592 (M+H)+
1172	1363		LCMS-F-1	0,88	591 (M+H)+

1110	1364		LCMS-F-1	0,93	522 (M+H)+

Ejemplo 317

1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1365)

(Reacción 317-1)

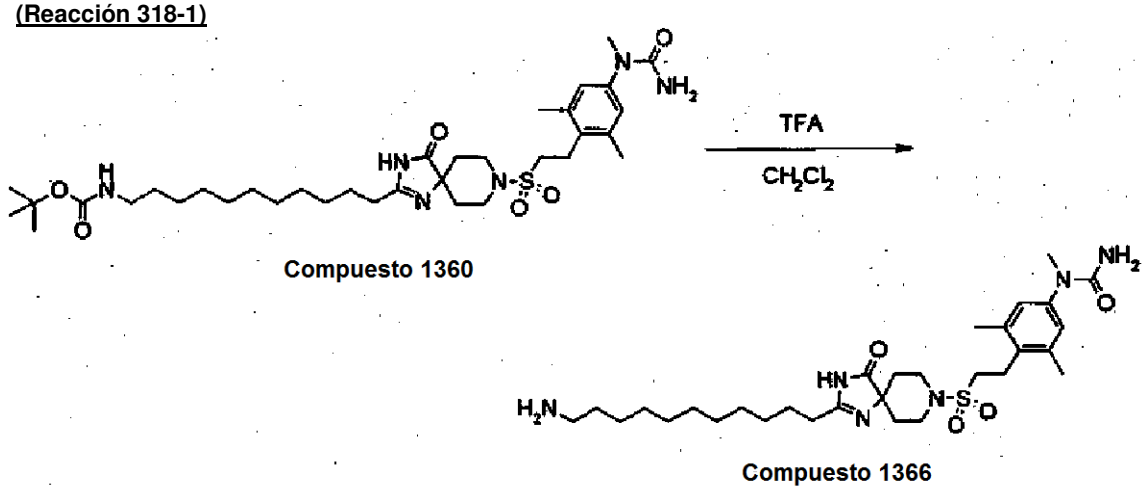


1-(3,5-Dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1365) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 18-2 usando el Compuesto 1121 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 622 (M+H)+.

Ejemplo 318

1-(4-{2-[2-(11-Amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1366)

(Reacción 318-1)

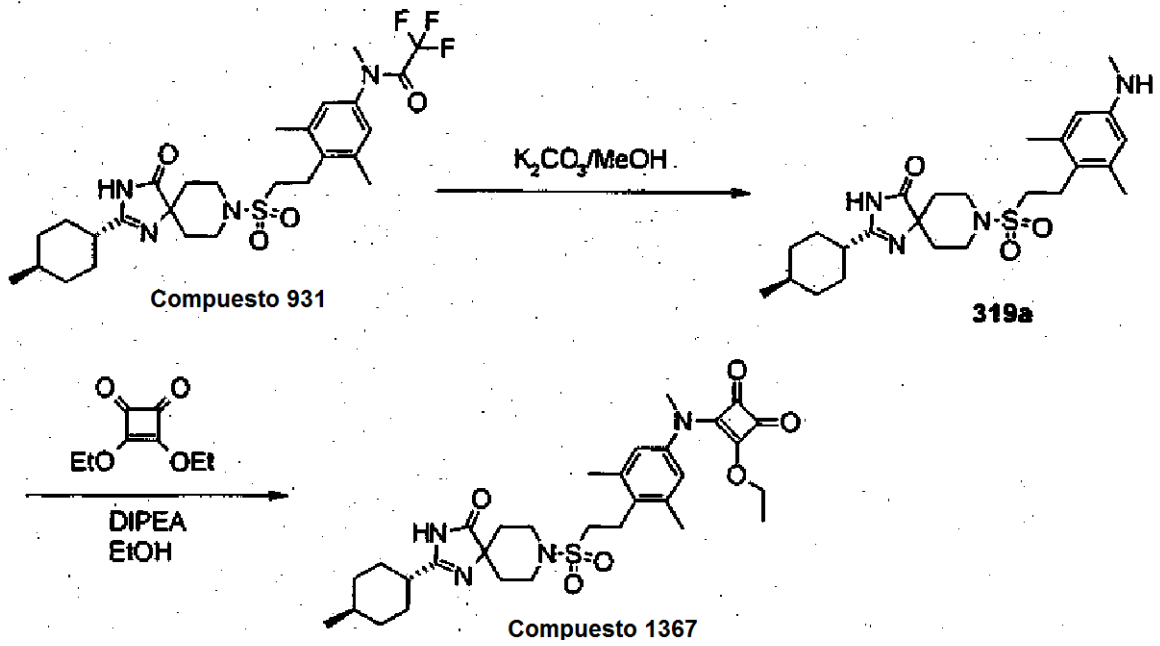


1-(4-{2-[2-(11-Amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1366) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 4-1 usando el Compuesto 1360 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 591 (M+H)+.

Ejemplo 319

3-[(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-dione (Compuesto 1367)

(Reacción 319-1)

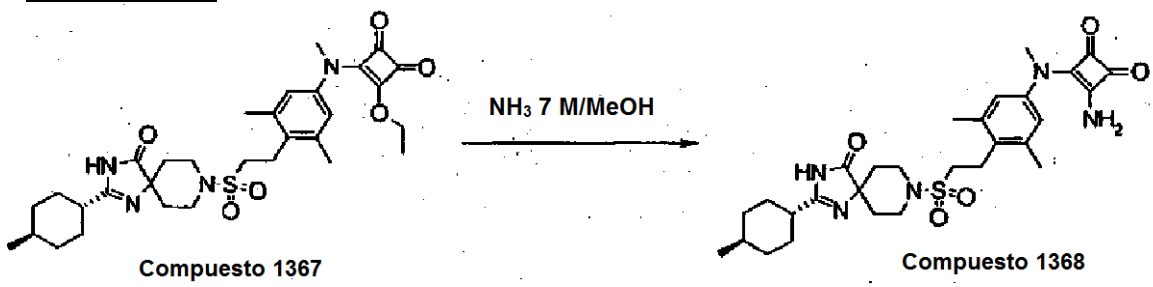


3-[(3,5-Dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Compuesto 1367) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-5 y la Reacción 95-17 (usando etanol como disolvente) usando N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 599 (M+H)+.

Ejemplo 320

3-Amino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Compuesto 1368)

(Reacción 320-1)

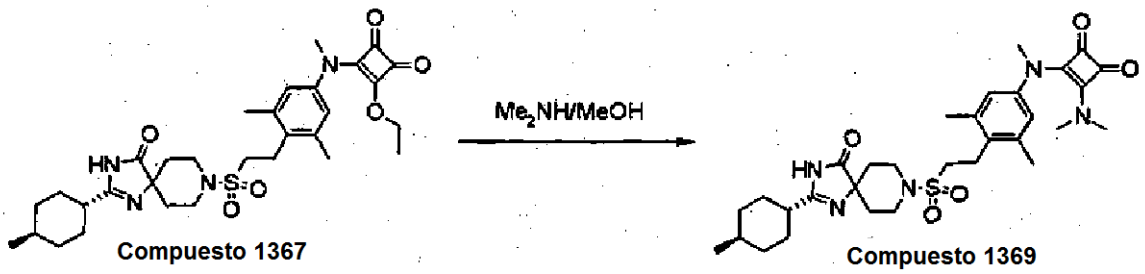


3-Amino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-l,2-dione (Compuesto 1368) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 230-3 usando el Compuesto 1367 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 570 (M+H)+.

Ejemplo 321

3-Dimetilamino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-dione (Compuesto 1369)

(Reacción 321-1)

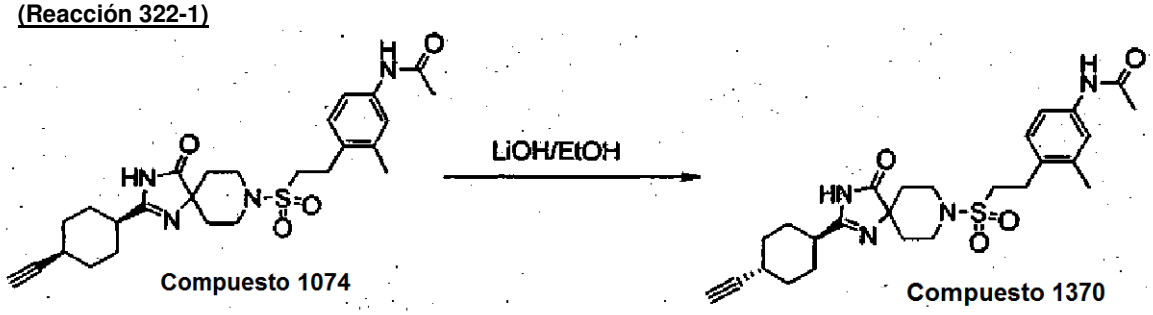


3-Dimetilamino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Compuesto 1369) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 230-3 usando el Compuesto 1367 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 598 (M+H)+.

Ejemplo 322

N-(4-{2-[2-(4-Etinil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida (Compuesto 1370)

(Reacción 322-1)

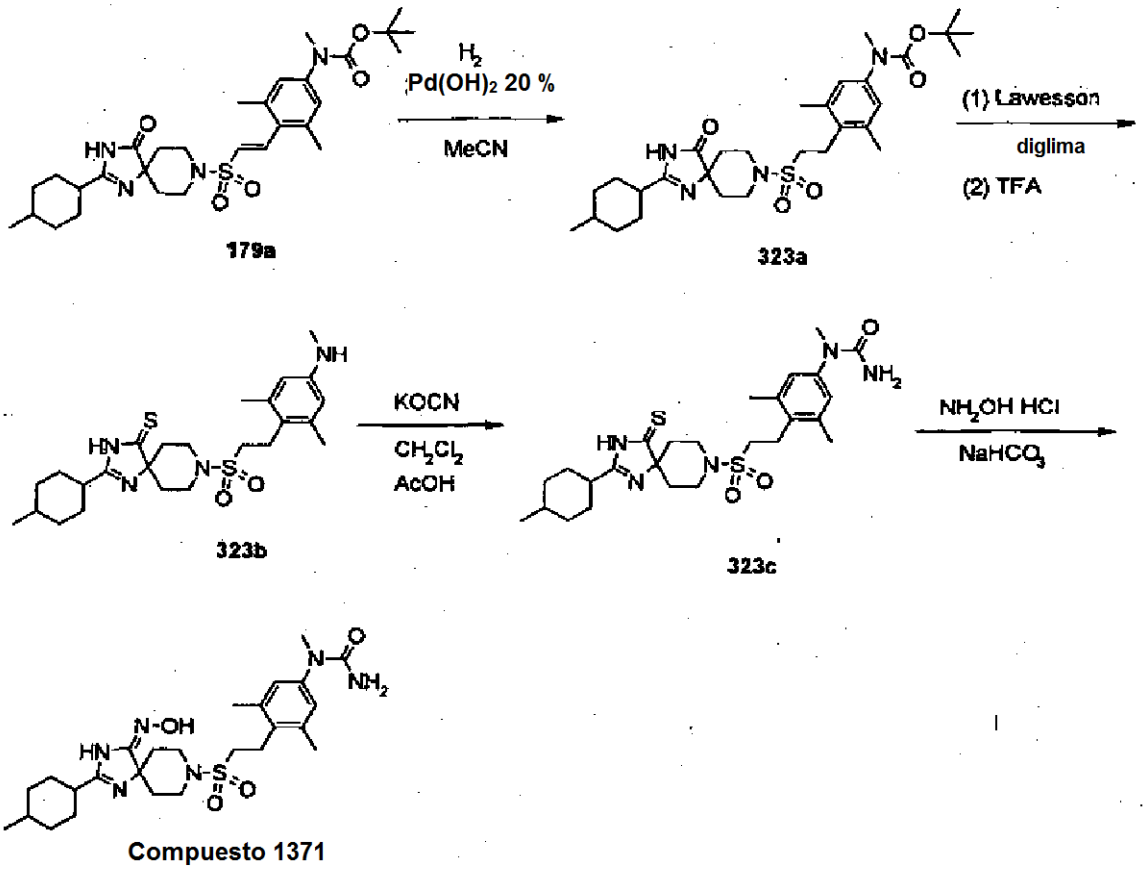


Hidróxido de litio monohidrato (4,3 mg, 0,102 mmol)se añadió a una disolución mezclada de N-(4-{2-[2-(4-etinil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida (17 mg, 0,0341 mmol) en etanol (1,25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 ℃ durante 14 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(4-{2-[2-(4-ethynil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida como un sólido de color blanco (17 mg, 99 %).
MS (ESI) m/z = 499 (M+H)+.

Ejemplo 323

1-(4-{2-[4-[(E)-hidroxiimino]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1371)

(Reacción 323-1)

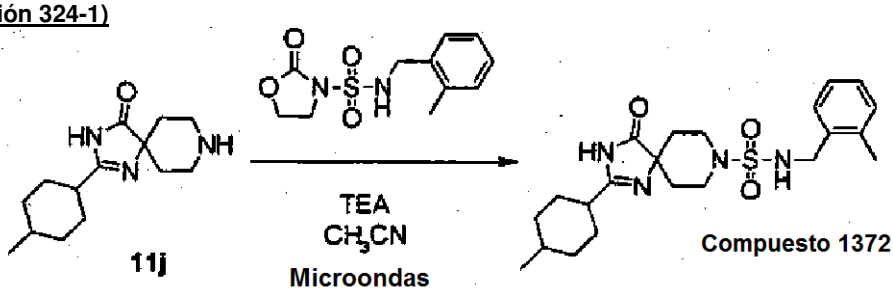


1-(4-{2-[4-[(E)-hidroxiimino]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea (Compuesto 1371) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 184-1, Reacción 88-1, Reacción 89-2 (usando KOCN) y la Reacción 189-9 usando el éster terc-butílico del ácido 3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico material de partida.
MS (ESI) m/z = 533 (M+H)+.

Ejemplo 324

2-metil-bencilamida del ácido 2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfónico (Compuesto 1372)

(Reacción 324-1)

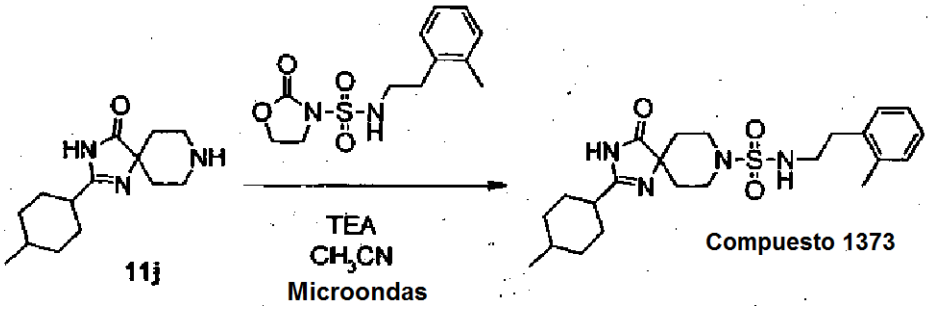


2-metil-bencilamida del ácido 2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfónico, 2-metil-bencilamida (Compuesto 1372) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 24-2 usando 2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 433 (M+H)+.

Ejemplo 325

2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonic (2-o-tolil-etil)-amida (Compuesto 1373)

(Reacción 325-1)

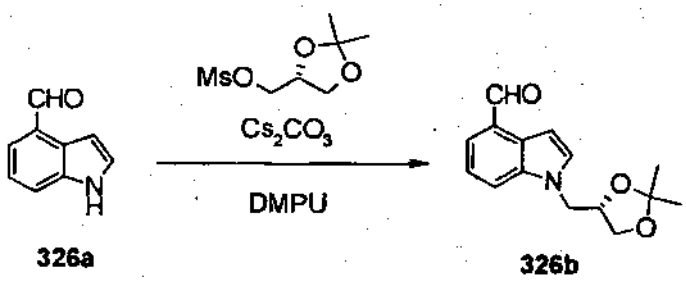


2-(4-Metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonic (2-o-tolil-etil)-amida (Compuesto 1373) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 24-2 usando 2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 448 (M+H)+.

Ejemplo 326

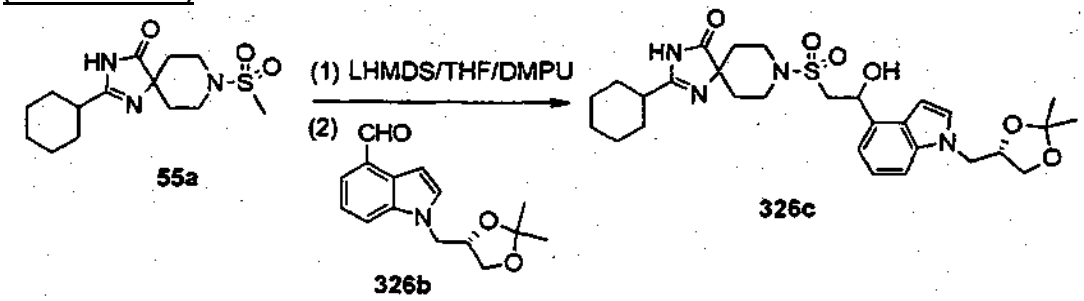
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1374)

(Reacción 326-1)



1H-Indol-4-carbaldehido (1,81 g, 12,5 mmol) y carbonato de cesio (8,15 g, 25,0 mmol) se añadieron a una disolución de (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster del ácido metanosulfónico (3,40 g, 16,1 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (30,8 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 40 horas. Se añadió agua, seguido por extracción con hexano: acetato de etilo (1:4). La capa orgánica se lavó con agua cuatro veces y a continuación se secó con sulfato sódico. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-carbaldehido (2,88 g, 88 %) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
MS (ESI) m/z = 260 (M+H)+.

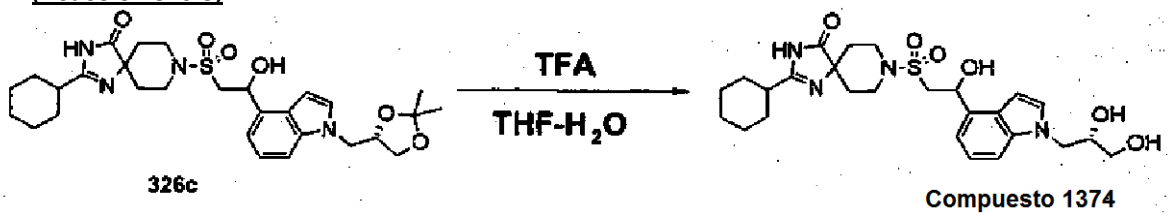
(Reacción 326-2)



Una suspensión de 2-ciclohexil-8-metanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (100 mg, 0,319 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,66 ml) se enfrió a 0 °C. Una disolución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (0,989 ml) se añadió a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar de nuevo a 0 °C, una disolución de

1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-carbaldehido (87 mg, 0,335 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante cinco horas. Se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó con sulfato sódico. Tras concentrar, El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H indol-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (113 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
MS (ESI) m/z = 573 (M+H)+.

(Reacción 326-3)

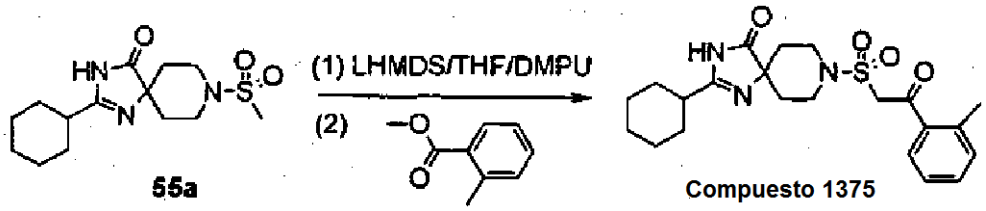


2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1374) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 573, 533 (M+H)+.

Ejemplo 327

2-Ciclohexil-8-(2-oxo-2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1375)

(Reacción 327-1)

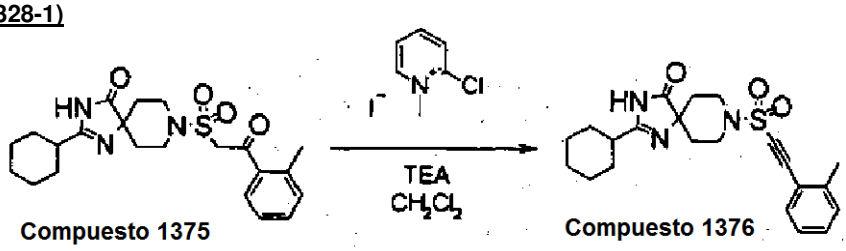


2-Ciclohexil-8-(2-oxo-2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1375) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 326-2 usando 2-ciclohexil-8-metanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 432 (M+H)+.

Ejemplo 328

2-Ciclohexil-8-(2-o-tolil-ethynesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1376)

(Reacción 328-1)



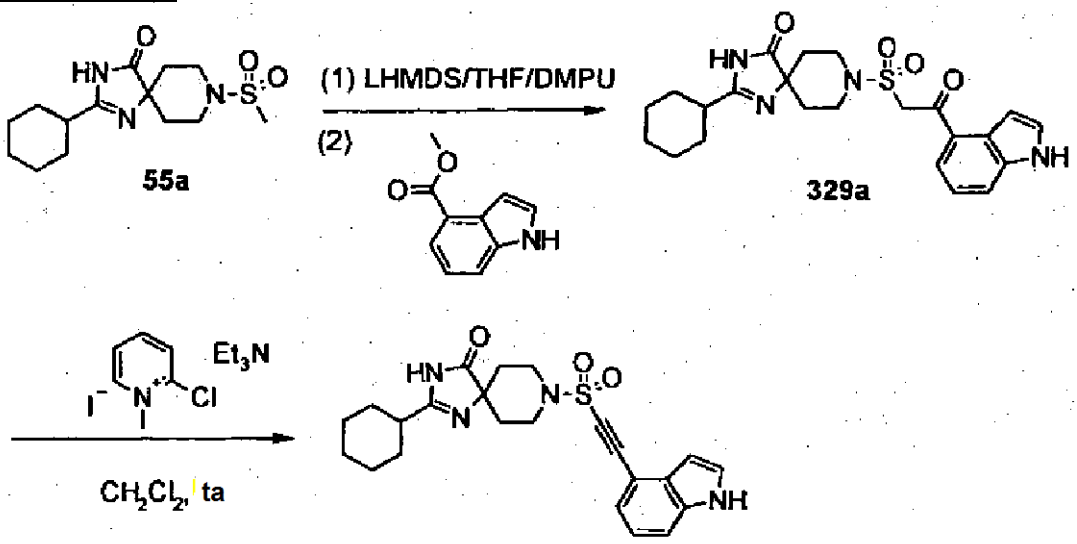
Yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (18 mg, 0,070 mmol) y trietilamina (0,28 µl, 1,98 mmol) se añadieron a una disolución de 2-ciclohexil-8-(2-oxo-2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (20 mg, 0,046 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml). y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (18 mg, 0,070 mmol) y trietilamina (0,28 µl, 1,98 mmol) se añadieron a continuación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y disolución saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar

2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etilenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (15 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,39 (2H, s), 7,60 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,38 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,28-7,16 (2H, m), 3,80-3,75 (2H, m), 3,42-3,36 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,46-2,38 (1H, m), 2,14-2,07 (2H, m), 1,94-1,56 (8H, m), 1,47-1,22 (6H, m);
MS (ESI) m/z = 414 (M+H)+.

Ejemplo 329

2-Ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-ethynesulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1377)

(Reacción 329-1)



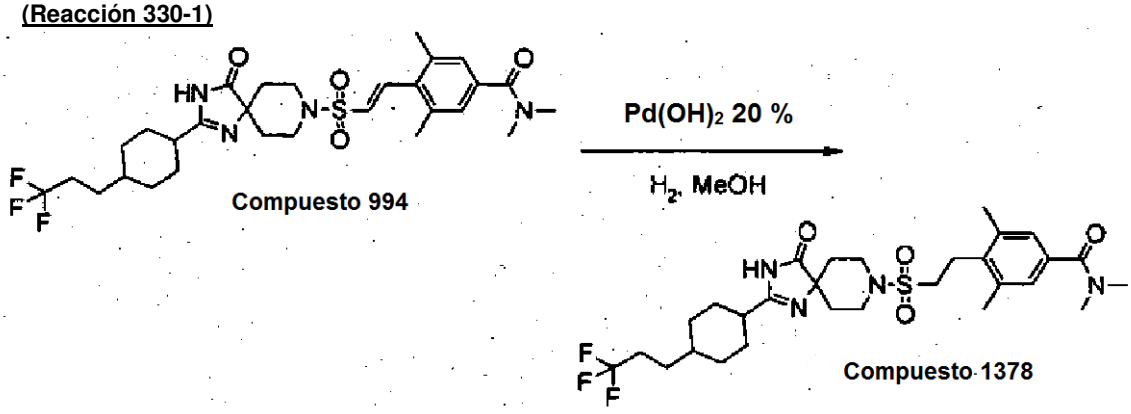
Compuesto 1377

2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-ethynesulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1377) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 326-2 y la Reacción 328-1 usando 2-ciclohexil-8-metanosulfonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.
MS (ESI) m/z = 439 (M+H)+.

Ejemplo 330

3,5,N,N-Tetrametil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida (Compuesto 1378)

(Reacción 330-1)

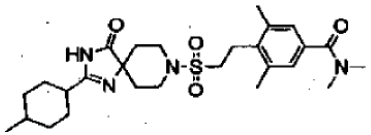
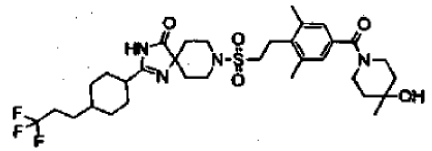
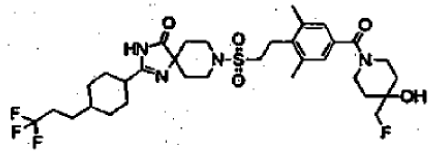
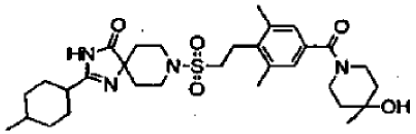
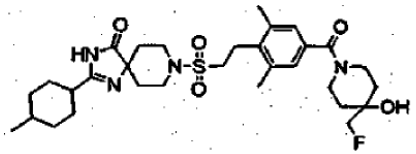
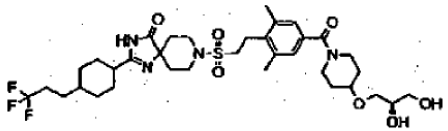
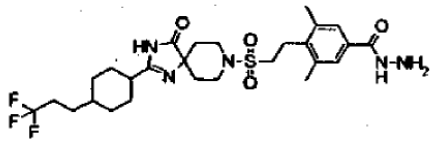


3,5,N,N-Tetrametil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida (Compuesto 1378) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 122-2 usando el Compuesto 994 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 599 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se obtuvieron de una forma similar a la de la Reacción 330-1 usando disolventes (acetonitrilo o metanol o una disolución mixta de acetonitrilo-metanol) y compuestos de partida adecuados.

(Compuestos 1379 al Compuesto 1391)

[Tabla 191]

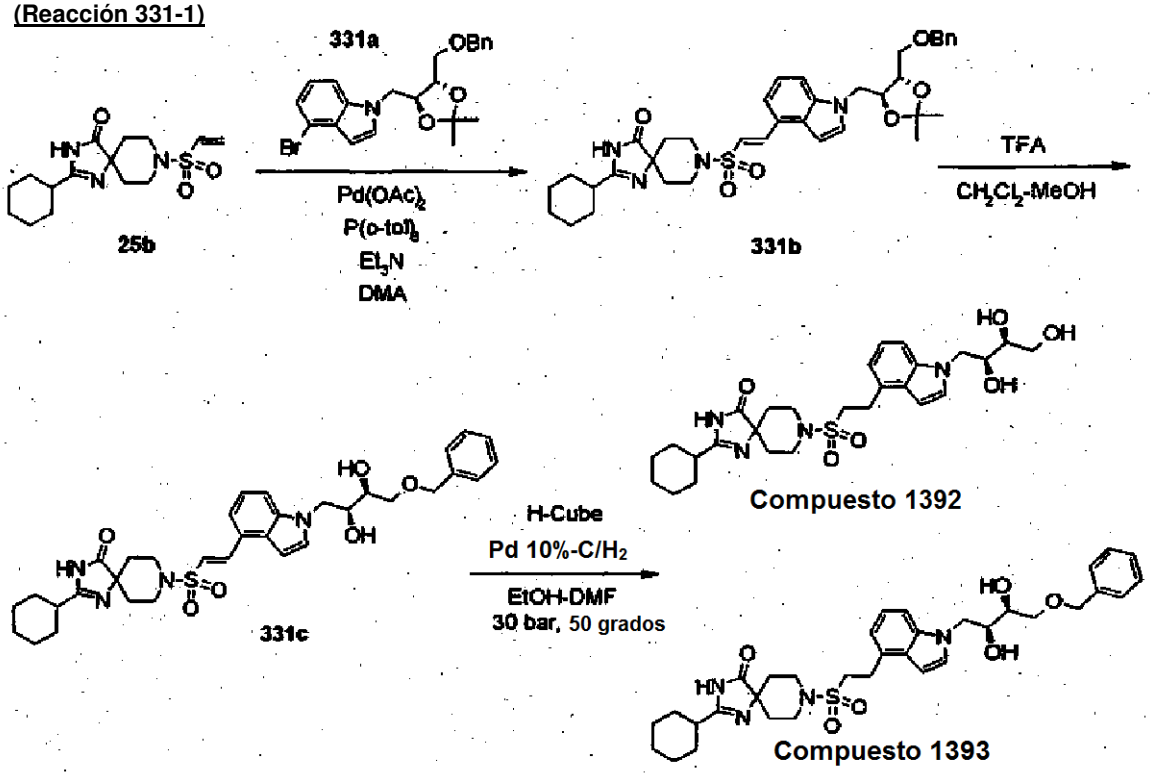
Compuesto de partida	Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1003	1379		LCMS-D-1	1,91	517 (M+H)+
989	1380		LCMS-D-1	2,31	669 (M+H)+
990	1381		LCMS-D-1	2,26	687 (M+H)+
999	1382		LCMS-C-1	2,62	585 (M-H)-
1000	1383		LCMS-D-1	2,88	605 (M+H)+
993	1384		LCMS-D-1	2,17	729 (M+H)+
996	1385		LCMS-D-1	1,87	586 (M+H)+

997	1386		LCMS-D-1	2,00	626 (M+H)+
987	1387		LCMS-F-1	0,94	517 (M+H)+
988	1388		LCMS-F-1	0,90	519 (M+H)+
1300	1389		LCMS-D-1	2,37	614 (M+H)+
1301	1390		LCMS-D-1	1,95	532 (M+H)+
1312	1391		LCMS-F-1	0,98	587 (M+H)+

Ejemplo 331

2-ciclohexil-8-{2-[1-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1392) y 8-{2-[1-((2S,3S)-4-benciloxi-2,3-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1393)

(Reacción 331-1)

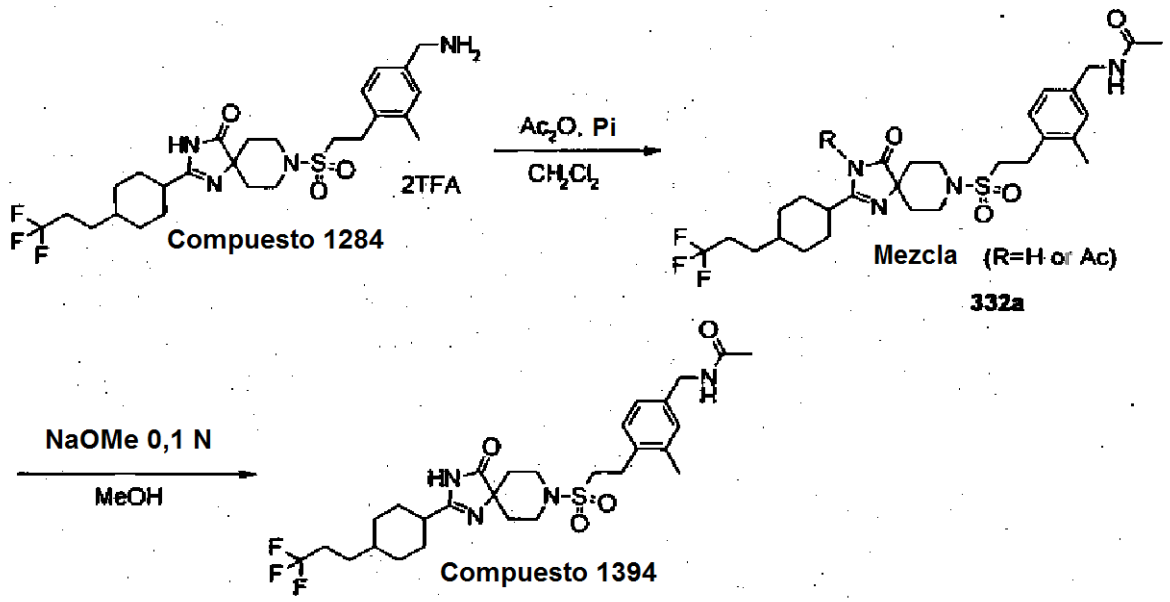


2-ciclohexil-8-{2-[1-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1392)
MS (ESI) m/z = 547 (M+H)+
y
8-{2-[1-((2S,3S)-4-benciloxi-2,3-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (Compuesto 1393)
MS (ESI) m/z = 637 (M+H)+
se obtuvieron según operaciones similares a las de la Reacción 26-1, la Reacción 4-1 y la Reacción 42-2 usando 2-ciclohexil-8-etenosul-fonil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como material de partida.

Ejemplo 332

N-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-acetamida (Compuesto 1394)

(Reacción 332-1)

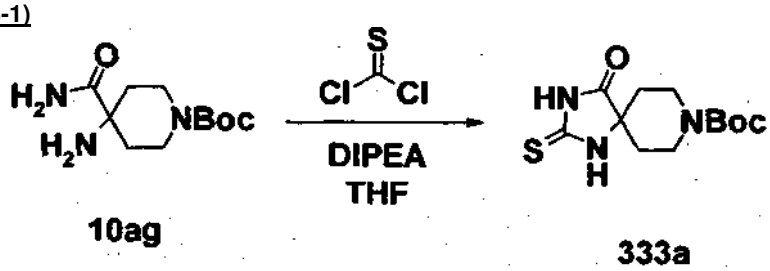


N-[3-Metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-acetamida (Compuesto 1394) se obtuvo mediante operaciones similares a los de la Reacción 12-2 y la Reacción 14-1 (usando NaOMe as a base) usando el Compuesto 1284 como material de partida.
MS (ESI) m/z = 585 (M+H)+.

Ejemplo 333

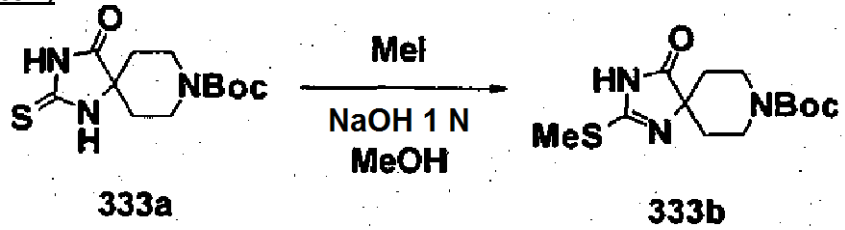
3,N,N-Trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida (Compuesto 1395)

(Reacción 333-1)



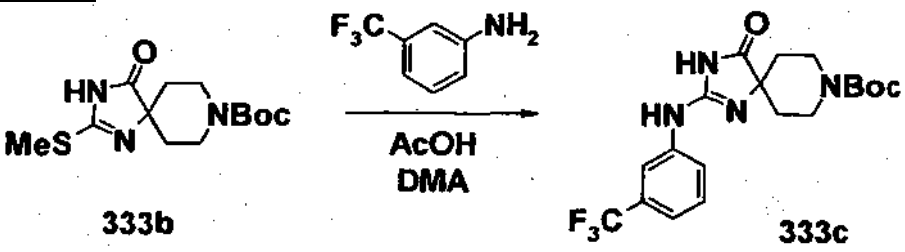
N,N-Diisopropiletilamina (1,67 ml, 9,84 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-carboxílico (1,0 g, 4,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 ℃, y tiofosgeno (0,376 ml, 4,9 mmol) se añadió también gota a gota lentamente. La disolución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 4-oxo-2-thioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (944 mg, 81 %).
MS (ESI) m/z = 284 (M-H)-.

(Reacción 333-2)



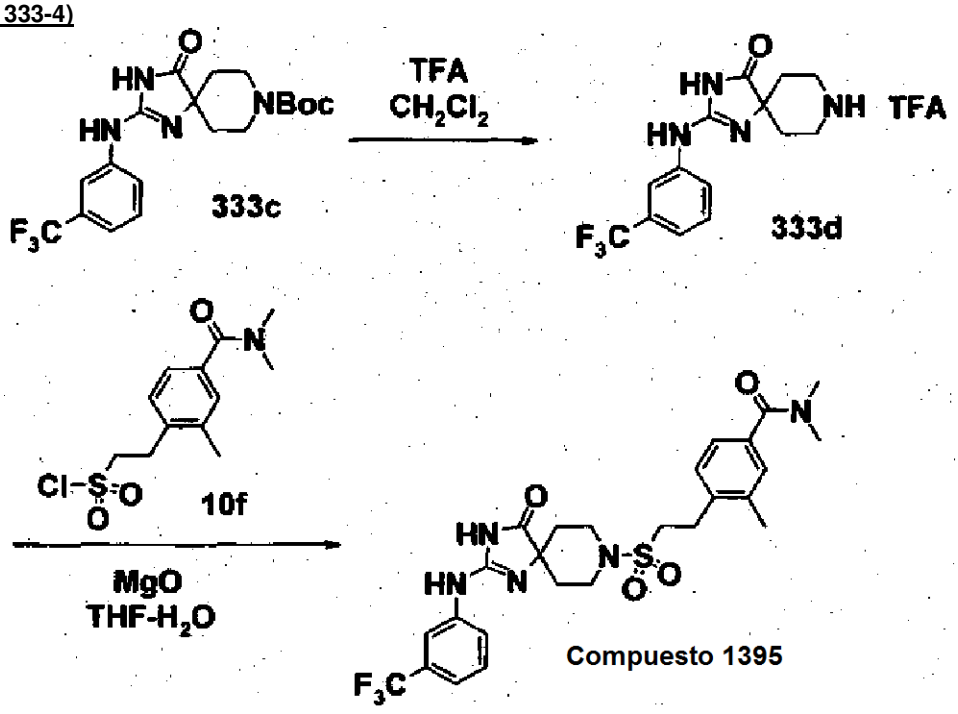
Yodometano (0,329 ml, 5,28 mmol) y una disolución acuosa de NaOH 1 N (3,3 ml, 3,3 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-2-thioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (944 mg, 3,3 mmol) en metanol (33 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (762 mg, 77 %).
MS (ESI) m/z = 322 (M+Na)+.

(Reacción 333-3)



Ácido acético (0,275 ml, 4,8 mmol) se añadió a una disolución de éster terc-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (72 mg, 0,24 mmol) y m-trifluorometilanilina (0,150 ml, 1,2 mmol) en DMA (1,0 ml), y la mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (11,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con disolución saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (50 mg, 51 %).
MS (ESI) m/z = 313 (M-(Boc+H)+H)+.

(Reacción 333-4)

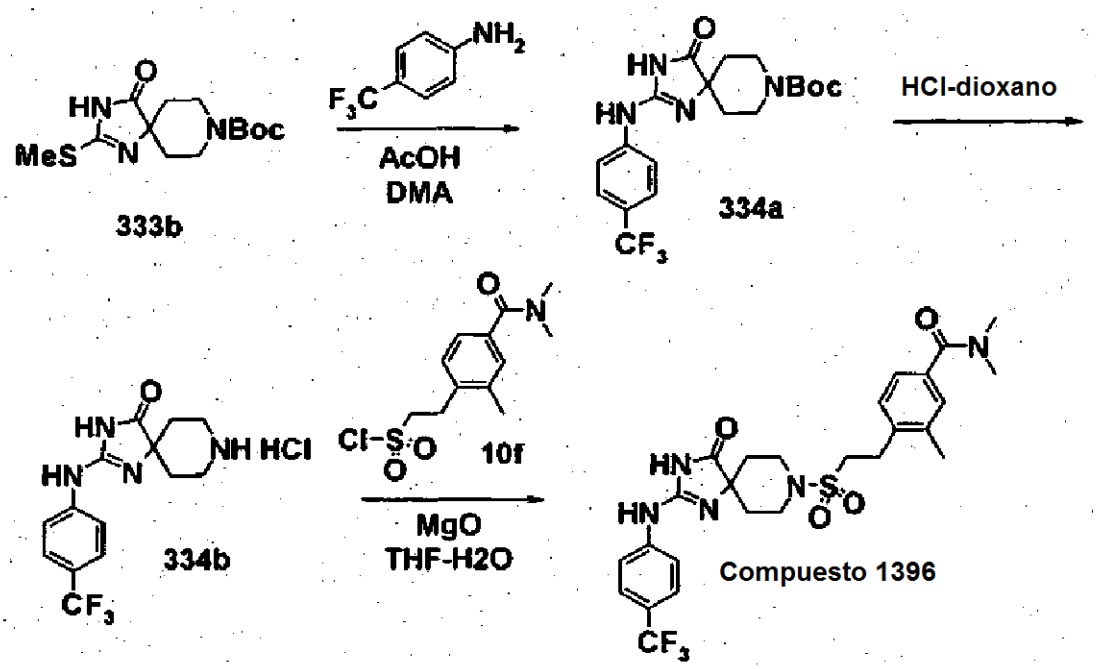


3,N,N-Trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 y la Reacción 190-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 566 (M+H)+.

Ejemplo 334

3,N,N-Trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida (Compuesto 1396)

(Reacción 334-1)

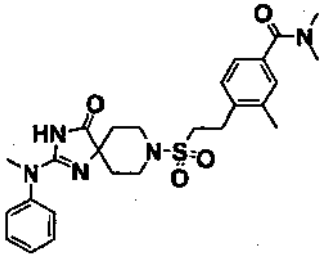


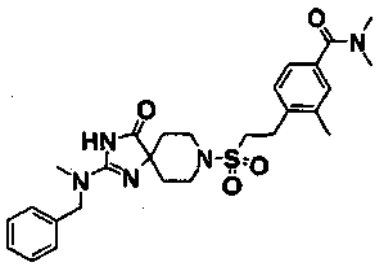
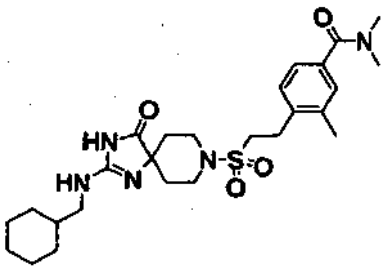
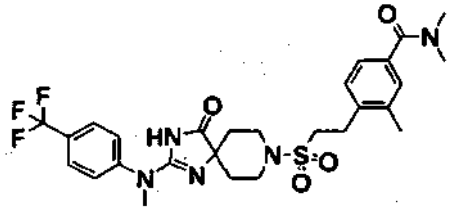
3,N,N-Trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 333-3, Reacción 5-3 y Reacción 190-1 usando reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 566 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 334-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuestos 1397 al Compuesto 1400)

[Tabla 192]

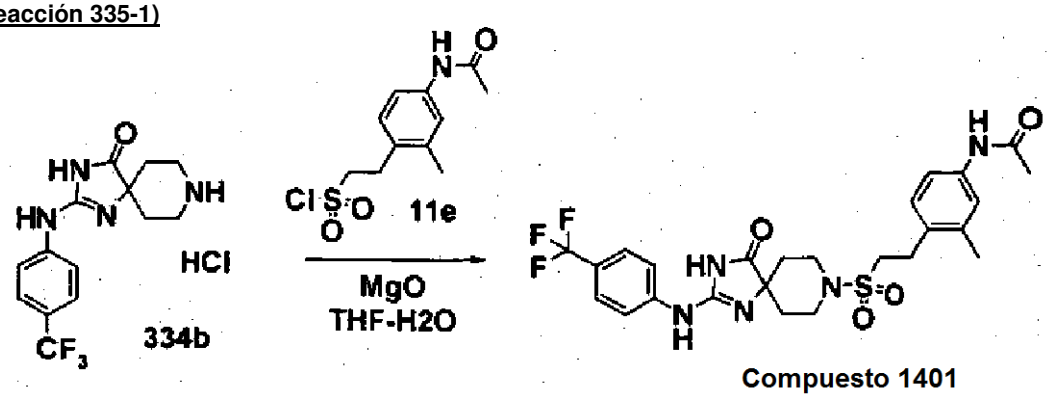
Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1397		LCMS-C-1	2,08	510 (M-H)-

1398		LCMS-C-1	2,20	524 (M-H)-
1399		LCMS-C-1	2,17	518(M+H)+
1400		LCMS-B-1	1,83	580 (M+H)+

Ejemplo 335

N-(3-Metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida (Compuesto 1401)

(Reacción 335-1)

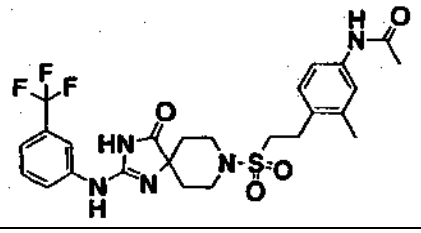


N-(3-Metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 190-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
MS (ESI) m/z = 552 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 335-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.

(Compuesto 1402)

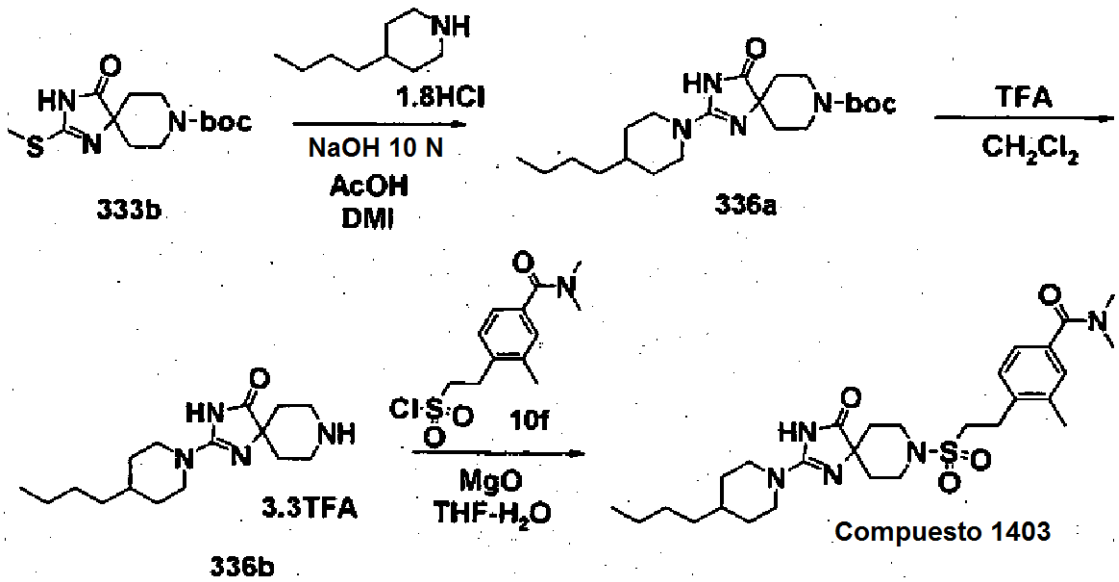
[Tabla 193]

Compuesto diana	Estructura	Condiciones de LCMS	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1402		LCMS-B-1	1,85	552(M+H)+

Ejemplo 336

4-{2-[2-(4-Butil-piperidin-1-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida (Compuesto 1403)

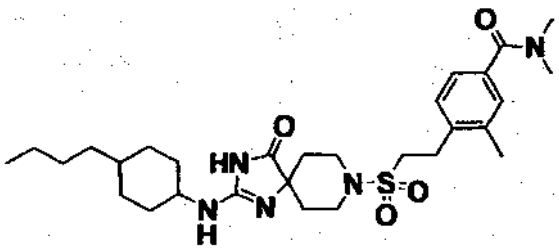
(Reacción 336-1)



Ácido acético (0,115 ml, 1,336 mmol) y éster terc-butílico del ácido 2-metilsulfanil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (20 mg, 0,0668 mmol) se añadieron a una disolución de clorhidrato de 4-butil-piperidina (41 mg, 0,200 mmol) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 10 N (0,036 ml, 0,360 mmol) en DMI (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener una mezcla de éster terc-butílico del ácido 2-(4-butil-piperidin-1-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (22,3 mg). 4-{2-[2-(4-Butil-piperidin-1-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida (23,0 mg, 63 % en tres etapas) se sintetizó según operaciones similares a las de la Reacción 4-1 y la Reacción 190-1 usando esta mezcla como material de partida.
MS (ESI) m/z = 546 (M+H)+.

Los compuestos de ejemplo mostrados a continuación se sintetizaron con operaciones similares a las de la Reacción 336-1 usando los reactivos y materiales de partida adecuados.
(Compuesto 1404)

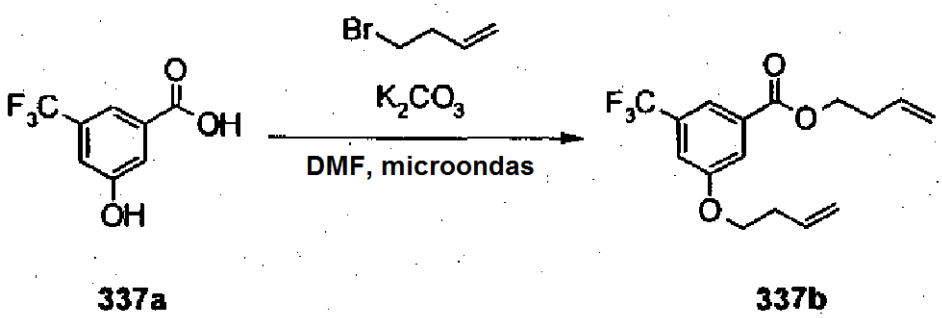
[Tabla 194]

Compuesto diana	Estructura	Condición CLEM	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)
1404		LCMS-B-1	2,24	560(M+H)+

Ejemplo 337

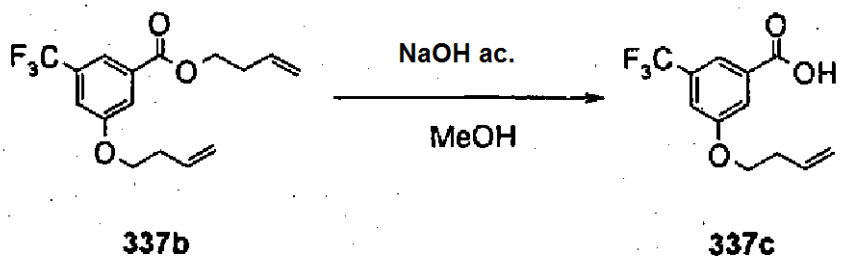
4-{2-[2-(3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-pent-4-enil-benzamida (Compuesto 1405)

(Reacción 337-1)



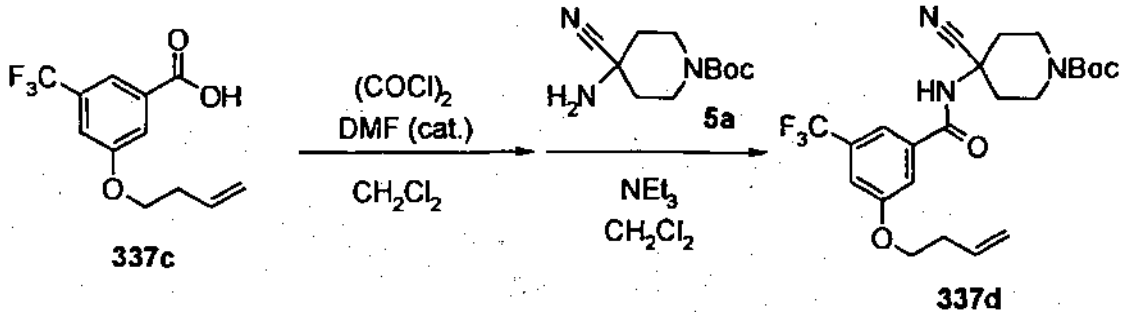
ácido 3-hidroxi-5-trifluorometil-benzoico (2,17 g, 10,6 mmol), carbonato potásico (8,73 g, 63,2 mmol) y 4-bromo-1-buteno (4,34 ml, 43,7 mmol) se disolvieron en DMF (21 ml), y esta mezcla se irradió en un aparato de microondas (100 °C, 60 min). La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-5-trifluorometilbenzoico (2,64 g, 80 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,31 (1H, s), 5,95-5,81 (2H, m), 5,22-5,11 (4H, m), 4,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,60-2,51 (4H, m).

(Reacción 337-2)



El but-3-enil éster del ácido 3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-benzoico (2,64 g, 8,39 mmol) se disolvió en metanol. Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (5,1 ml, 25,2 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante dos horas. La disolución de reacción se enfrió, se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (20 ml, 40 mmol) y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el ácido 3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-benzoico (2,13 g, 98 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,38 (1H, s), 5,96-5,86 (1H, m), 5,23-5,14 (2H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,59 (2H, c, J = 6,5 Hz).

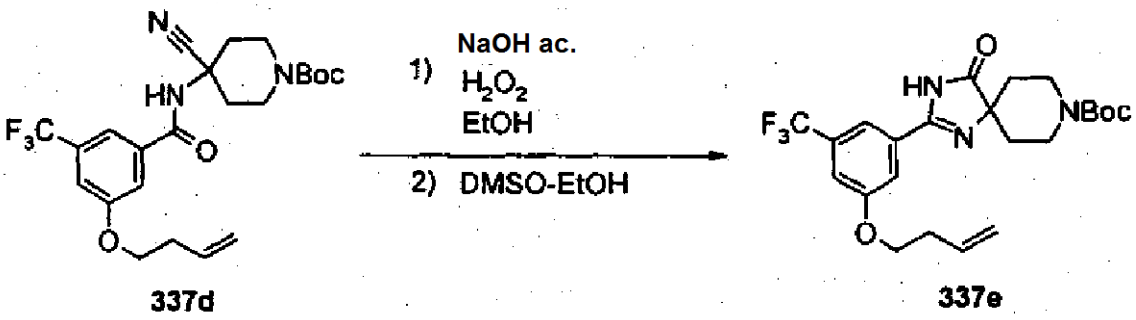
(Reacción 337-3)



DMF (una gota) se añadió a una disolución de ácido 3-but-3-eniloxii-5-trifluorometil-benzoico (1,73 g, 6,65 mmol) en cloruro de metileno (6,8 ml), Dicloruro de oxalilo (0,566 ml, 6,60 mmol) se añadió a continuación gota a gota con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas.

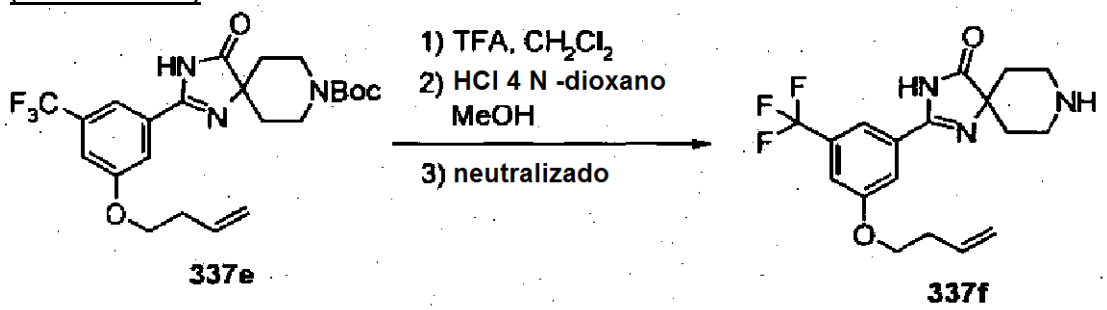
La disolución de reacción obtenida anteriormente se añadió gota a gota a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (1,49 g, 6,65 mmol) y trietilamina (1,85 ml, 13,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) con enfriamiento de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de reacción se enfrió y a continuación se añadieron secuencialmente agua y ácido clorhídrico 2 N, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico como un producto en bruto (3,0 g). Este compuesto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.
MS (ESI) m/z = 368 (M-Boc+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,32 min (condición de análisis LCMS-A-1).

(Reacción 337-4).



El éster terc-butílico del ácido 4-(3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-carboxílico (3,0 g) se disolvió en etanol, y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (6,9 ml, 34,5 mmol) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (3 m) se añadieron a continuación. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se añadió DMSO (19 ml) a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a 50 °C durante cuatro horas. La disolución de reacción se enfrió, y a continuación se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y disolución saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (2,39 g, 67 % en dos etapas).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,10 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,32 (1H, s), 5,96-5,86 (1H, m), 5,24-5,15 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,01 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,60 (2H, c, J = 6,7 Hz), 1,96-1,89 (2H, m), 1,65-1,55 (2H, m), 1,50 (9H, s);
MS (ESI) m/z = 368 (M-Boc+H)+, 412 (M-tBu+H)+.

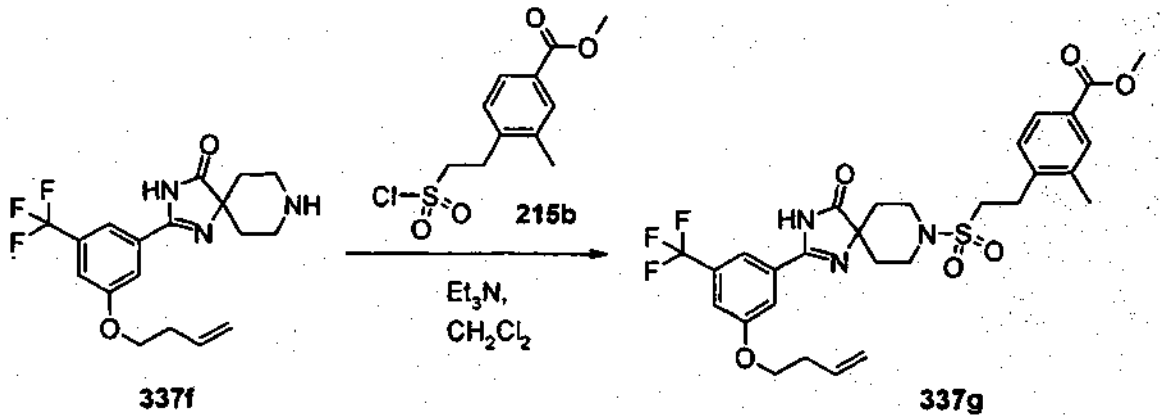
(Reacción 337-5)



Se añadió ácido trifluoroacético (27 ml) a una disolución de 2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico (2,39 g, 5,12 mmol) en cloruro de metileno (54 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida con destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo resultante (trifluoroacetato) se disolvió a continuación en metanol (50 ml). Se añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (16 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una disolución mezclada de acetato de etilo (100 ml)-etanol (5 ml), seguido por lavado con una disolución acuosa de K_3PO_4 1 N. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar 2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (1,92 g). Este compuesto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,73 (2H, s), 7,63 (1H, s), 7,29 (1H, s), 5,97-5,87 (1H, m), 5,21 (2H, d, J = 17,1 Hz); 5,15 (2H, d, J = 10,3 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,25-3,10 (4H, m), 2,60 (2H, c, J = 6,7 Hz), 1,95-1,85 (2H, m), 1,60-1,57 (2H, m); MS(ESI) m/z = 368 (M+H)+.

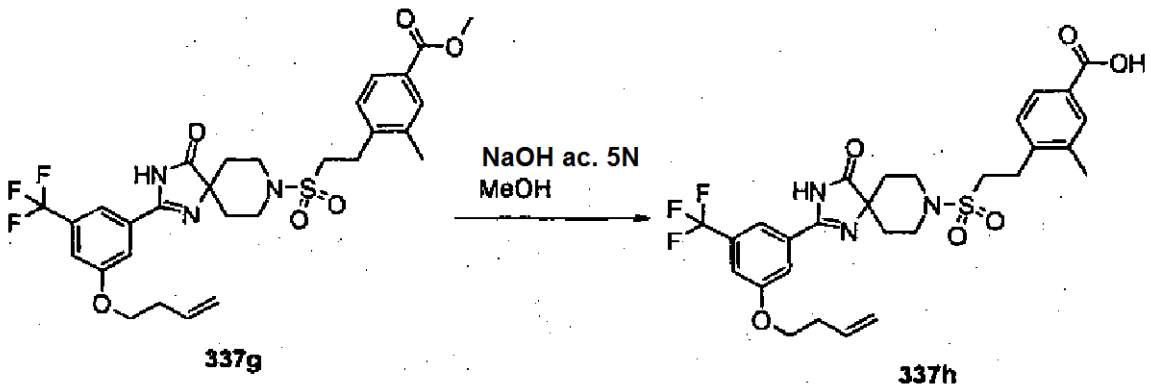
(Reacción 337-6)



Trietilamina (1,27 ml, 9,11 mmol) y éster metílico del ácido 4-(2-clorosulfonil-etil)-3-metil-benzoico (1,01 g, 3,65 mmol) se añadieron a una disolución de 2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (1,40 g, 3,83 mmol) en cloruro de metileno (35 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y a continuación se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el éster metílico del ácido 4-12-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (2,10 g). Este compuesto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

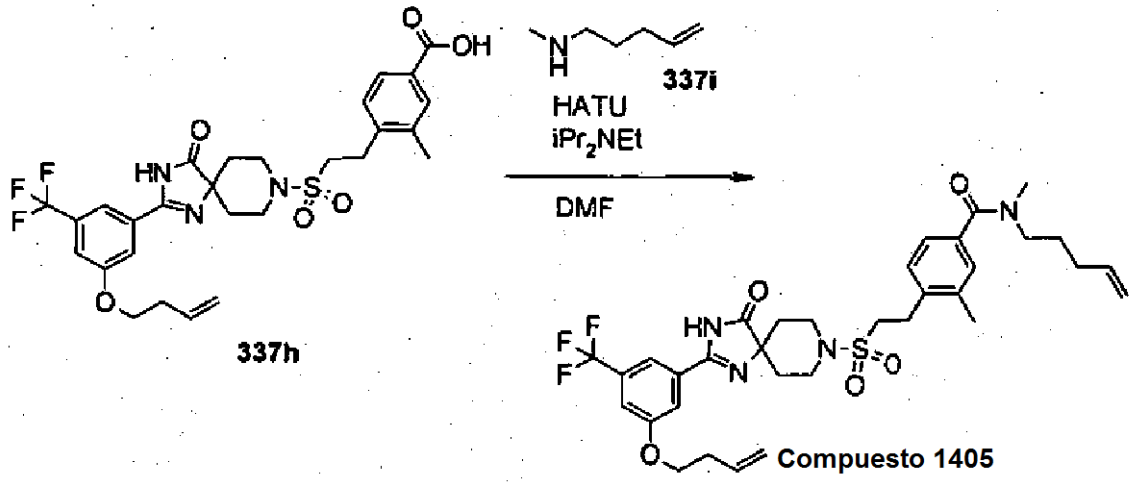
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (1H, s), 7,85-7,84 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,26-7,25 (1H, m), 5,96-5,85 (1H, m), 5,22-5,17 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, td, J = 8,2, 3,9 Hz), 3,54-3,49 (2H, m), 3,25-3,15 (4H, m), 2,60 (1H, c, J = 6,7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,13-2,06 (2H, m), 1,77-1,73 (2H, m); MS (ESI) m/z = 608 (M+H)+.

(Reacción 337-7)



Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (6,6 ml, 33 mmol) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (2,10 g) en metanol (22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de reacción se enfrió y a continuación se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (25 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (1,78 g).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,74 (3H, m), 7,41-7,32 (3H, m), 5,99-5,89 (1H, m), 5,19 (1H, dd, J = 17,3, 1,7 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 10,3, 2,0 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,84-3,76 (2H, m), 3,56-3,46 (2H, m), 3,41-3,17 (4H, m), 2,58 (2H, c, J = 6,7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,07-1,97 (2H, m), 1,78-1,69 (2H, m);
MS (ESI) m/z = 594 (M+H)+.

(Reacción 337-8)

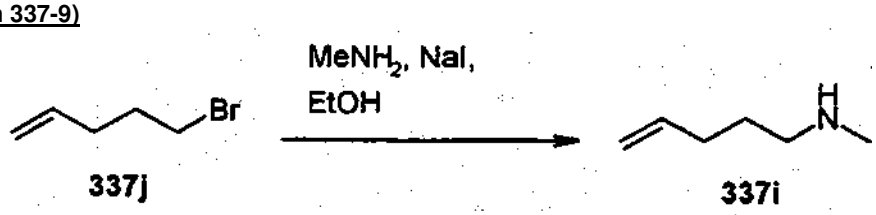


HATU (194 mg, 0,510 mmol), N,N-diisopropiletilamina (143 µl) y metil-pent-4-enil-amina (80 mg) se añadieron a una disolución de ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (200 mg, 0,337 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-pent-4-enil-benzamida (192 mg, 84 %).
MS (ESI) m/z = 675 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,13 min (condición de análisis LCMS-A-1).

La metil-pent-4-enil-amina utilizada en la anterior Reacción 337-8 se sintetizó con el siguiente método (Ange-wandte

Chemie, International Edition (2004), 43(41), 5542-5546).

(Reacción 337-9)



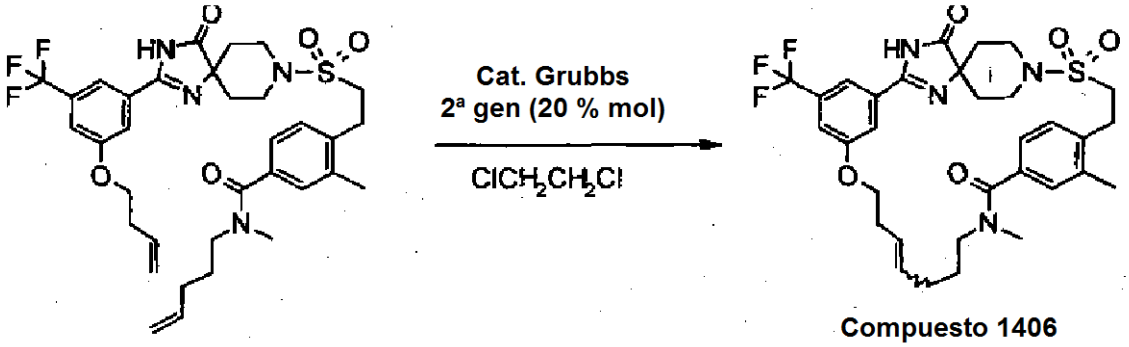
337j 337i

Una disolución de metilamina al 40 % en metanol (2,74 ml, 26,8 mmol) y NaI (20 mg, 0,134 mmol) se añadieron a una disolución de 5-bromo-1-buteno (318 µl, 2,68 mmol) en etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche en un tubo precintado. La disolución de reacción se enfrió y a continuación se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,4 ml), La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con metil terc-butil éter y se basificó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N con enfriamiento de hielo, seguido de extracción con terc-butil metil éter (x3). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a continuación a presión reducida para dar metil-pent-4-enil-amina (80 mg, 30 % como un objeto).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,88-5,77 (1H, m), 5,05-4,99 (1H, m), 4,98-4,93 (1H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 2,12-2,03 (2H, m), 1,62-1,49 (2H, m).

Ejemplo 338

Compuesto 1406

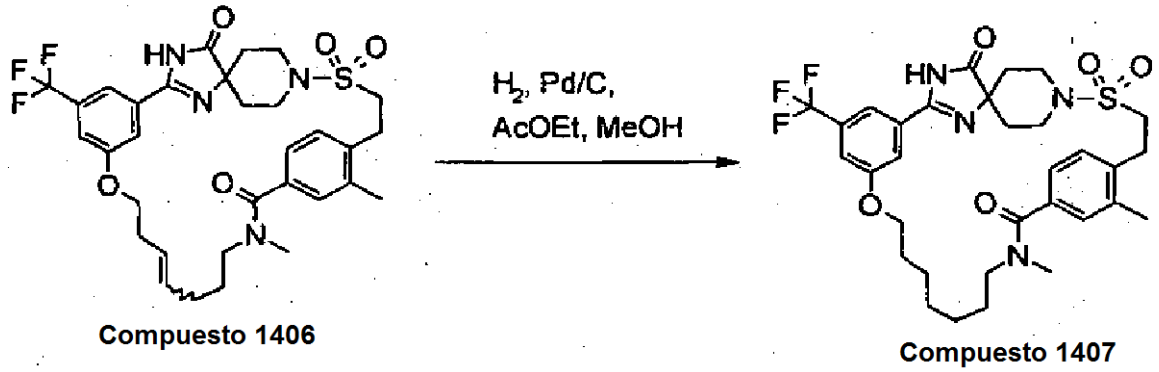
(Reacción 338-1)



Compuesto 1405 Compuesto 1406

Un catalizador de Grubbs de 2ª generación (44 mg, 0,0519 mmol) se añadió a una disolución de 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-pent-4-enil-benzamida (175 mg, 0,259 mmol) en 1,2-dicloroetano (260 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche en un corriente de argón. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar un compuesto de olefina macrocíclica (157 mg, 94 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (0,2H, s), 9,59 (0,8H, s), 8,19 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,35-7,10 (4H, m), 5,61-5,48 (2H, m), 4,20 (0,8H, t, J = 5,4 Hz), 4,09 (0,2H, t, J = 5,1 Hz), 3,67-3,05 (10H, m), 3,03 (0,6H, s), 2,98 (2,4H, s), 2,65-2,48 (2H, m), 2,47 (2,4H, s), 2,41 (0,6H, s), 2,33-2,18 (2H, m), 1,80-1,22 (6H, m);
MS (ESI) m/z = 647 (M+H)+.

Ejemplo 339

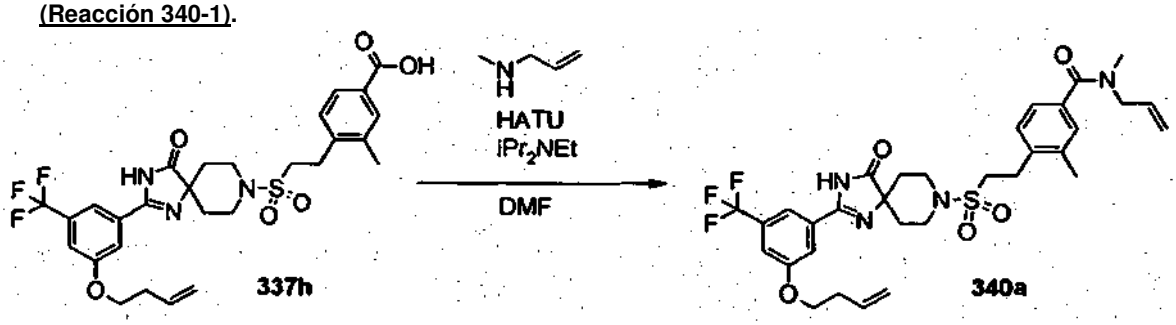


Compuesto 1406 Compuesto 1407

Pd-C al 10 % (50 % humedad) (14,4 mg) se añadió a un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1406) (36 mg, 0,0551 mmol) en un disolvente mezclado de metanol y acetato de etilo (1:10, 5,5 ml), y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La disolución de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo resultante se purificó mediante P-TLC (CH_2Cl_2-MeOH) para dar un compuesto macrocíclico saturado (Compuesto 1407) (30 mg, 94 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,40-7,35 (2H, m), 7,26-7,18 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,81 (2H, br d, J = 11,7 Hz), 3,48-3,13 (8H, m), 3,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,13-1,10 (14H, m);
MS (ESI) m/z = 649 (M+H)+.

Ejemplo 340

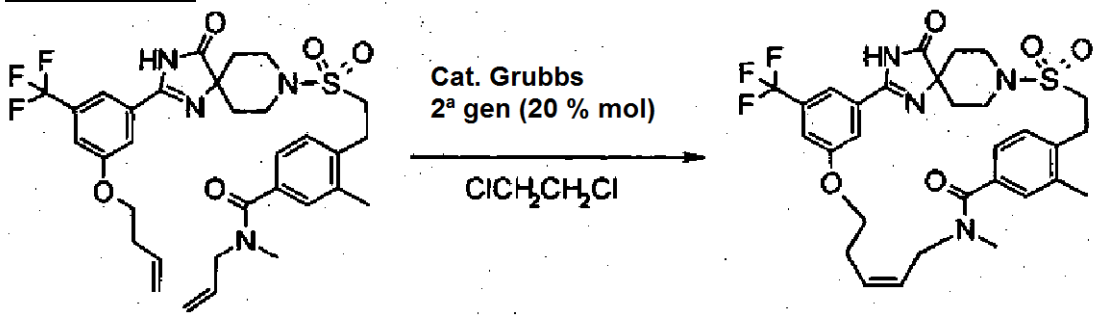
(Reacción 340-1).



337h 340a

N-Alil-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida se obtuvo por el mismo método de la Reacción 337-8 usando 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y alil-metil-amina como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 647 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,95 min (condición de análisis LCMS-A-1).

(Reacción 340-2)



340a Compuesto 1408

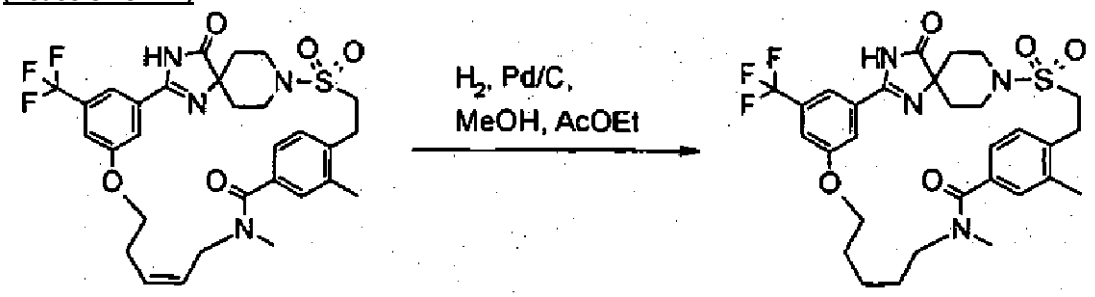
Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1408) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando N-alil-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfo-

nil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida (151 mg, 0,233 mmol) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 619 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,69 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 341

Compuesto 1409

(Reacción 341-1)



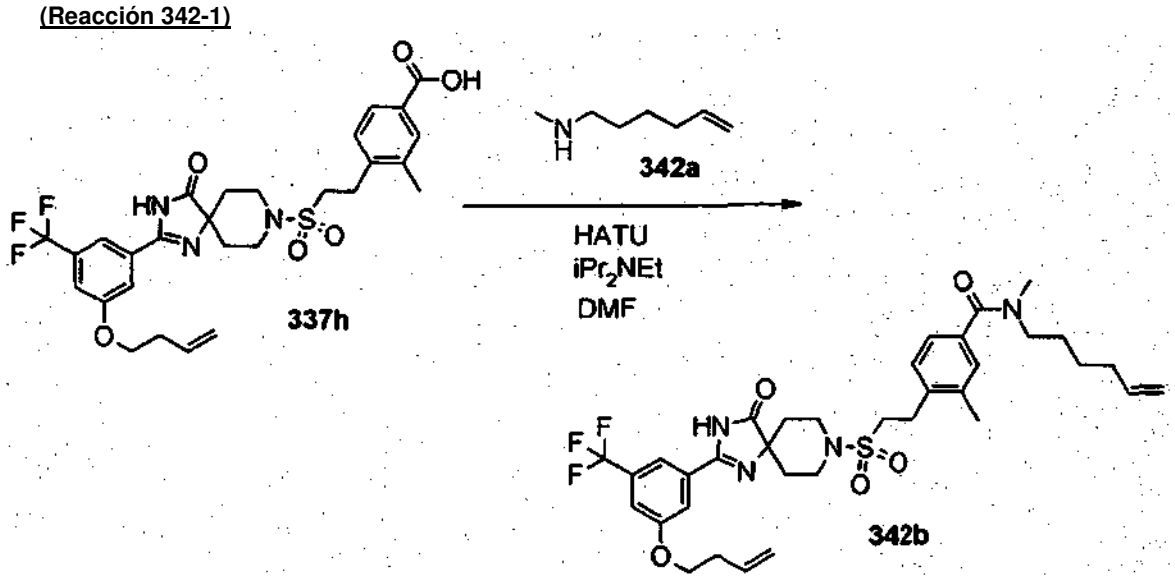
Compuesto 1408 **Compuesto 1409**

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1409) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1408) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 621 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,72 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 342

Compuesto 1410 y Compuesto 1411

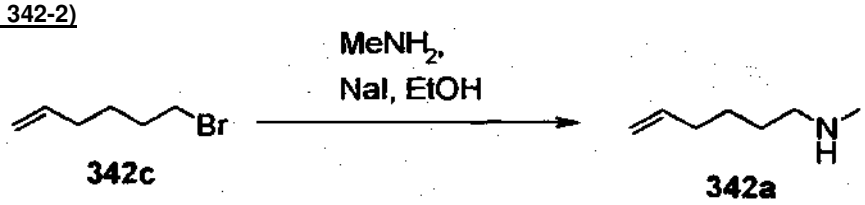
(Reacción 342-1)



4-{2-[2-(3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-hex-5-enil-3,N-dimetil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilbenzoico y hex-5-enil-metil-amina como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 689 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,32 min (condición de análisis LCMS-A-1).

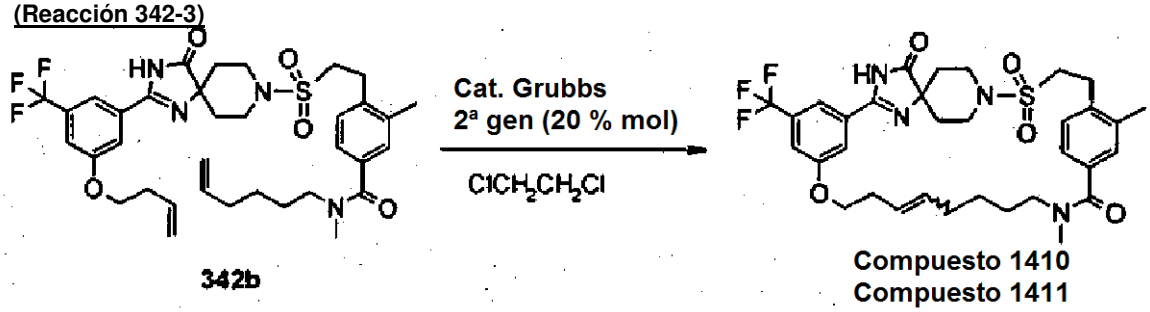
La Hex-5-enil-metil-amina utilizada en la anterior Reacción 342-1 se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 342-2)



La Hex-5-enil-metil-amina se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-9 usando 6-bromo-1-hexeno (437 mg, 2,68 mmol) como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,86-5,76 (1H, m), 5,03-4,93 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,10-2,04 (2H, m), 1,54-1,38 (4H, m).

(Reacción 342-3)

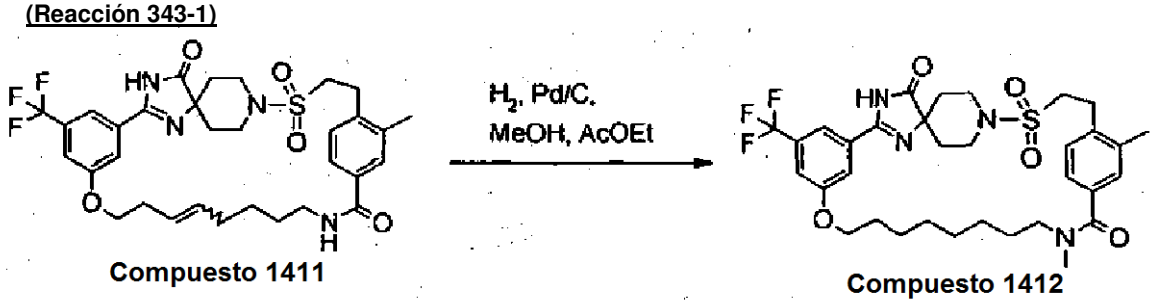


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1410, E/Z = 98:2) y un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1411, E/Z = 59:41) se obtuvieron por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-hex-5-enil-3,N-dimetil-benzamida como material de partida.
Compuesto 1410
MS (ESI) m/z = 661 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,09 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Compuesto 1411
MS (ESI) m/z = 661 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,08 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 343

Compuesto 1412

(Reacción 343-1)

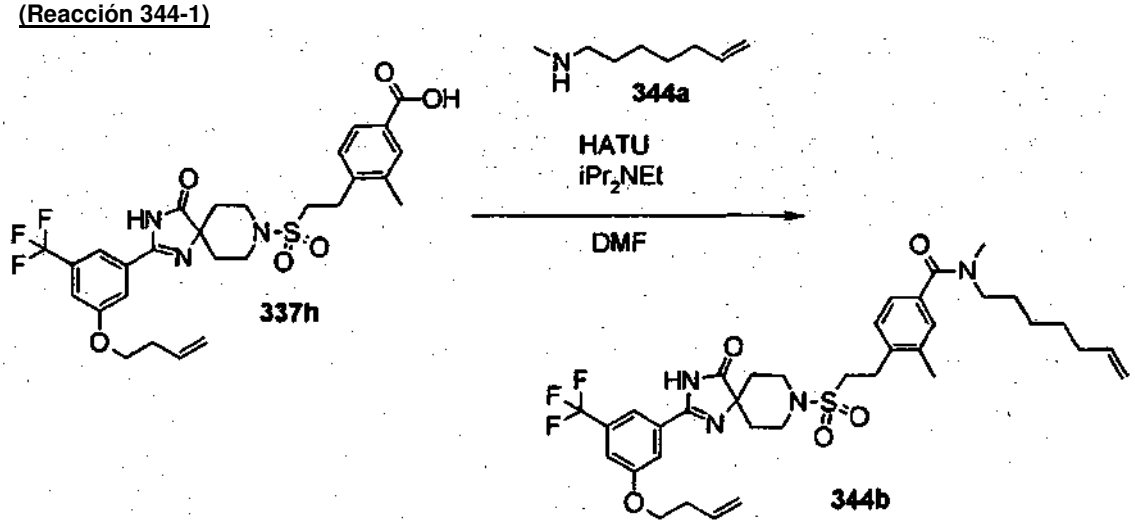


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1412) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1411) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 663 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,22 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 344

Compuesto 1413 y Compuesto 1414

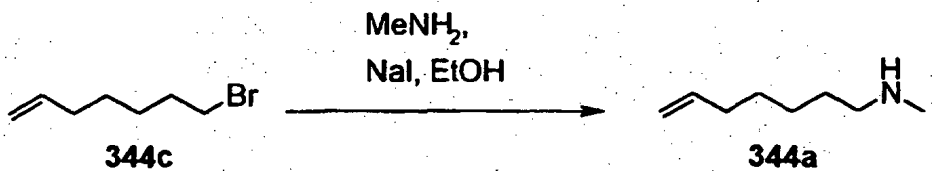
(Reacción 344-1)



4-{2-[2-(3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-hept-6-enil-3,N-dimetil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y hept-6-enil-metil-amine como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 703 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,45 min (condición de análisis LCMS-A-1).

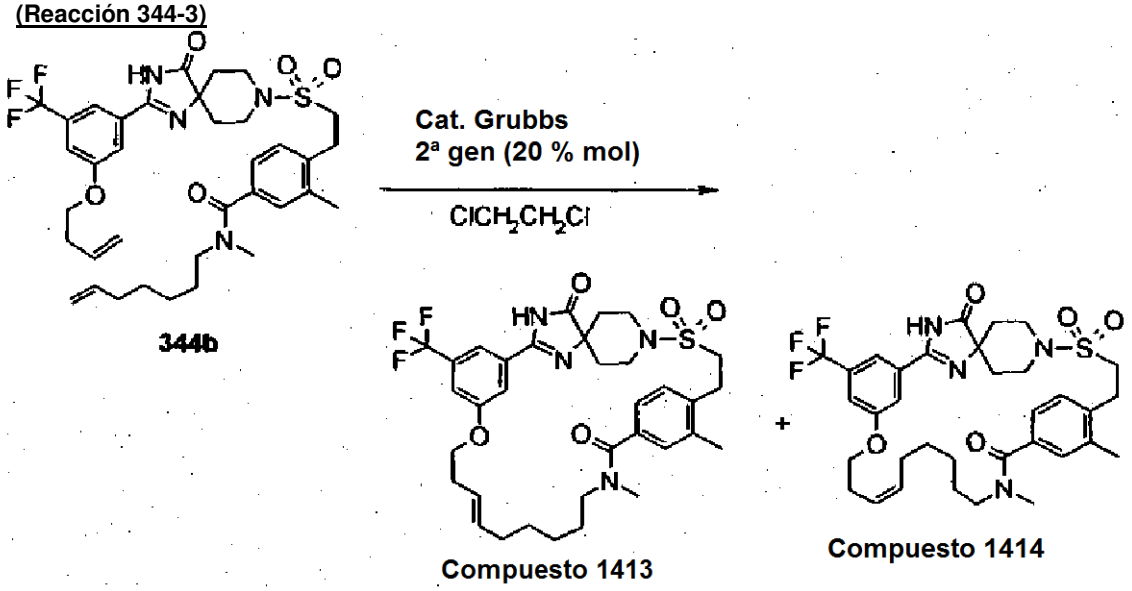
La Hept-6-enil-metil-amina utilizada en la anterior Reacción 344-1 se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 344-2)



La Hept-5-enil-metil-amina se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-9 usando 7-bromo-1-hepteno (437 mg, RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,86-5,76 (1H, m), 5,02-4,97 (1H, m), 4,95-4,92 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 2,05 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,52-1,29 (6H, m).

(Reacción 344-3)



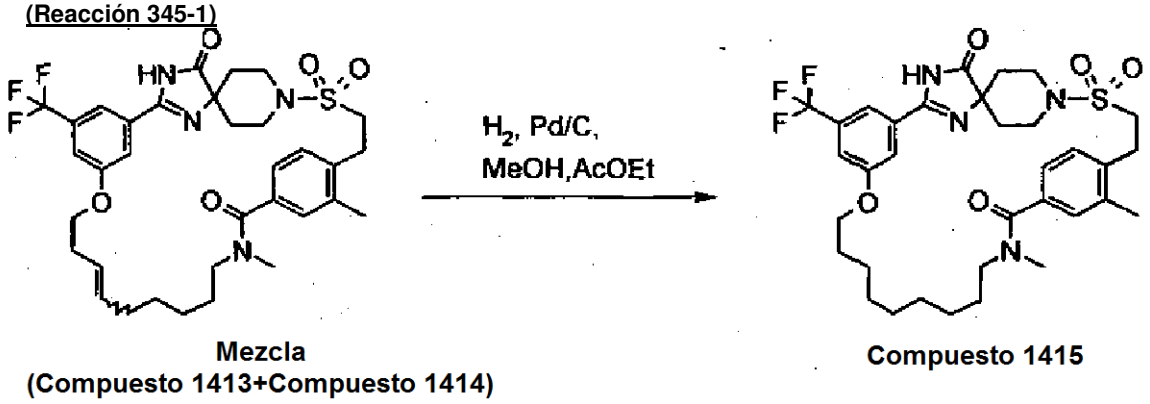
Un compuesto de olefina macrocíclica (mezcla E/Z) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-hept-6-enil-3,N-dimetil-benzamida como material de partida. Esta mezcla se purificó mediante HPLC para dar el Compuesto 1413 (E/Z = 97:3) y el Compuesto 1414 (E/Z = 10:90).

Compuesto 1413
MS (ESI) m/z = 675 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,20 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Compuesto 1414
MS (ESI) m/z = 675 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,18 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 345

Compuesto 1415

(Reacción 345-1)



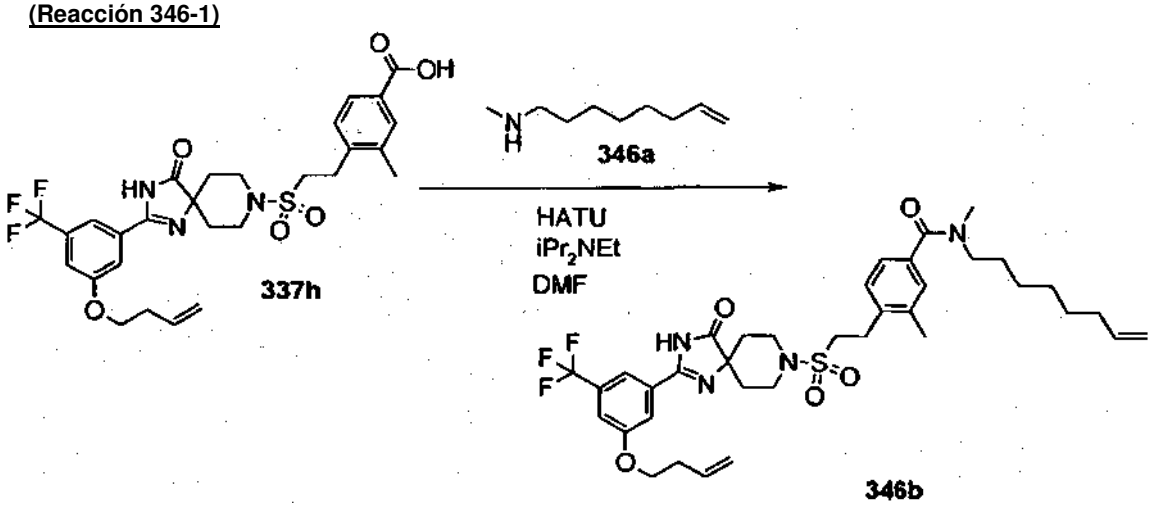
Mezcla (Compuesto 1413+Compuesto 1414) → **Compuesto 1415**

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1415) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (una mezcla del Compuesto 1413 y el Compuesto 1414) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 677 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,34 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 346

Compuesto 1416 y Compuesto 1417

(Reacción 346-1)

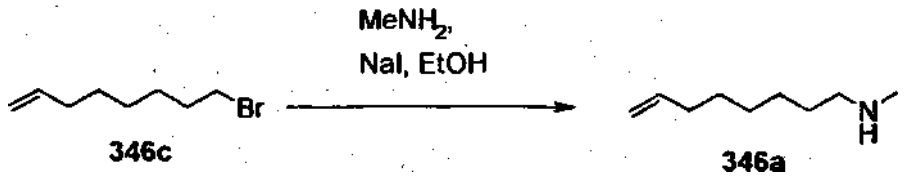


337h → **346b**

4-{2-[2-(3-But-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-oct-7-enil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilbenzoico y metil-oct-7-enil-amina como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 717 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,55 min (condición de análisis LCMS-A-1).

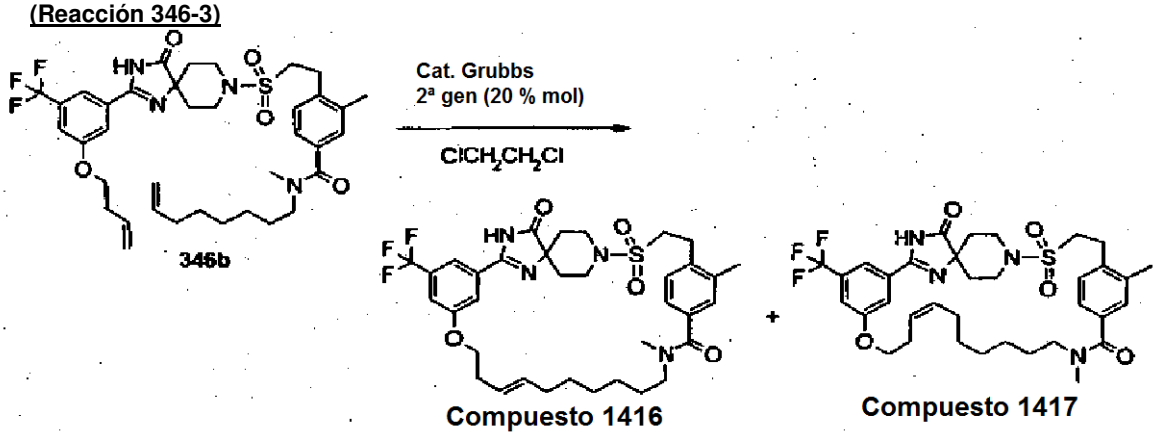
La metil-oct-7-enil-amina usada en la anterior Reacción 346-1 se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 346-2)



Metil-oct-7-enil-amina se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-9 usando 8-bromo-1-octeno como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,86-5,76 (1H, m), 5,02-4,96 (1H, m), 4,95-4,91 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 2,07-2,01 (2H, m), 1,50-1,30 (8H, m).

(Reacción 346-3)

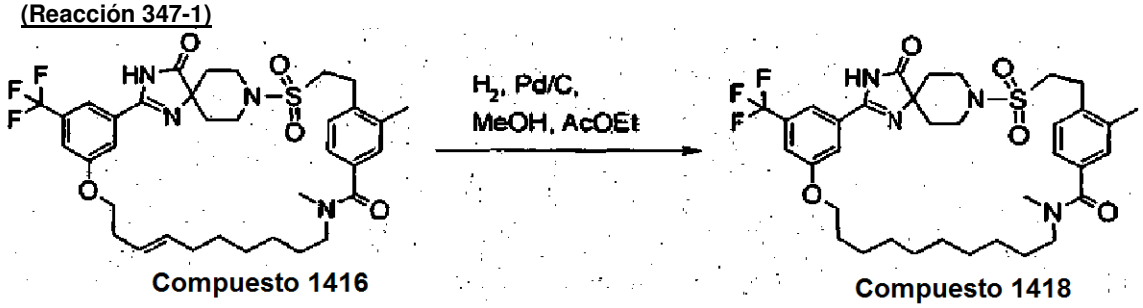


Un compuesto de olefina macrocíclica (mezcla E/Z) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-oct-7-enil-benzamida como material de partida. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC (MeOH/MeCN/H_2O) para dar el Compuesto 1416 (E/Z = 96:4) y el Compuesto 1417 (E/Z = 19:81).
Compuesto 1416
MS (ESI) m/z = 689 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,38 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Compuesto 1417
MS (ESI) m/z = 689 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,26 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 347

Compuesto 1418

(Reacción 347-1)

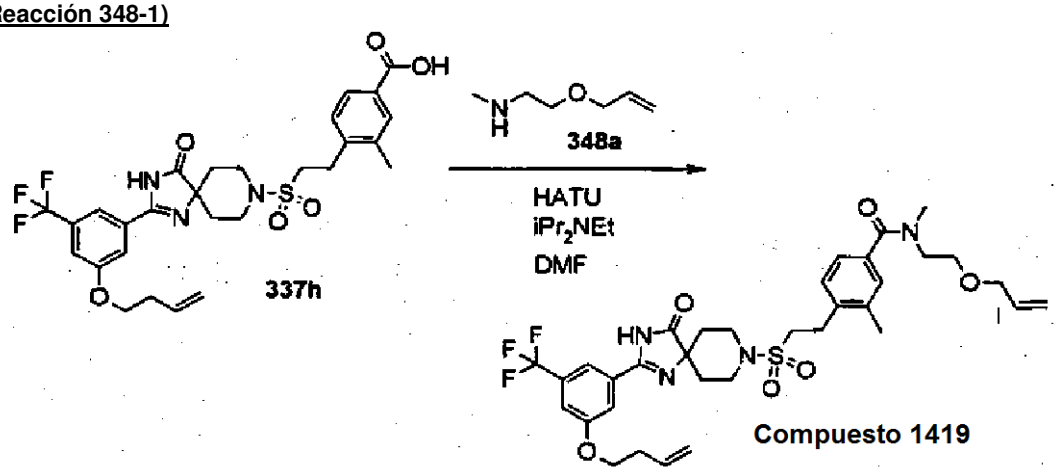


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1418) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1416) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 691 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,56 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 348

Compuesto 1419

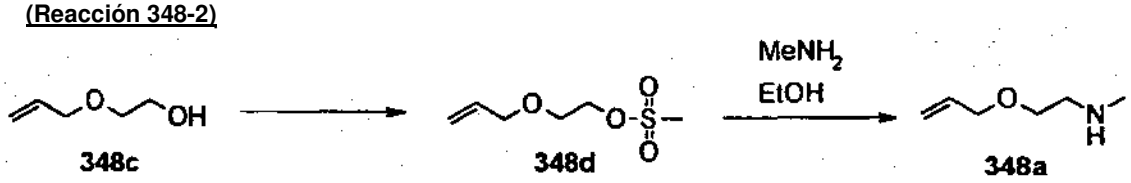
(Reacción 348-1)



N-(2-Aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3, N-dimetil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y (2-aliloxi-etil)-metil-amina como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 691 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,08 min (condición de análisis LCMS-A-1).

La (2-Aliloxi-etil)-metil-amina usada en la anterior Reacción 348-1 se sintetizó de la siguiente forma.

(Reacción 348-2)

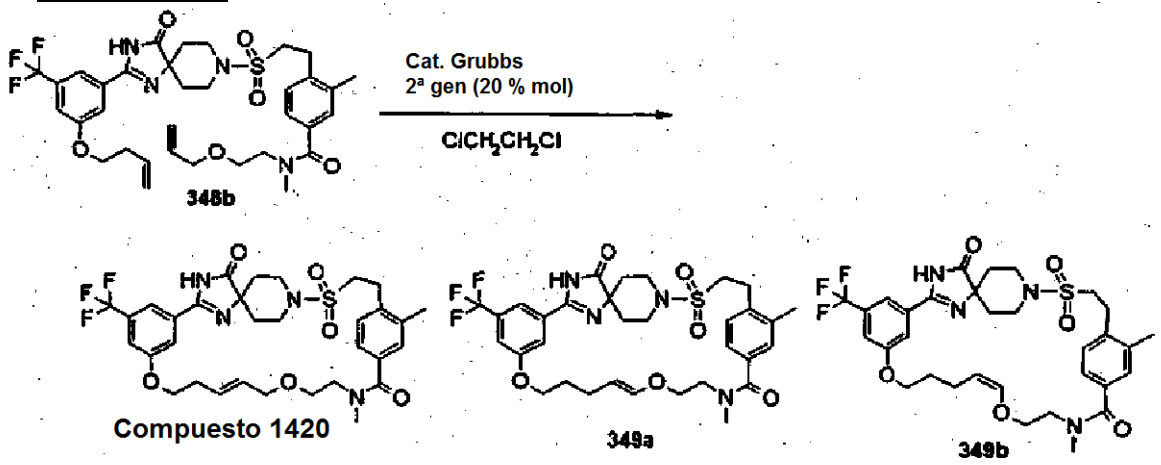


(2-Aliloxi-etil)-metil-amine se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-9 usando, como material de partida, 2-aliloxi-etil éster del ácido metanosulfónico sintetizado a partir de 2-aliloxi-etanol según el método descrito en Journal of Organic Chemistry (2006), 71(21), 8183-8189.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,97-5,87 (1H, m), 5,30-5,24 (1H, m), 5,20-5,17 (1H, m), 4,00 (2H, br d, J = 5,9 Hz), 3,55 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,76 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,45 (3H, s).

Ejemplo 349

Compuesto 1420

(Reacción 349-1)

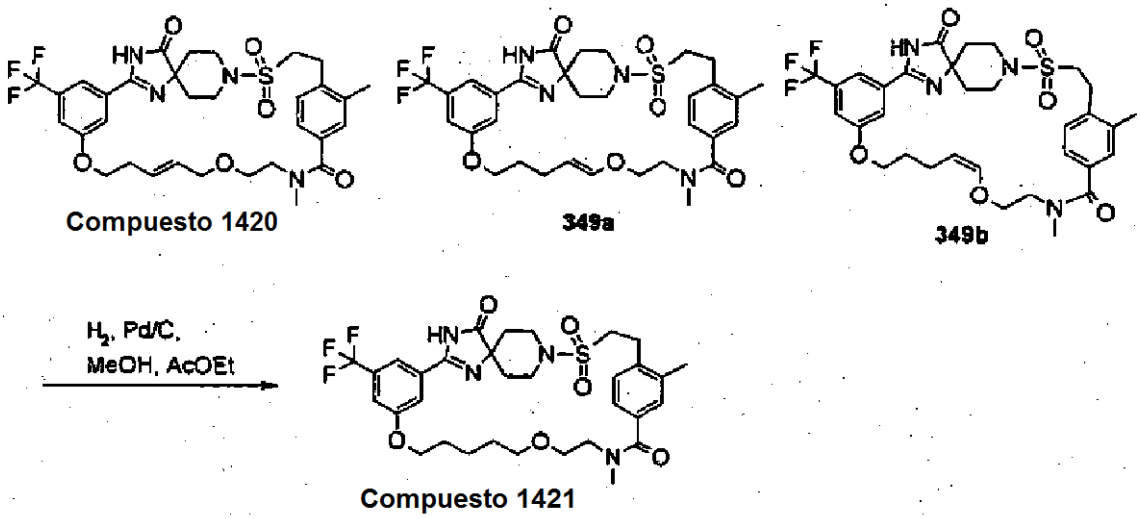


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1420) y su isómero A (349a) e isómero B (349b) se obtuvieron por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida como material de partida.
Compuesto 1420
MS (ESI) m/z = 663 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,84 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Isómero A (349a)
MS (ESI) m/z = 663 (M+H)+
Tiempo de retención del HPLC 2,77 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Isómero B (349b)
MS (ESI) m/z = 663 (M+H)+
Tiempo de retención del HPLC 2,96 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 350

Compuesto 1421

(Reacción 350-1)

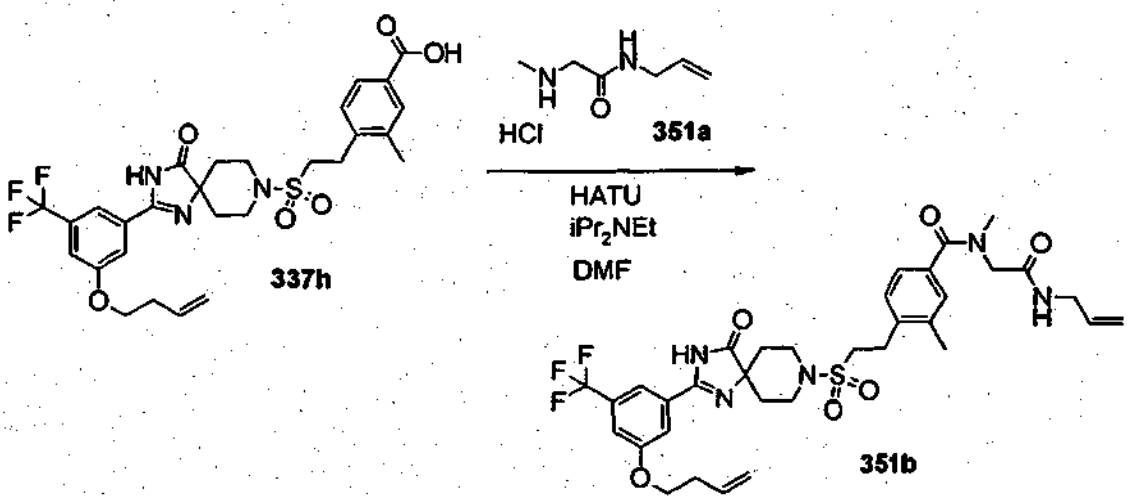


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1421) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando una mezcla de olefinas macrocíclicas (Compuestos 1420, 349a y 349b) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 665 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,95 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 351

Compuesto 1422 y Compuesto 1423

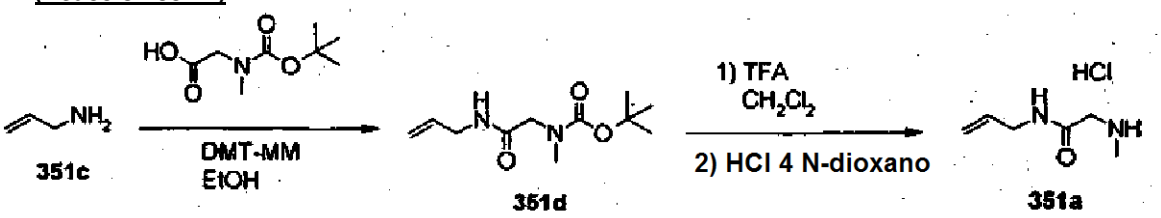
(Reacción 351-1)



N-Alilcarbamoylmetil-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y clorhidrato de N-alil-2-metilamino-acetamida como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 704 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,80 min (condición de análisis LCMS-A-1).

El clorhidrato de N-alil-2-metilamino-acetamida usado en la reacción anterior se sintetizó con el siguiente método.

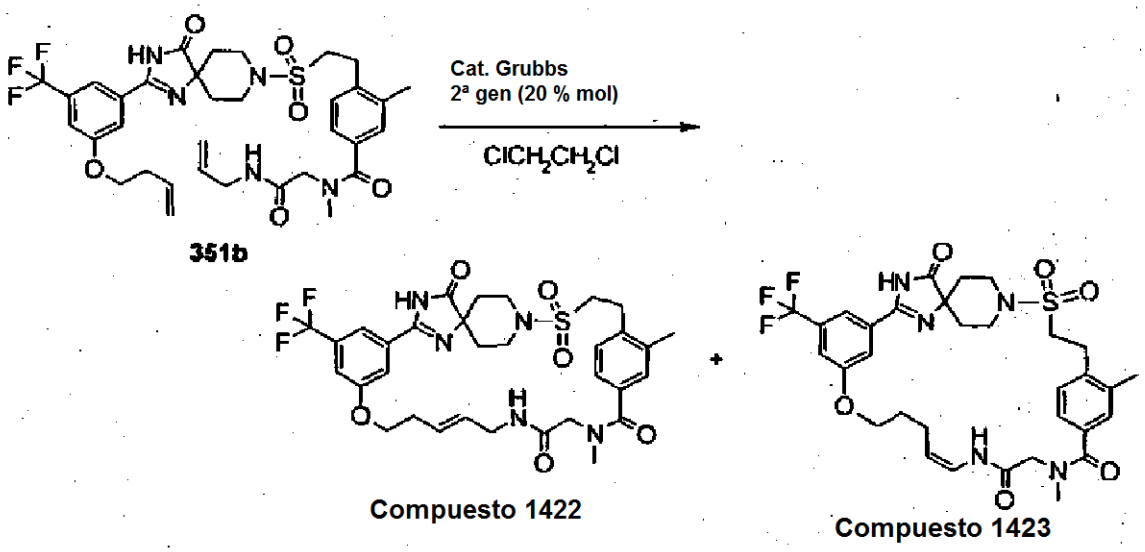
(Reacción 351-2)



Alilamina (0,377 ml, 5,03 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-l,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidrato (DMT-MM) (1,89 g, 6,04 mmol) se añadieron a una disolución de Boc-sarcosina (1,0 g, 5,29 mmol) in etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de extracción con éter. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido alilcarbamoilmetil-metil-carbámico (712 mg).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,27 (0,5H, br s), 6,02 (0,5H, br s), 5,88-5,79 (1H, m), 5,18 (1H, br d, J = 17,6 Hz), 5,15 (1H, br d, J = 11,2 Hz), 3,91 (2H, br t, J = 5,6 Hz), 3,88 (2H, s), 2,95 (3H, s), 1,47 (9H, s).

Ácido trifluoroacético (7 ml) se añadió a una disolución del éster terc-butílico del ácido alilcarbamoilmetil-metil-carbámico resultante en cloruro de metileno (14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano al residuo resultante. La mezcla se volvió a concentrar a presión reducida para dar el clorhidrato de N-alil-2-metilamino-acetamida (577 mg). Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (2H, br s), 8,68 (1H, br t, J = 5,6 Hz), 5,86-5,76 (1H, m), 5,19 (1H, dc, J = 17,1, 1,6 Hz), 5,10 (1H, dc, J = 10,4, 1,5 Hz), 3,79-3,75 (2H, m), 3,71 (2H, br s), 2,55 (2H, br s).

(Reacción 351-3)

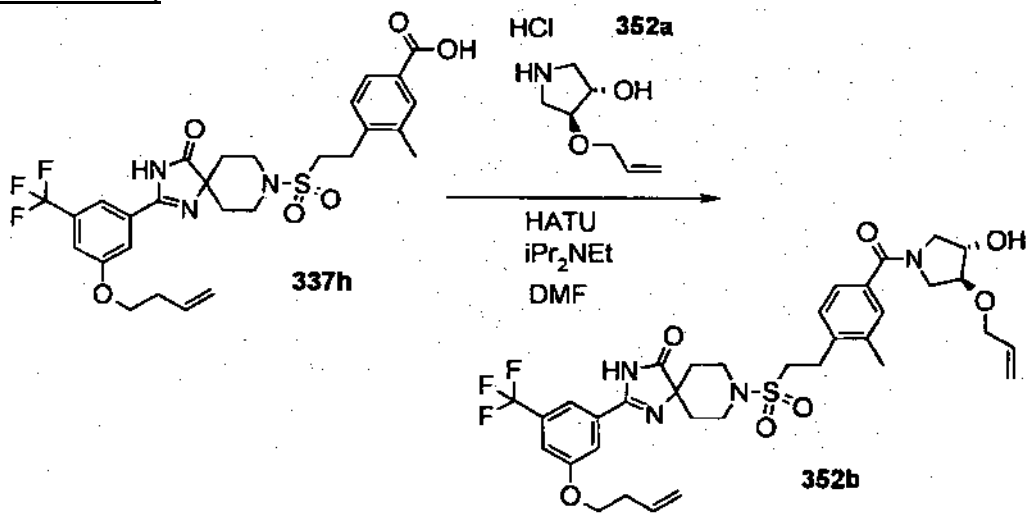


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1422) y su isómero (Compuesto 1423) se obtuvieron por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando N-alilcarbamoilmetil-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida como material de partida.
Compuesto 1422
MS (ESI) m/z = 676 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,47 min (condición de análisis LCMS-A-1).
Compuesto 1423
MS (ESI) m/z = 676 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,61 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 352

Compuesto 1424

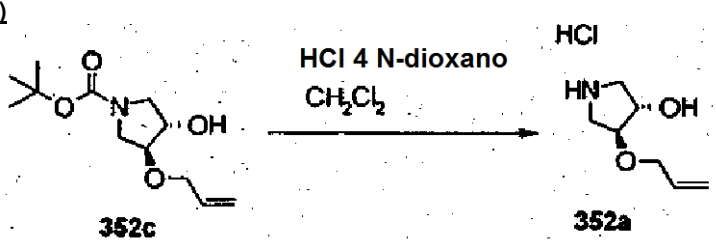
(Reacción 352-1)



8-{2-[4-((3S,4S)-3-Aliloxi-4-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona se obtuvieron por el mismo método que en la Reacción 337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y clorhidrato de (3S,4S)-4-aliloxi-pirrolidin-3-ol como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 719 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,81 min (condición de análisis LCMS-A-1).

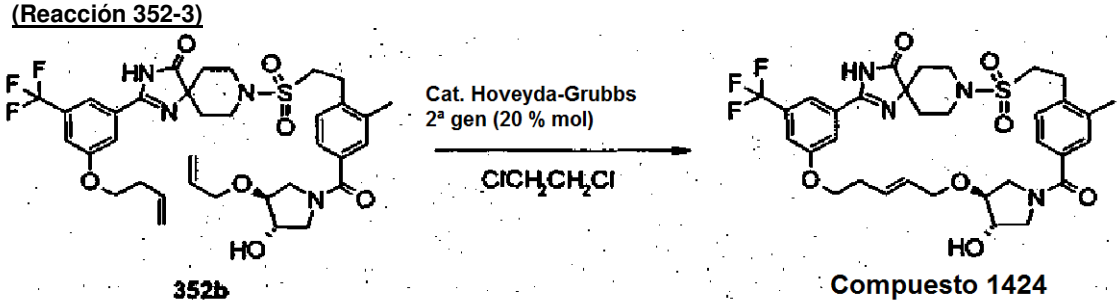
El clorhidrato de (3S,4S)-4-Aliloxi-pirrolidin-3-ol utilizado en la reacción anterior se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 352-2)



El éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-3-Aliloxi-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico sintetizado por el método descrito en la bibliografía de patentes (DE4234330) (139 mg, 0,57 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (2,4 ml). Una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,628 ml, 2,45 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el clorhidrato de (3S,4S)-4-aliloxi-pirrolidin-3-ol (105 mg). Este compuesto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (2H, br s), 5,93-5,83 (1H, m), 5,72 (1H, br d, J = 2,4 Hz), 5,28 (1H, dc, J = 17,3, 1,8 Hz), 5,17 (1H, dc, J = 10,5, 1,5 Hz), 4,26 (1H, br s), 4,04-4,02 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,32-3,06 (4H, m).

(Reacción 352-3)

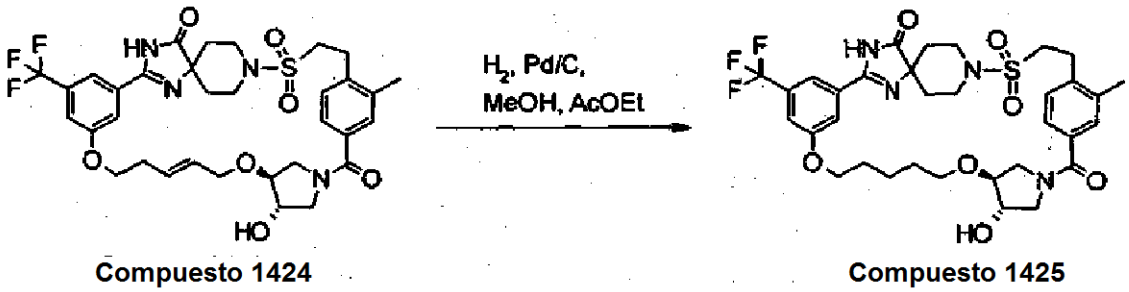


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1424) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando un reactivo de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación como catalizador usando 8-{2-[4-((3S,4S)-3-aliloxi-4-hidroxi-pirrolidina-1-carbon-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (106 mg, 0,148 mmol) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 691 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,48 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 353

Compuesto 1425

(Reacción 353-1)

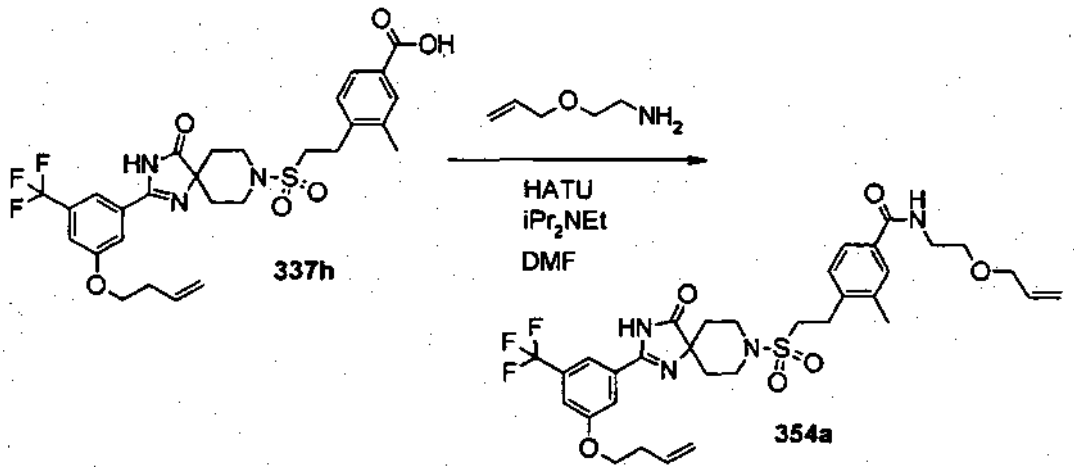


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1425) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1424) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 693 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,54 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 354

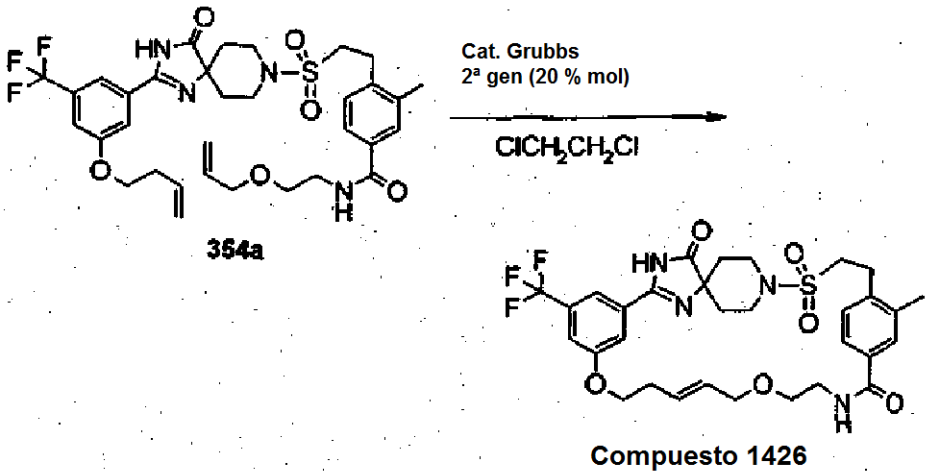
Compuesto 1426

(Reacción 354-1)



N-(2-Aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilbenzoico y 2-aliloxi-etilamina como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 677 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,08 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 354-2)

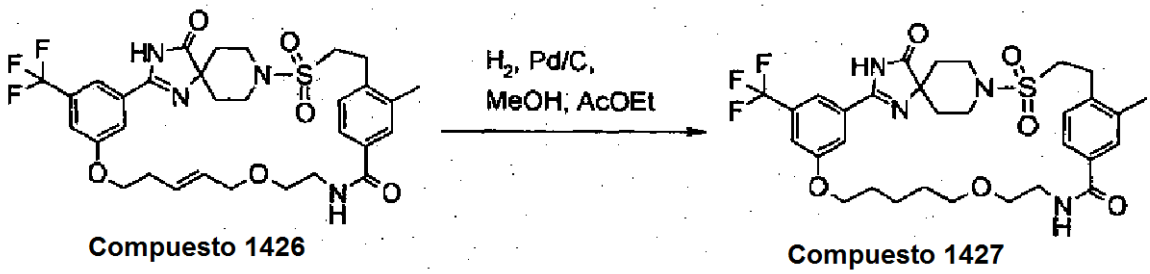


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1426) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción338-1 usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzamida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 649 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,83 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 355

Compuesto 1427

(Reacción 355-1)



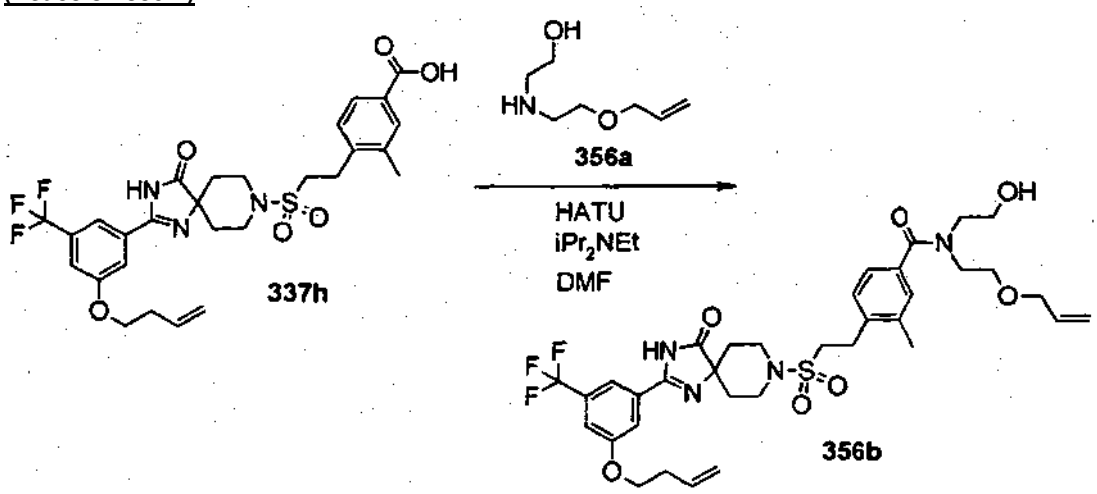
Compuesto 1426 Compuesto 1427

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1427) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1426) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 651 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,07 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 356

Compuesto 1428

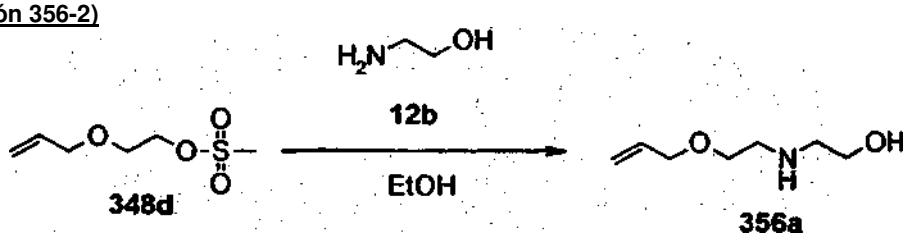
(Reacción 356-1)



N-(2-Aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-(2-hidroxi-etil)-3-metil-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción337-8 usando el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico y 2-(2-aliloxi-etilamino)-etanol como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 721 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,05 min (condición de análisis LCMS-F-1).

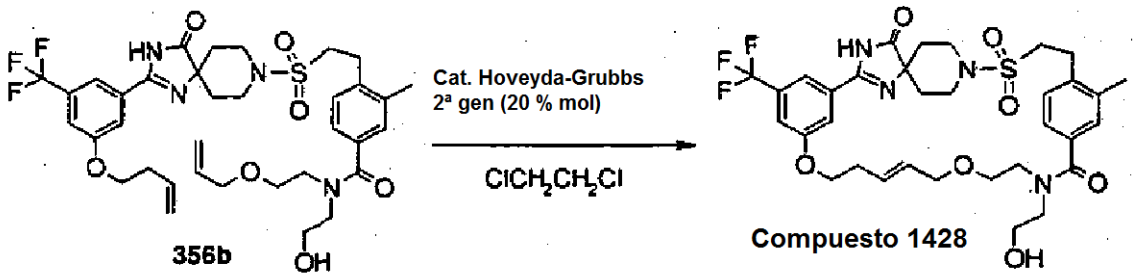
El 2-(2-Aliloxi-etilamino)-etanol utilizado en la anterior Reacción 356-1 se sintetizó con el siguiente método.

(Reacción 356-2)



2-(2-Aliloxi-etilamino)-etanol se obtuvo por el mismo método que en la Reacción337-9 usando el 2-aliloxi-etil éster del ácido metanosulfónico como materia prima.

(Reacción 356-3)

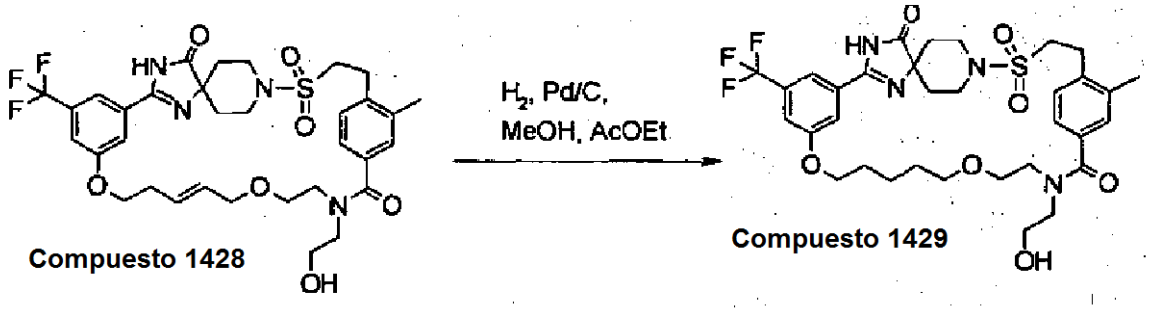


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1428) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando el reactivo Hoveyda-Grubbs 2ª generación como catalizador usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-(2-hidroxi-etil)-3-metil-benzamida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 693 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,06 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 357

Compuesto 1429

(Reacción 357-1)

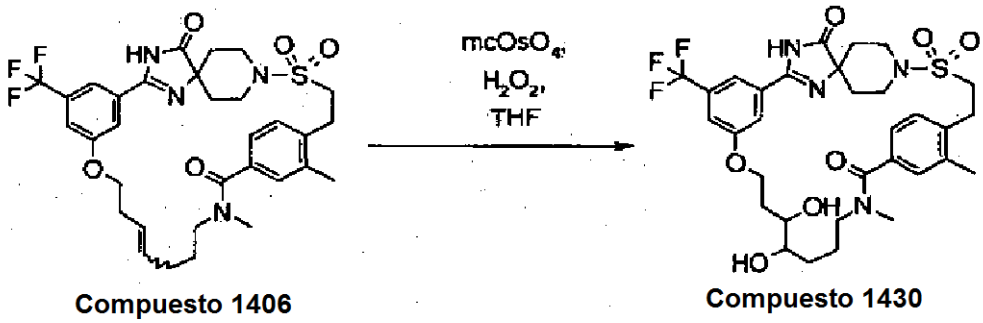


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1429) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1428) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 695 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,09 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 358

Compuesto 1430

(Reacción 358-1)



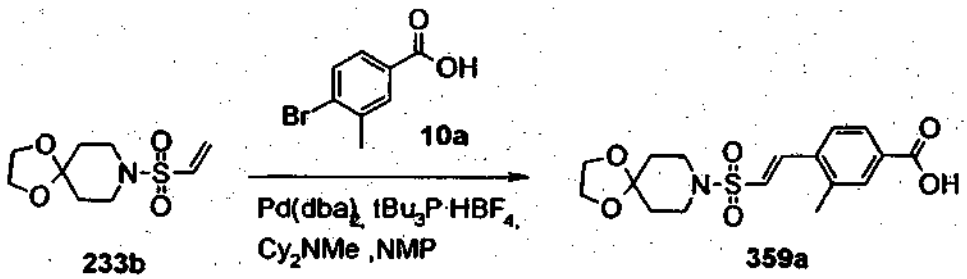
Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1406) (20 mg, 0,031 mmol) se disolvió en THF (1 ml). Tetróxido de osmio microencapsulado (7,1 mg; 0,79 mg, 3,1 µmol como tetróxido de osmio) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,028 ml) se añadieron a lo anterior, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4,5 horas y a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de sulfito de sodio, seguido

de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante P-TLC para dar un compuesto macrocíclico de diol (Compuesto 1430), 2 mg, 10 %).
MS (ESI) m/z = 681 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,22 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 359

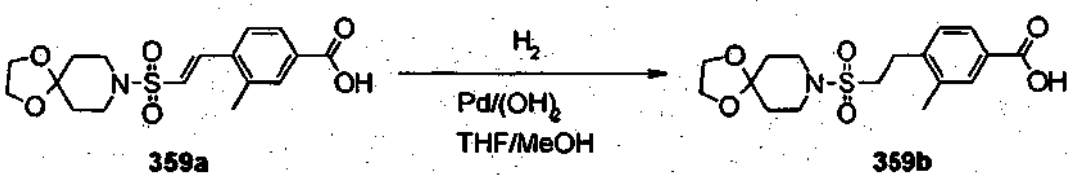
Compuesto 1431

(Reacción 359-1)



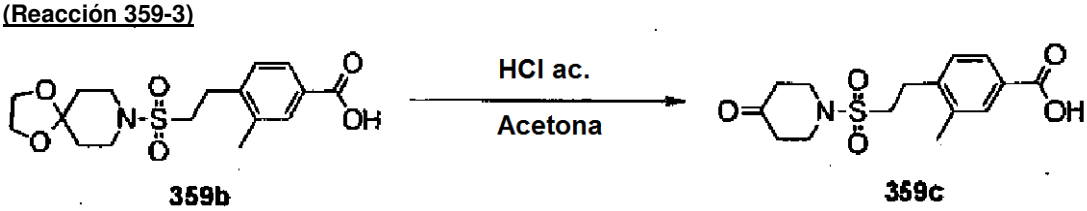
Diciclohexil-metil-amina (34,2 ml, 162,8 mmol) se añadió a una disolución de 8-etenosulfonil-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decano (17,3 g, 74,01 mmol), ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (19,1 g, 88,82 mmol), $Pd(dba)_2$ (4,26 g, 7,40 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (2,15 g, 7,40 mmol) en NMP (70,0 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo,. y las capas orgánicas se lavaron con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y suero salino. La capa orgánica se dejó reposar un rato, y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el ácido 4-[(E)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-benzoico como un sólido de color gris (25,6 g, 94,1 %).
MS (ESI) m/z = 368 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,61 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 359-2)



$Pd(OH)_2$-C (20,0 g) se añadió a una disolución de ácido 4-[(E)-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-benzoico (20,0 g, 54,43 mmol) en THF (600 ml)-metanol (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida para dar el ácido 4-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico como un sólido de color blanco (18,23 g, 90,7 %).
MS (ESI) m/z = 370 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,85 min (condición de análisis LCMS-B-1).

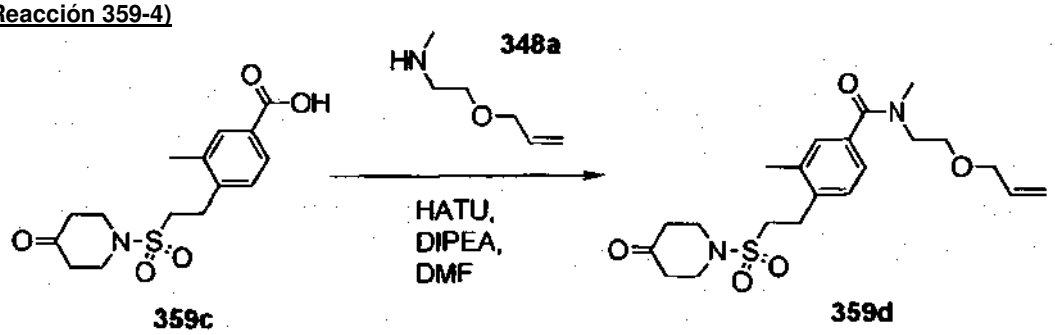
(Reacción 359-3)



Una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (217,9 ml, 1307,4 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de ácido 4-[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane-8-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico (16,1 g, 43,58 mmol) en acetona (485 ml) a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El sólido precipitado se eliminó por filtración de nuevo. Los sólidos filtrados se combinaron y se secaron para dar ácido

3-metil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzoico como un sólido de color blanco (13,62 g, 91,8 %).
MS (ESI) m/z = 326 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,57 min (condición de análisis LCMS-B-1).

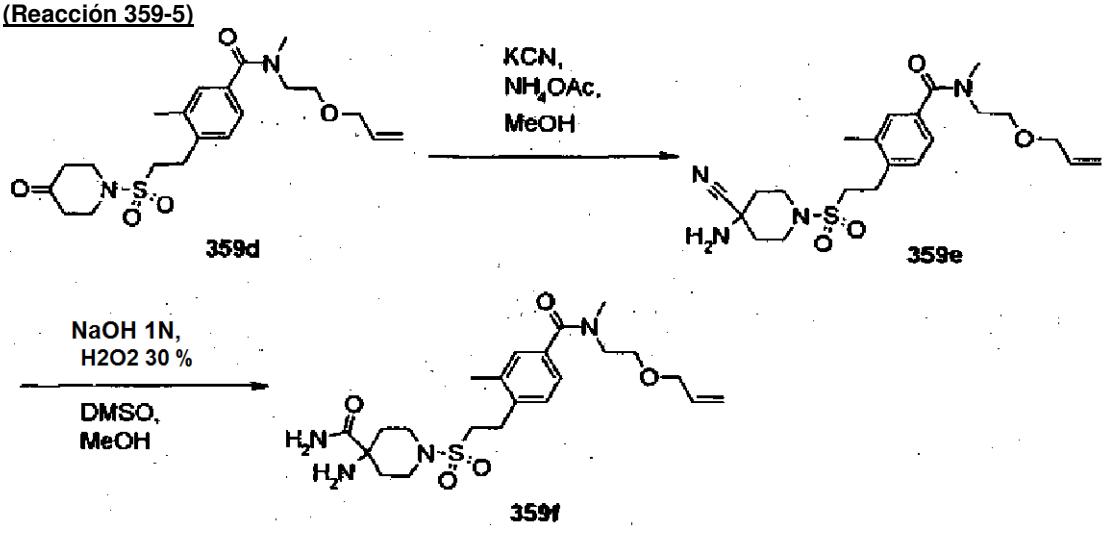
(Reacción 359-4)



359c 359d

HATU (91 mg, 0,239 mmol) se añadió a una disolución de ácido 3-metil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzoico (50 mg, 0,154 mmol), (2-aliloxi-etil)-metil-amina (36 mg, 0,312 mmol) y diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,384 mmol) en DMF (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la disolución de reacción se añadieron agua (12 ml) y ácido clorhídrico 1 N (1,5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y disolución saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar N-(2-aliloxi-etil)-3,N-dimetil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfo-nil)-etil]-benzamida (76 mg, 100 %).
MS (ESI) m/z = 423 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,15 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 359-5)



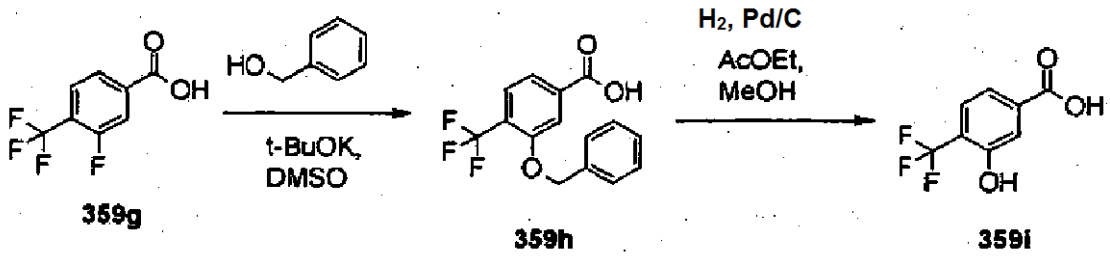
359d 359e 359f

Se añadió cianuro de potasio (382 mg, 5,87 mmol) y acetato de amonio (513 mg, 6,65 mmol) se añadieron a una disolución de N-(2-aliloxi-etil)-3,N-dimetil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzamida (1,65 g, 3,91 mmol) en metanol (20 ml), y la mezcla se agitó a 65 ℃ durante tres horas. Se añadió bicarbonato de sodio (290 mg) a la disolución de reacción de reacción, y la mezcla se concentró a continuación a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar N-(2-aliloxi-etil)-4-[2-(4-amino-4-ciano-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,N-dimetil-benzamida (1,57 g) como un compuesto bruto.

Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,41 ml) y una disolución de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,95 ml) se añadieron a una disolución de la N-(2-aliloxi-etil)-4-[2-(4-amino-4-ciano-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,N-dimetil-benzamida resultante en metanol (24 ml)-DMSO (1,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa de sulfito de sodio al 10 % (p/p) (2,64 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El material insoluble precipitado se eliminó por filtración después, El filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-fenil}-etanosul-fonil)-4-amino-piperidina-4-carboxílico amida (2,13 g). Este compuesto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z = 467 (M+H)+;

Tiempo de retención del HPLC 1,59 min (condición de análisis LCMS-A-1).

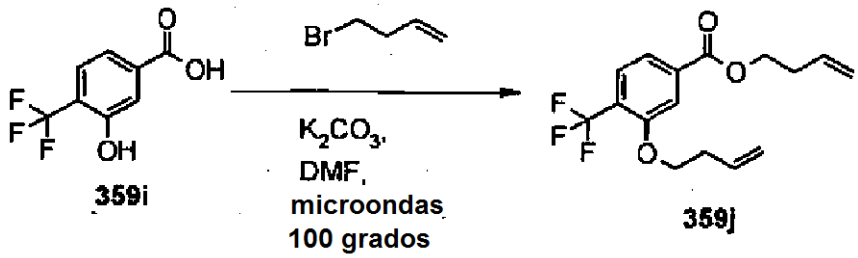
(Reacción 359-6)



Terc-butóxido de potasio (816 mg, 7,28 mmol) se añadió a una disolución de ácido 3-fluoro-4-trifluorometil-benzoico (682 mg, 3,28 mmol) y alcohol bencílico (471 mg, 4,36 mmol) en DMSO (7,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución de reacción se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado, y el material insoluble precipitado a continuación se eliminó por filtración. El sólido resultante se lavó con agua y después se secó para dar el ácido 3-benciloxi-4-trifluorometil-benzoico como un compuesto en bruto.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,70 (3H, m), 7,48-7,32 (5H, m), 5,27 (2H, s);
MS (ESI) m/z = 295 (M-H)-;
Tiempo de retención del HPLC 2,37 min (condición de análisis LCMS-C-1).

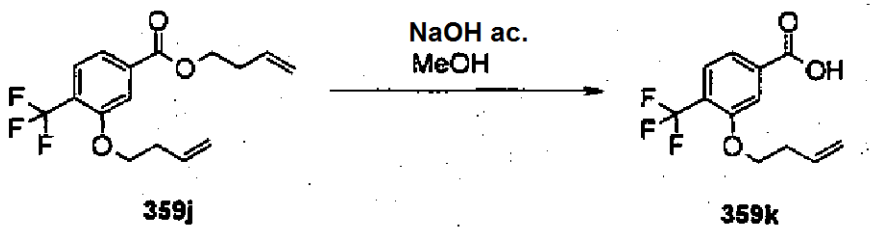
Pd/C al 10 % (590 mg) se añadió a ácido 3-benciloxi-4-trifluorometil-benzoico en un disolvente mezclado de metanol-acetato de etilo (1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días bajo atmósfera de hidrógeno. La disolución de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar el ácido 3-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico (582 mg, 86 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (1H, br s), 10,94 (1H, br s), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz);
MS (ESI) m/z = 205 (M-H)-;
Tiempo de retención del HPLC 1,15 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 359-7)



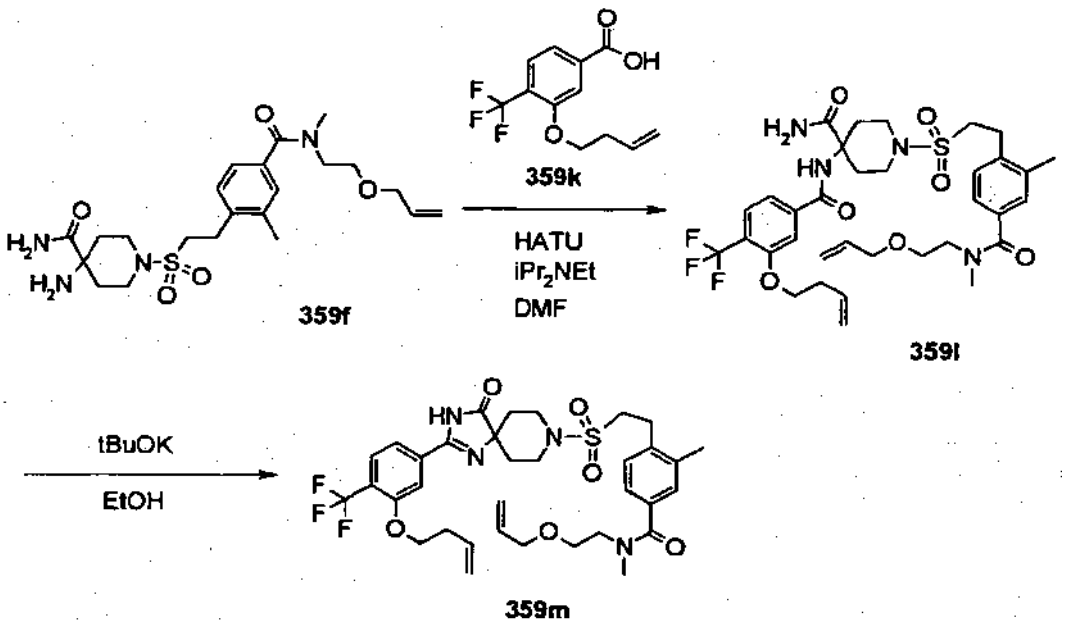
El but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-1 usando el ácido 3-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66-7,61 (3H, m), 5,98-5,81 (2H, m), 5,22-5,15 (2H, m), 5,14-5,10 (2H, m), 4,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,62-2,51 (4H, m).

(Reacción 359-8)



El ácido 3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-2 usando el but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoico como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (1H, br s), 7,68 (2H, br s), 6,00-5,90 (1H, m), 5,21-5,15 (1H, m), 5,11-5,08 (1H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,60-2,55 (2H, m).

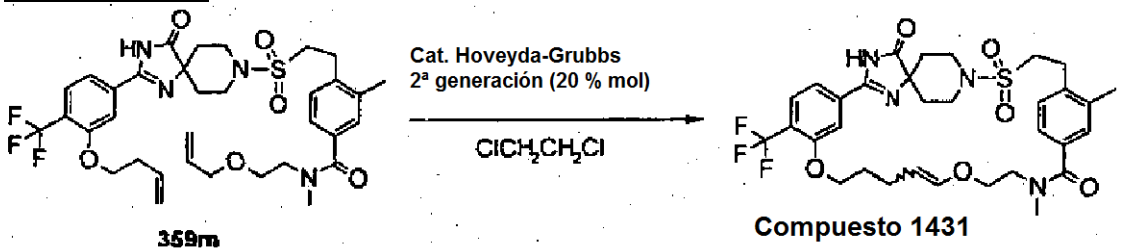
(Reacción 359-9)



HATU (245 mg, 0,644 mmol) se añadió a una disolución de amida del ácido 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoyl]-2-metilfenil}-etanosulfonil)-4-amino-piperidina-4-carboxílico (250 mg), ácido 3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoico (155 mg, 0,596 mmol) y diisopropiletilamina (0,140 ml, 0,812 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar la amida del ácido 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoyl]-2-metil-fenil}-etanosul-fonil)-4-(3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoylamino)-piperidina-4-carboxílico como un compuesto bruto (381 mg).

Terc-butóxido de potasio (302 mg, 2,69 mmol) se añadió a una disolución 6e de la amida del ácido 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoyl]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-4-(3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-benzoylamino)-piperi-dine-4-carboxílico resultante en etanol (6 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una y disolución saturada de salmuera se añadieron secuencialmente a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3, N-dimetil-benzamida (176 mg).
MS (ESI) m/z = 691 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,03 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 359-10)

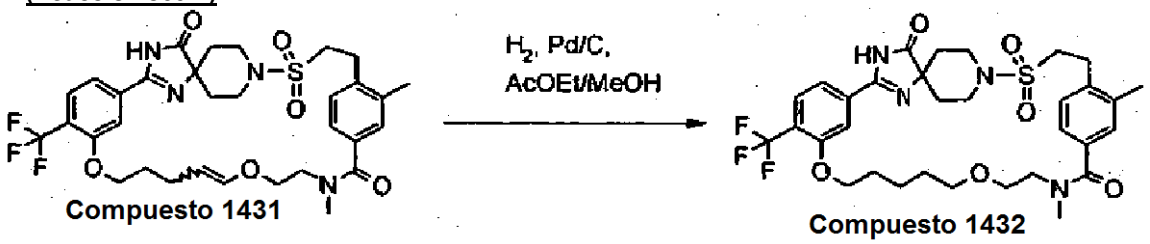


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1431) (E/Z = 1:2) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando el reactivo de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación como catalizador) usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-4-trifluor-ometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3, N-dimetil-benzamida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 663 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,90 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 360

Compuesto 1432

(Reacción 360-1)

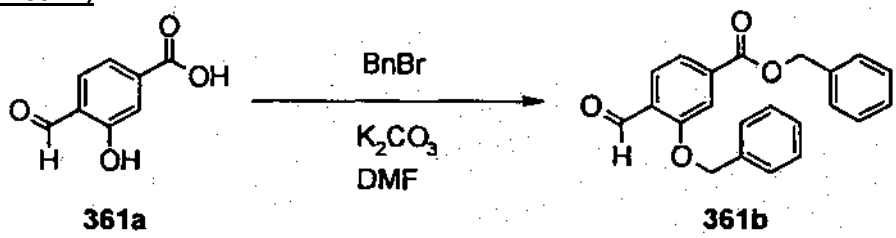


Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1432) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1431) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 665 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,06 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 361

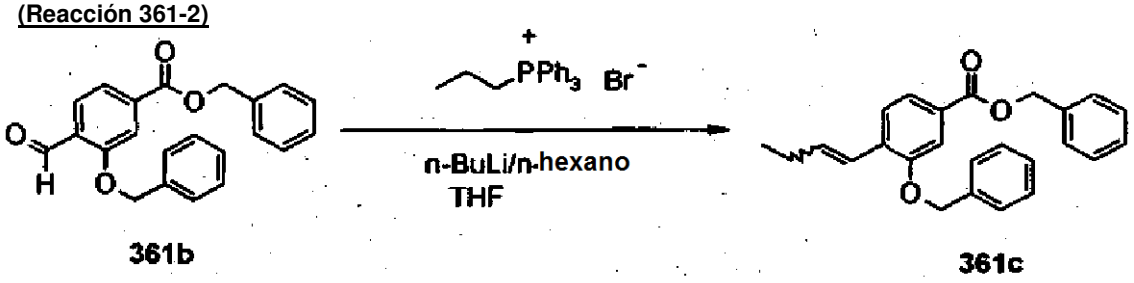
Compuesto 1433

(Reacción 361-1)



Bromuro de bencilo (2,17 ml, 18,3 mmol) se añadió a una disolución de ácido 4-formil-3-hidroxi-benzoico (1,01 g, 6,10 mmol) y carbonato potásico (3,37 g, 24,4 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante cinco horas. La disolución de reacción se vertió en agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 3-benciloxi-4-formil-benzoico (2,01 g, 95 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,58 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,73 (1H, br d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,35 (10H, m), 5,38 (2H, s), 5,24 (2H, s).

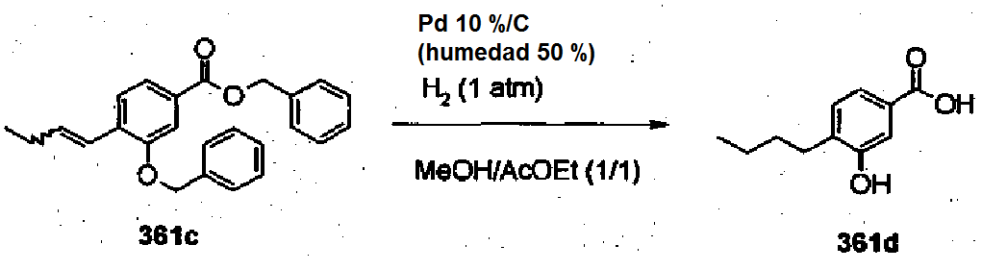
(Reacción 361-2)



n-Butil litio (disolución 1,65 M en n-hexano, 4,22 ml 6,92 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de bromuro de trifenil-n-propil-fosfonio (2,91 g, 7,54 mmol) en THF (49 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Además, una disolución del éster bencílico del ácido 3-benciloxi-4-formil-benzoico (2,01 g, 5,80 mmol) en THF (4,9 ml) se añadió gota a gota y a continuación la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una y disolución saturada de salmuera se añadieron a la disolución de reacción, y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar el éster bencílico del ácido 3-benciloxi-4-((E/Z)-but-1-enil)-benzoico (E/Z = 2:3, 1,74 g, 80 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,60 (2H, m), 7,50-7,30 (11H, m), 6,79 (0,4H, d, J = 16,1 Hz), 6,57 (0,6H, d, J = 11,7

Hz), 6,40 (0,4H, dt, J = 16,0, 6,6 Hz), 5,78 (0,6H, dt, J = 13,7, 5,9 Hz), 5,36 (1,2H, s), 5,35 (0,8H, s), 5,14 (0,8H, s), 5,14 (1,2H, s), 2,32-2,22 (2H, m), 1,09 (1,2H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (1,8H, t, J = 7,6 Hz).

(Reacción 361-3)

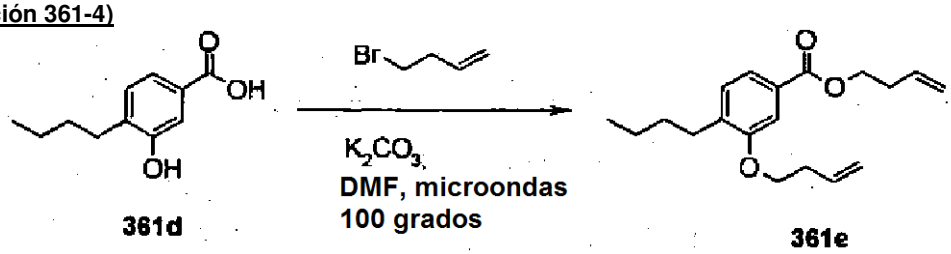


361c 361d

Pd/C 10 % (174 mg) se añadió al éster bencílico del ácido 3-benciloxi-4-((E/Z)-but-1-enil)-benzoico (1,74 g, 4,67 mmol) en un disolvente mezclado metanol-acetato de etilo (1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La disolución de reacción se filtró por Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida a continuación a presión reducida para dar el ácido 4-butil-3-hidroxi-benzoico (922 mg) como un compuesto en bruto.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42-7,39 (2H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 1,62-1,54 (2H, m), 1,42-1,33 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(Reacción 361-4)

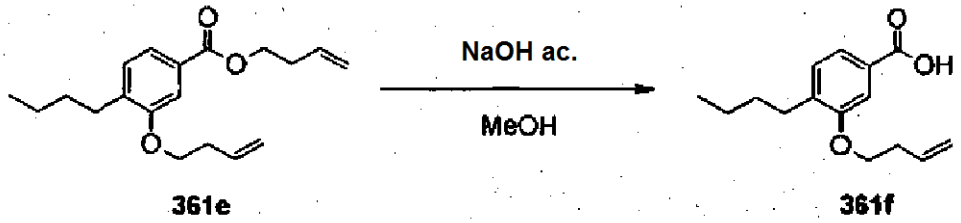


361d 361e

El but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-4-butil-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-1 usando el ácido 4-butil-3-hidroxi-benzoico como materia prima.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,97-5,82 (2H, m), 5,21-5,14 (2H, m), 5,13-5,08 (2H, m), 4,35 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,60-2,49 (4H, m), 1,60-1,52 (2H, m), 1,40-1,30 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(Reacción 361-5)

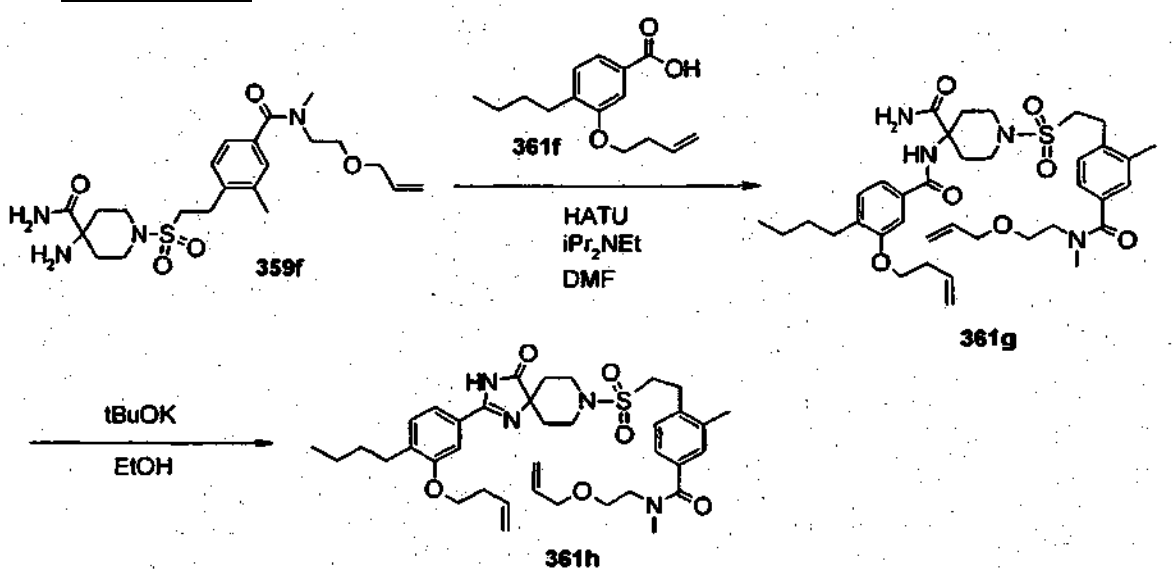


361e 361f

El ácido 3-but-3-eniloxi-4-butil-benzoico (243 mg, 93 %) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-2 usando el but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-4-butil-benzoico (318 mg, 1,05 mmol) como materia prima.

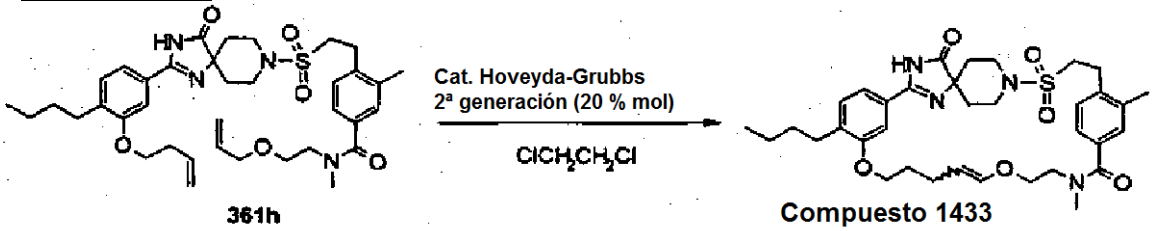
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,01-5,91 (1H, m), 5,21-5,15 (1H, m), 5,11-5,07 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,59-2,54 (2H, m), 1,61-1,53 (2H, m), 1,40-1,31 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz).

(Reacción 361-6)



N-(2-Aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-4-butil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimeti
5 l-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 359-9 usando el ácido 3-but-3-eniloxi-4-butil-benzoico (117 mg, 0,471 mmol) y la amida del ácido 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-fenil}-etanosul-fonil)-4-amino-piperidina-4-carboxílico amida como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 677 (M-H)-;
10 Tiempo de retención del HPLC 3,23 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 361-7)



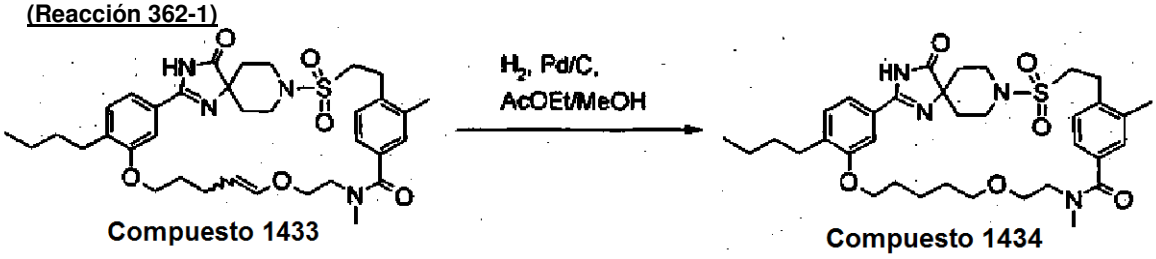
15 Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1433) (E/Z = 1:2) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando el reactivo de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación como catalizador) usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-4-butilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 651 (M+H)+;
20 Tiempo de retención del HPLC 3,13 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 362

Compuesto 1434

25

(Reacción 362-1)



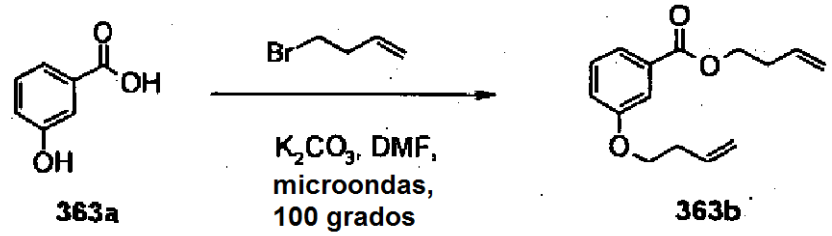
30 Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1434) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1433) como material de partida.

MS (ESI) m/z = 653 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,12 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 363

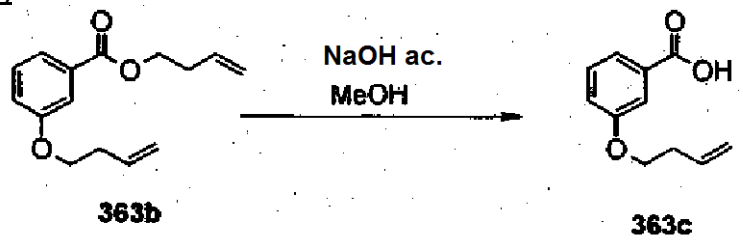
Compuesto 1435

(Reacción 363-1)



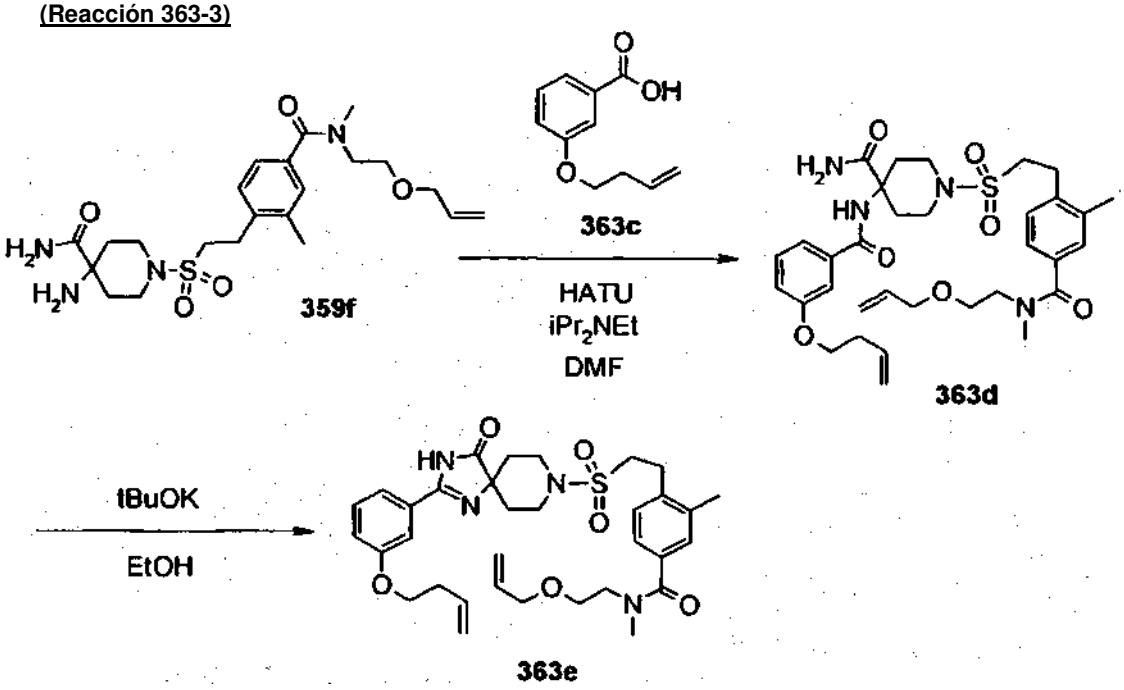
El but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-1 usando el ácido 3-hidroxi-benzoico como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (1H, br d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, br s), 7,33 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, br d, J = 8,3 Hz), 5,96-5,82 (2H, m), 5,20-5,10 (4H, m), 4,37 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,60-2,50 (4H, m).

(Reacción 363-2)



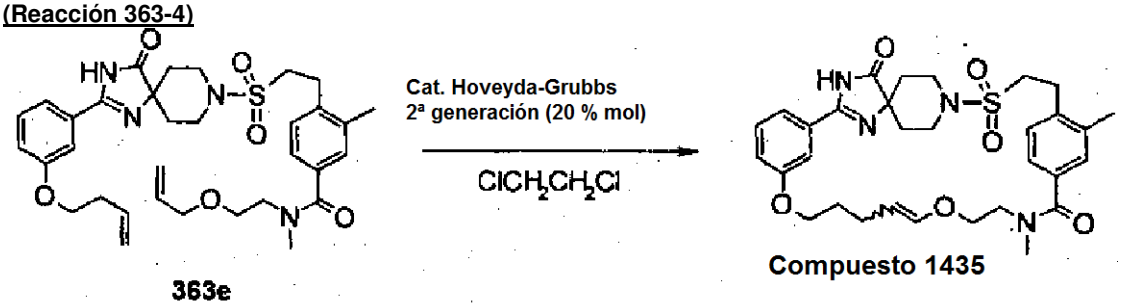
El ácido 3-But-3-eniloxi-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 337-2 usando el but-3-enil éster del ácido 3-but-3-eniloxi-benzoico como materia prima.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,58 (1H, m), 7,53-7,52 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,15-7,12 (1H, m), 5,99-5,88 (1H, m), 5,20-5,14 (1H, m), 5,11-5,07 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,57-2,51 (2H, m).

(Reacción 363-3)



N-(2-Aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benz amida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 359-9 usando ácido 3-but-3-eniloxi-benzoico y la amida del ácido 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-4-amino-piperidina-4-carboxílico como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 621 (M-H)-;
Tiempo de retención del HPLC 2,85 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 363-4)



363e

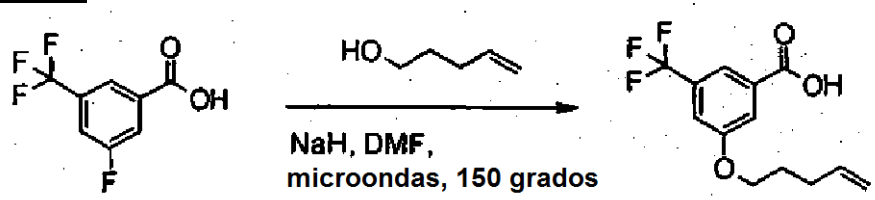
Compuesto 1435

Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1435) (E/Z = 1:2) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando el reactivo de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación como catalizador) usando N-(2-aliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benza mida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 595 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,70 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 364

Compuesto 1436

(Reacción 364-1)

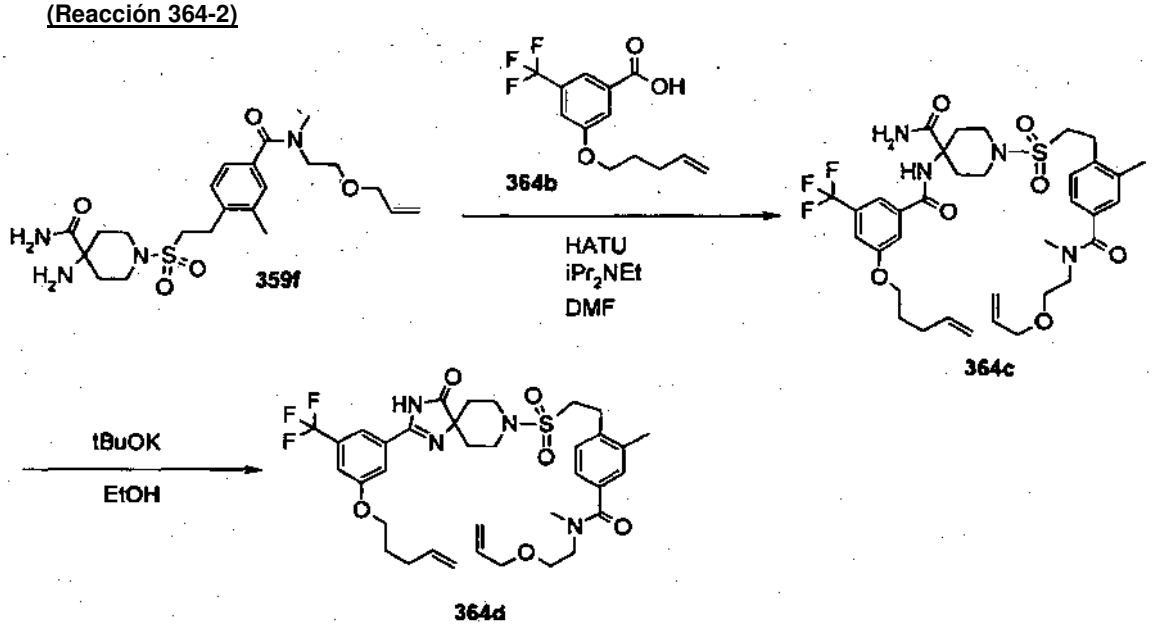


364a

364b

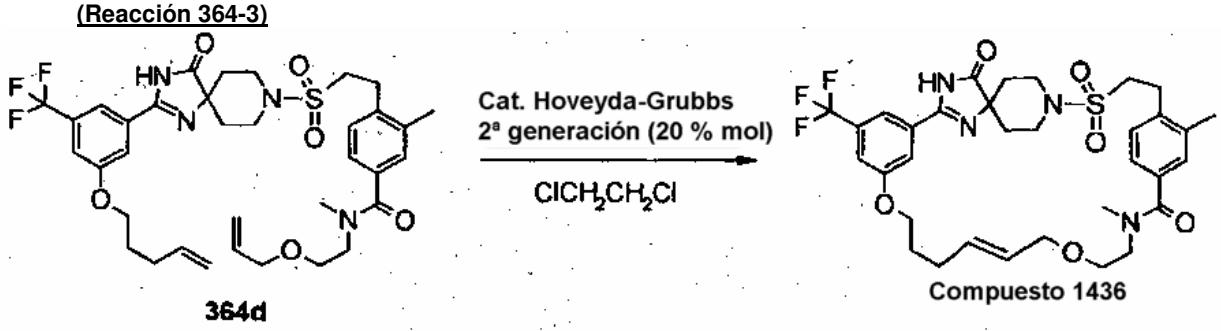
Una disolución de ácido 3-fluoro-5-trifluorometil-benzoico (400 mg, 1,92 mmol) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (suspensión oleosa al 60 %, 235 mg, 5,88 mmol) y pent-4-en-1-ol (506 mg, 5,88 mmol) en DMF (12 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C. Además, esta mezcla se irradió en un aparato de microondas (150 °C, 20 min). La disolución de reacción se vertió en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el ácido 3-pent-4-eniloxi-5-trifluorometil-benzoico (290 mg, 55 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,94 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,37 (1H, s), 5,91-5,81 (1H, m), 5,11-5,06 (1H, m), 5,05-5,02 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,30-2,24 (2H, m), 1,97-1,90 (2H, m);
MS (ESI) m/z = 273 (M-H)-;
Tiempo de retención del HPLC 2,50 min (condición de análisis LCMS-C-1).

(Reacción 364-2)



N-(2-Aliloxi-etil)-3,N-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-pent-4-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida se obtuvo por el mismo método que en la Reacción359-9 usando el ácido 3-pent-4-eniloxi-5-trifluorometil-benzoico y 1-(2-{4-[(2-aliloxi-etil)-metil-carbamoyl]-2-metilfenil)-etanosul-fonil)-4-amino-piperidina-4-carboxílico amida como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 705 (M+H)+
Tiempo de retención del HPLC 1,12 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 364-3)

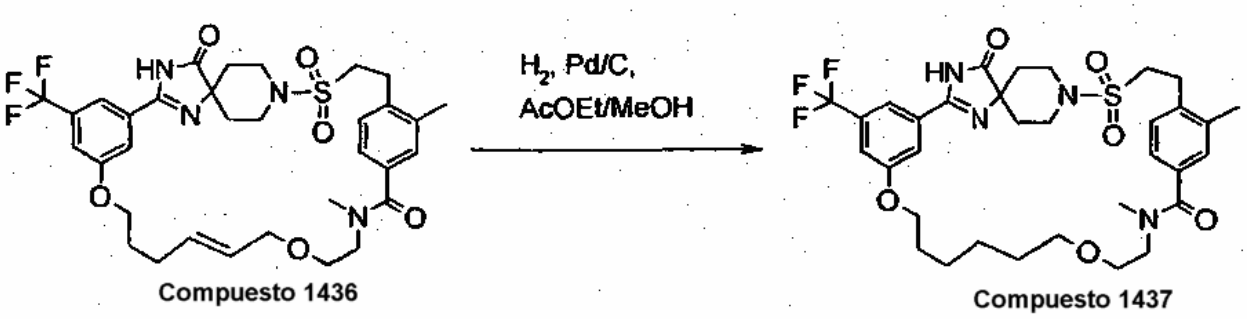


Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1436) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 (usando el reactivo de Hoveyda-Grubbs 2nd como catalizador) usando N-(2-aliloxi-etil)-3,N-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-pent-4-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil]-benzamida como material de partida. MS (ESI) m/z = 677 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,07 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 365

Compuesto 1437

(Reacción 365-1)



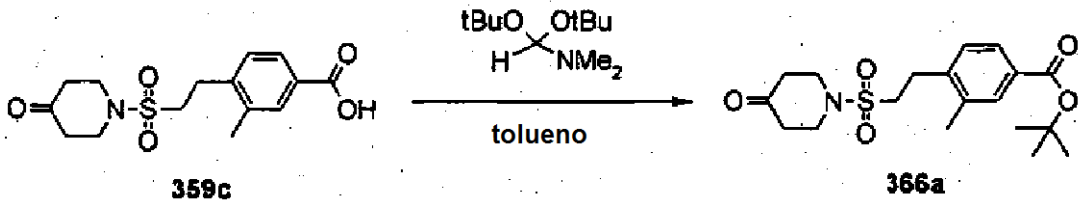
Compuesto 1436 Compuesto 1437

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1437) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1436) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 679 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,11 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 366

Compuesto 1438

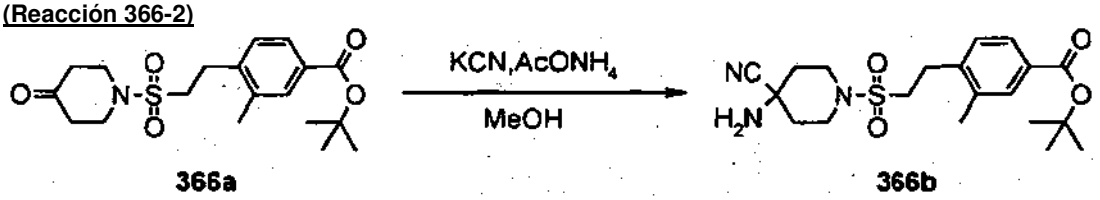
(Reacción 366-1)



359c 366a

Ácido 3-metil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzoico (1,23 g, 3,78 mmol) se suspendió en tolueno (20,0 ml). Di-terc-butoximetil-dimetil-amina (3,63 ml, 15,12 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. A continuación, di-terc-butoximetil-dimetil-amina (2,70 ml, 11,34 mmol) se añadió de nuevo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se dejó enfriar y se diluyo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y suero salino, La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 3-metil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzoico como un sólido de color blanco (1,01 g, 70,0 %).
MS (ESI) m/z = 382 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,54 min (condición de análisis LCMS-B-1).

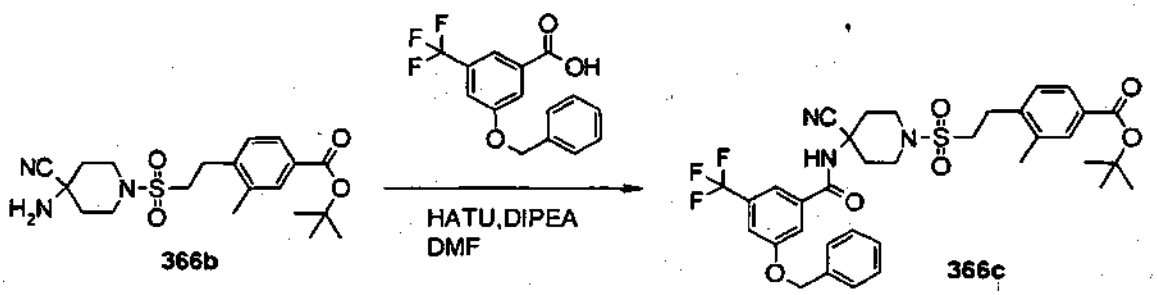
(Reacción 366-2)



366a 366b

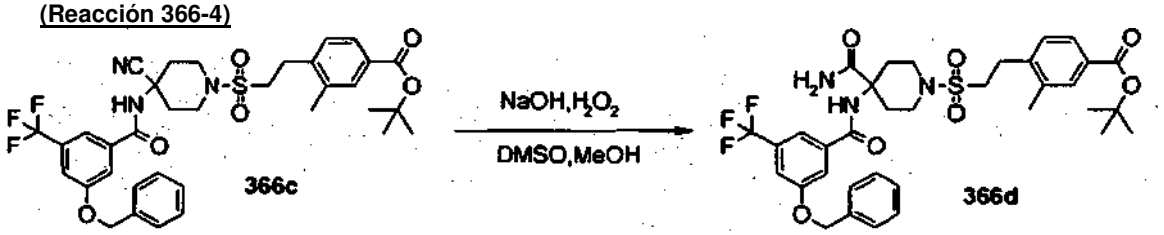
Éster terc-butílico del ácido 3-metil-4-[2-(4-oxo-piperidina-1-sulfonil)-etil]-benzoico (969,2 mg, 2,54 mmol), acetato de amonio (469,9 mg, 6,10 mmol) y cianuro de potasio (330,9 mg, 5,08 mmol) se disolvió en metanol (12,0 ml), y la mezcla se agitó a 65 °C durante una hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla se dejó enfriar y se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con suero salino, y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-amino-4-ciano-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico como un sólido amorfo (1,07 g). MS (ESI) m/z = 408 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,54 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 366-3)



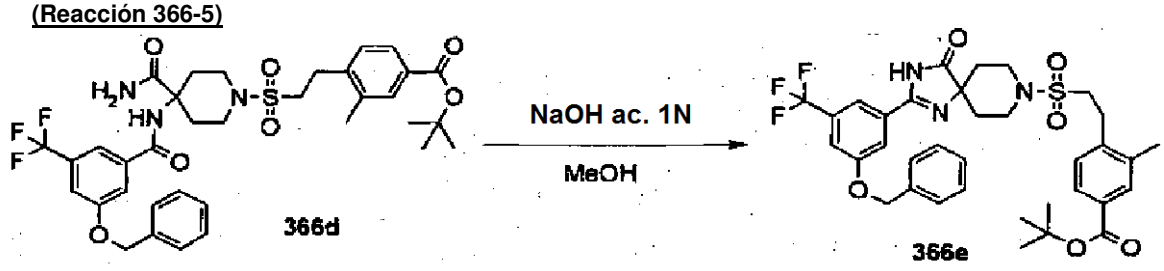
Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-amino-4-ciano-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico (500,0 mg, 1,23 mmol), ácido 3-benciloxi-5-trifluorometil-benzoico (436,1 mg, 1,47 mmol) y DIPEA (0,321 ml, 1,85 mmol) se disolvieron en DMF (5,50 ml). Se añadió HATU (561,2 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se diluyó con dietil éter, y la capas orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y suero salino. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(3-benciloxi-5-trifluorometil-benzoylamino)-4-ciano-piperidina-1-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico como un sólido amorfo de color amarillo (796,2 mg, 94,4 % en dos etapas).
MS (ESI) m/z = 685 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,16 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 366-4)



Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(3-benciloxi-5-trifluorometil-benzoilamino)-4-ciano-piperidina-1-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (1,40 g, 2,04 mmol) se disolvió en DMSO (0,188 ml, 2,65 mmol) y metanol (7,00 ml). Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,204 ml, 0,204 mmol) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %, 0,265 ml 2,65 mmol) se añadieron con enfriamiento de hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó de esta manera durante dos horas. Tras finalizar la reacción, se añadieron una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(3-benciloxi-5-trifluorometil-ben-zoylamino)-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico como un sólido amorfo de color amarillo (1,48 g).
MS (ESI) m/z = 704 (M+H)+.
Tiempo de retención del HPLC 1,15 min (condición de análisis LCMS-F-1).

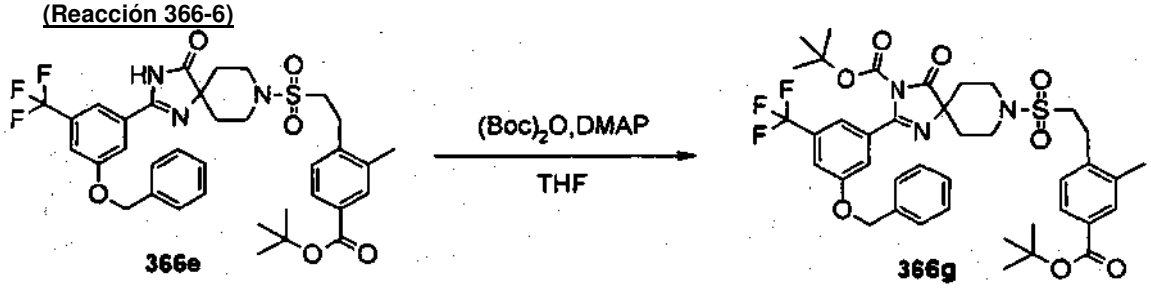
(Reacción 366-5)



Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(3-benciloxi-5-trifluorometil-benzoilamino)-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (1,23 g, 1,75 mmol) se disolvió en metanol (17,5 ml). Una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,75 ml, 1,75 mmol) se añadió a la mezcla que se agitó a 60 °C durante seis horas. Tras finalizar la reacción, la disolución de reacción se dejó enfriar y se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con suero salino, se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. EL residuo obtenido por concentración se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido

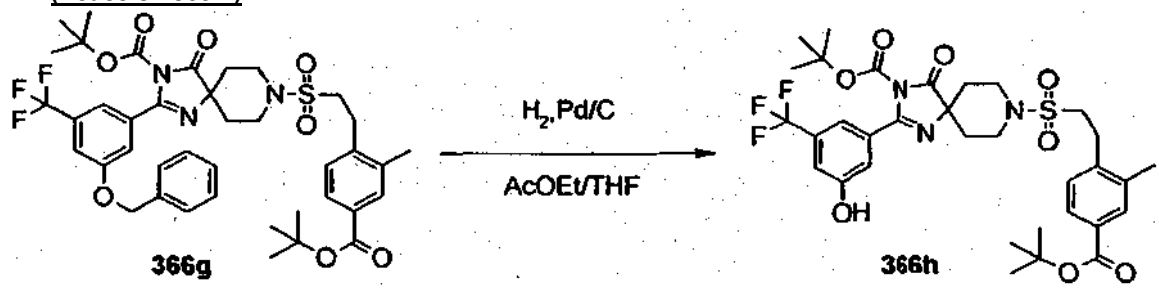
4-{2-[2-(3-benciloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico como un sólido amorfo de color amarillo (952,1 mg, rendimiento en dos etapas: 79,3 %).
MS (ESI) m/z = 686 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,19 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 366-6)



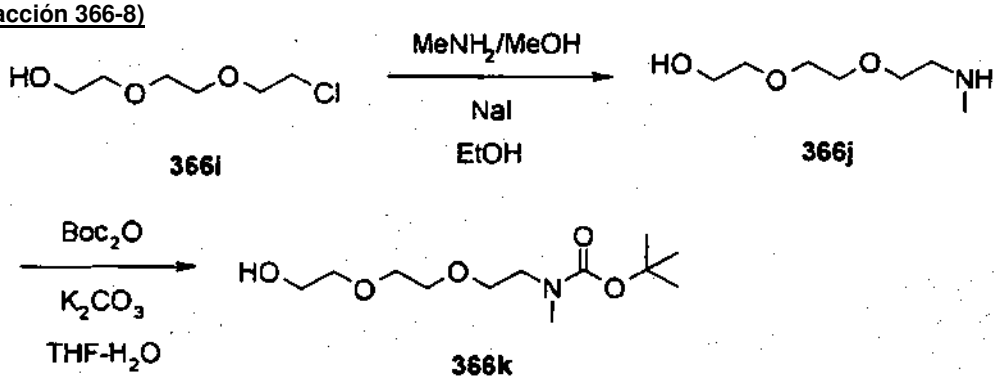
Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (1,14 g, 1,66 mmol) se disolvió en THF (8,0 ml). DMAP (60,8 mg, 0,498 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (725,6 mg, 3,32 mmol) se añadieron a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, dicarbonato de di-*terc*-butilo (181,0 mg, 0,830 mmol) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Tras finalizar la reacción, La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica, se lavó con suero salino. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico como un sólido de color blanco (1,11 g, 85,1 %).
MS (ESI) m/z = 786 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,20 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 366-7)



Éster terc-butílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (1,11 g, 1,41 mmol) se disolvió en acetato de etilo (45,0 ml)-THF (15,0 ml). Se añadió Pd-C (222 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de hidrógeno. Tras finalizar la reacción, el sólido de color negro se eliminó por filtración con celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-hy-droxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico como un sólido amorfo (1,01 g, 100 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,82 (2H, m), 7,22-7,24 (4H, m), 6,83 (1H, br), 3,68-3,74 (2H, m), 3,11-3,27 (6H, m), 2,50 (3H, s), 2,05-2,14 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 1,38 (9H, s);
MS (ESI) m/z = 696 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,13 min (condición de análisis LCMS-F-1).

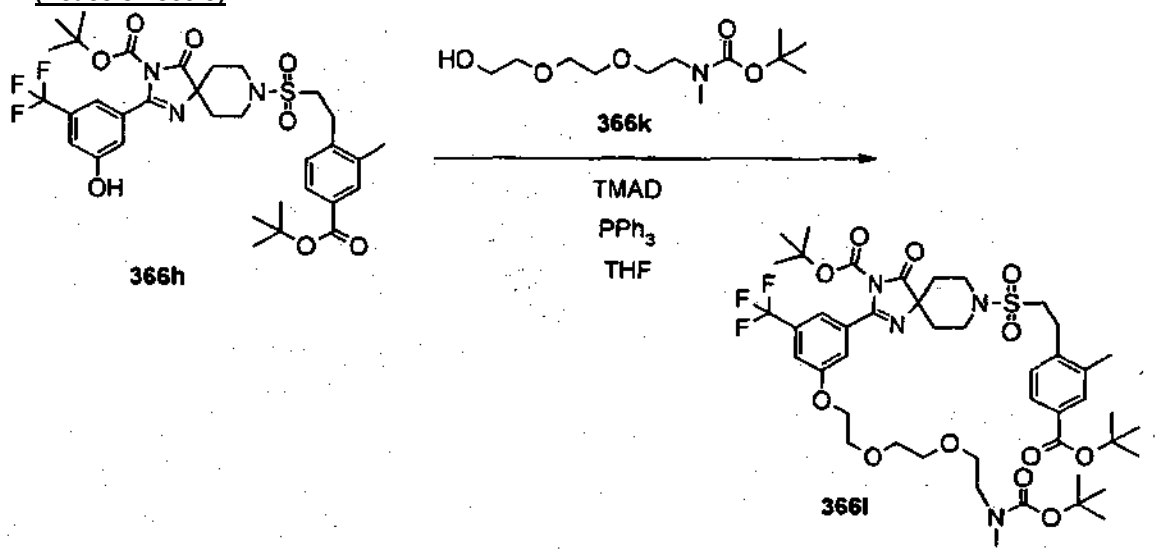
(Reacción 366-8)



2-[2-(2-cloro-etoxi)-etoxi]-etanol (2,00 ml, 13,8 mmol) se disolvió en etanol (14,0 ml). Una disolución de metilamina en metanol (40 %, 14,0 ml, 138 mmol) y yoduro sódico (103 mg, 0,67 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas y a continuación se agitó a 75 °C durante siete horas bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etanol como un producto en bruto.

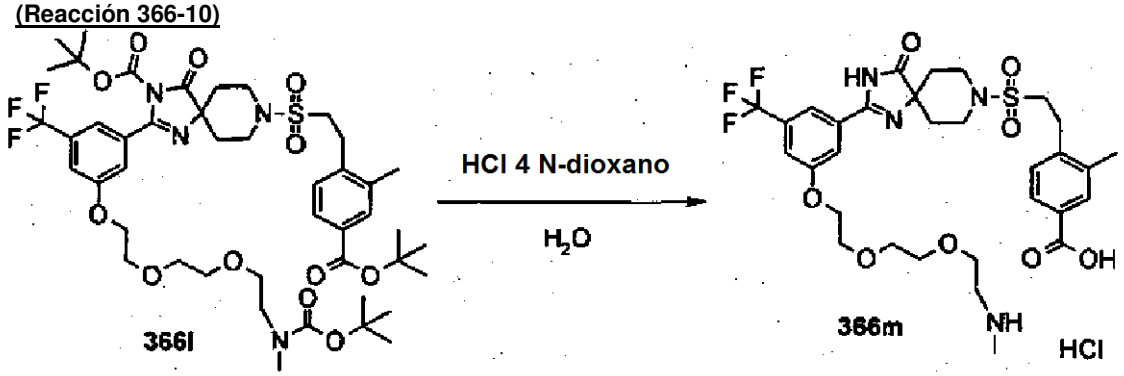
2-[2-(2-Metilamino-etoxi)-etoxi]-etanol se disolvió en THF (6,88 ml)-agua (6,88 ml). dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,01 g, 41,3 mmol) y carbonato potásico (5,71 g, 41,3 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil}-metil-carbámico (1,53 g, 42 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,74-3,72 (2H, m), 3.67-3.60 (8H, m), 3,42-3,39 (2H, br m), 2,91 (3H, s), 1,45 (9H, s).

(Reacción 366-9)



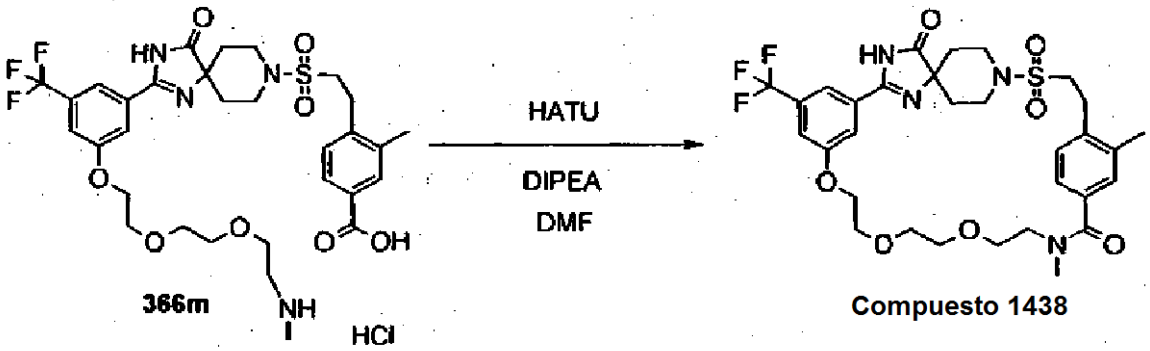
Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-Butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (30,0 mg, 43,1 µmol), éster terc-butílico del ácido {2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil}-metil-carbámico (22,7 mg, 86,2 µmol) y trifenilfosfina (22,6 mg, 86,2 µmol) se disolvieron en THF (0,22 ml), TMAD (14,8 mg, 86,2 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido
2-[3-(2-{2-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (37,4 mg, 86 %).
MS (ESI) m/z = 941 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,18 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 366-10)



El éster terc-butílico del ácido 2-[3-(2-{2-[2-(tert-Butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (37,4 mg, 39,7 µmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4 N - dioxano (4 ml), Agua (14,3 µl, 795 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el clorhidrato del ácido 3-metil-4-{2-[2-(3-{2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoico (28,0 mg, 98 %).
MS (ESI) m/z = 685 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,88 min (condición de análisis LCMS-B-1).

(Reacción 366-11)

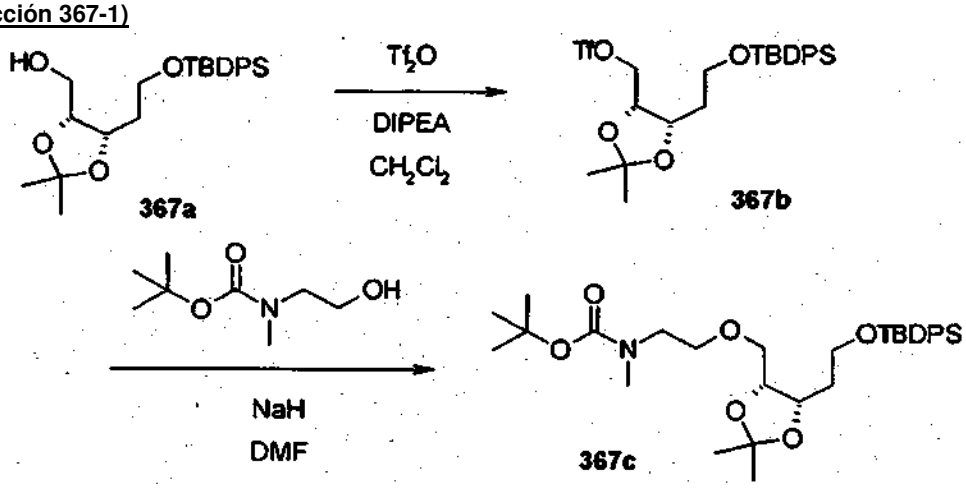


El clorhidrato del ácido 3-metil-4-{2-[2-(3-{2-[2-(2-metilamino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoico (26,0 mg, 36,1 µmol) se disolvió en DMF (7,21 ml). DIPEA (62,8 µl, 361 µmol) y HATU (68,6 mg, 180 µmol) se añadieron a la mezcla que se agitó a 70 °C durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-acetato de etilo) para dar un compuesto macrocíclico saturado (Compuesto 1438) (20,8 mg, 87 %).
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,93 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,25-7,22 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,78-3,35 (16H, m), 3,11-3,06 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,98 (2H, td, J = 13,0, 4,0 Hz), 1,56 (2H, d, J = 12,9 Hz);
MS (ESI) m/z = 667 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,25 min (condición de análisis LCMS-B-1).

Ejemplo 367

Compuesto 1439

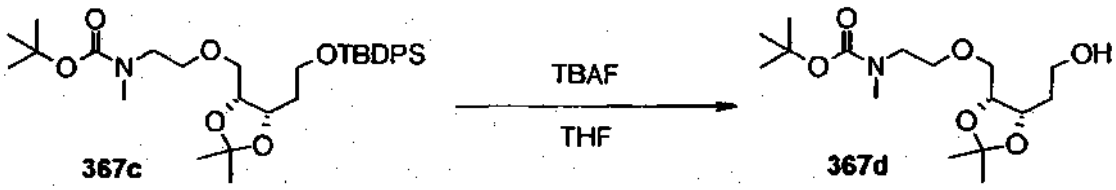
(Reacción 367-1)



{(4R,5S)-5-[2-(tert-Butil-difenil-silaniloxi)-etil]-2,2-dimetil-[l,3]dioxolan-4-il}-metanol (159 mg, 0,38 mmol) se disolvió en diclorometano (1,15 ml). Diisopropiletilamina (200 µl, 1,15 mmol) y Tf_2O (77,4 µl, 0,46 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el (4R,5S)-5-[2-(tert-butil-difenil-silanyloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico como un producto en bruto.

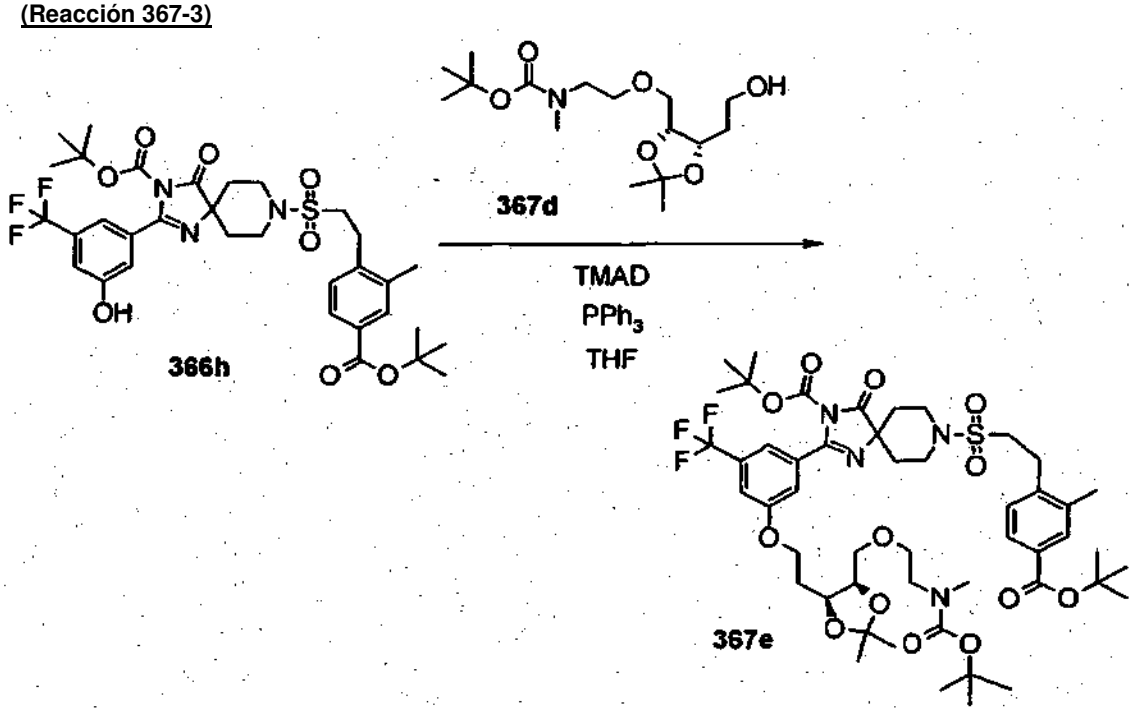
El éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico (73,9 mg, 0,42 mmol) se disolvió en THF (1,15 ml). Hidruro de sodio (50 %, 22,1 mg, 0,46 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. El (4R,5S)-5-[2-(tert-butil-difenil-silanyloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster de ácido trifluoro-metanosulfónico se añadió a la disolución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido (2-{(4R,5S)-5-[2-(tert-butil-difenil-silanyloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi}-etil)-metil-carbámico (82,2 mg, 38 %).
MS (ESI) m/z = 572 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,27 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 367-2)



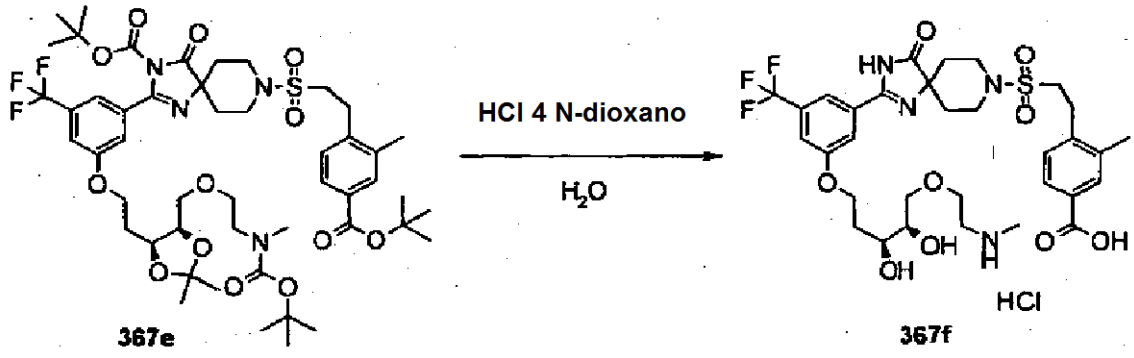
El éster terc-butílico del ácido (2-{(4R,5S)-5-[2-(tert-Butil-difenil-silanyloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi}-etil)-metil-carbámico (82,2 mg, 0,14 mmol) se disolvió en THF (0,19 ml). TBAF (disolución 1,0 M en THF, 0,19 ml, 0,19 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el éster terc-butílico del ácido {2-[(4R,5S)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmeth-oxi]-etil}-metil-carbámico (41,7 mg, 88 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4,34-4,31 (1H, m), 4,25 (1H, c, J = 6,1 Hz), 3,84-3,74 (2H, m), 3,54-3,47 (6H, m), 2,90 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 7,8, 3,3 Hz), 1,82-1,78 (2H, br m), 1,45-1,44 (12H,. m), 1,35 (3H, s).

(Reacción 367-3)



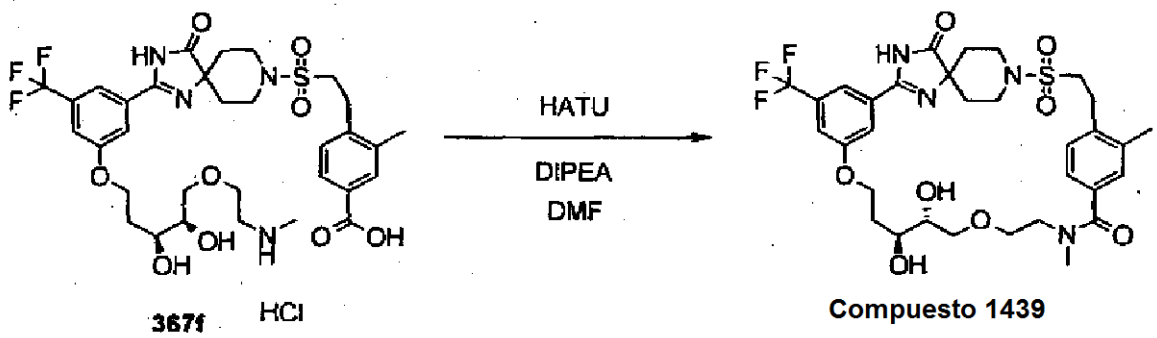
El éster terc-butílico del ácido 2-(3-(2-((4S,5R)-5-((2-(tert-Butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)metil)-2,2-dimetil-,3-dioxolan-4-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-8-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-metilfenetilsulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 366-9 usando el éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tria-za-spiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico y el éster terc-butílico del ácido {2-[(4R,5S)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi]-etil}-metil-carbámico como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 1012 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,21 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 367-4)



El clorhidrato del ácido 4-[2-(2-{3-[(3S,4R)-3,4-Dihidroxi-5-(2-metilamino-etoxi)-pentiloxi]-5-trifluorometil-fenil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 366-10 usando el éster terc-butílico del ácido 2-(3-(2-((4S,5R)-5-((2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-8-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-metilfenetilsulfonil)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico como material de partida.
MS (ESI) m/z = 729 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,80 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 367-5)



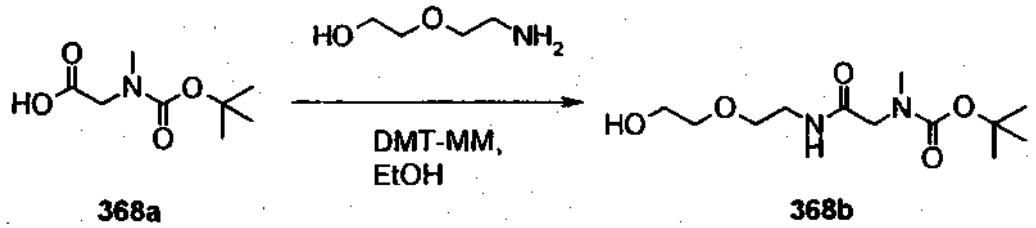
367f HCl **Compuesto 1439**

Un compuesto macrocíclico saturado (Compuesto 1439) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 366-11 usando el clorhidrato del ácido 4-[2-(2-{3-[(3S,4R)-3,4-dihidroxi-5-(2-metilamino-etoxi)-pentiloxi]-5-trifluorometil-fenil}-4-oxo-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-benzoico como material de partida.
MS (ESI) m/z = 697 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,92 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 368

Compuesto 1440

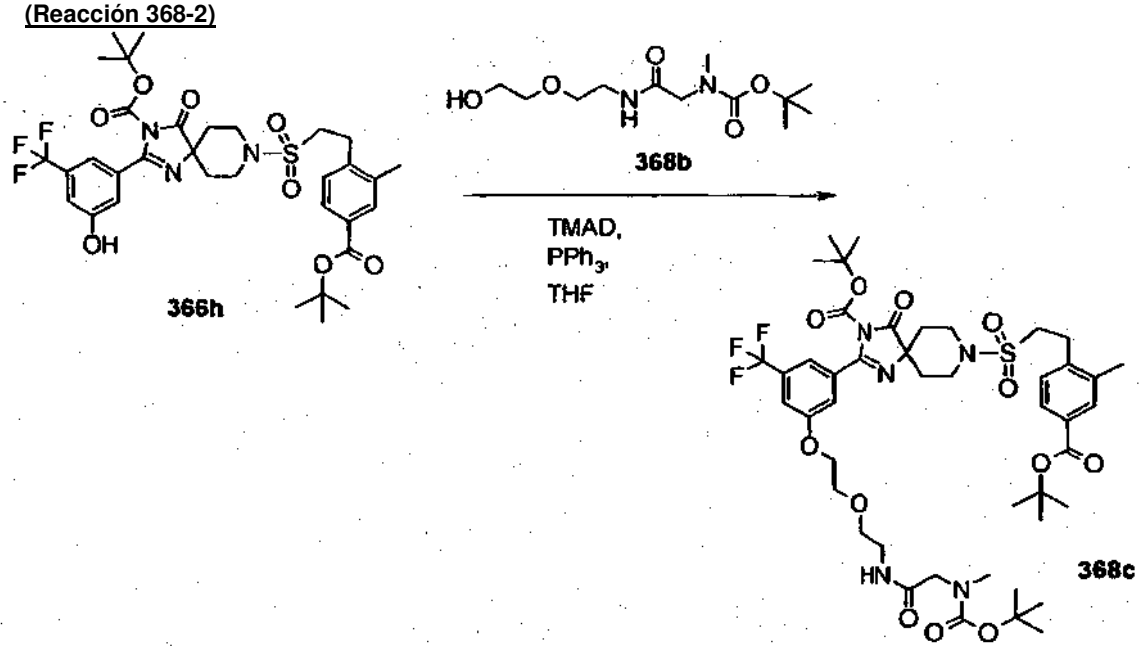
(Reacción 368-1)



368a **368b**

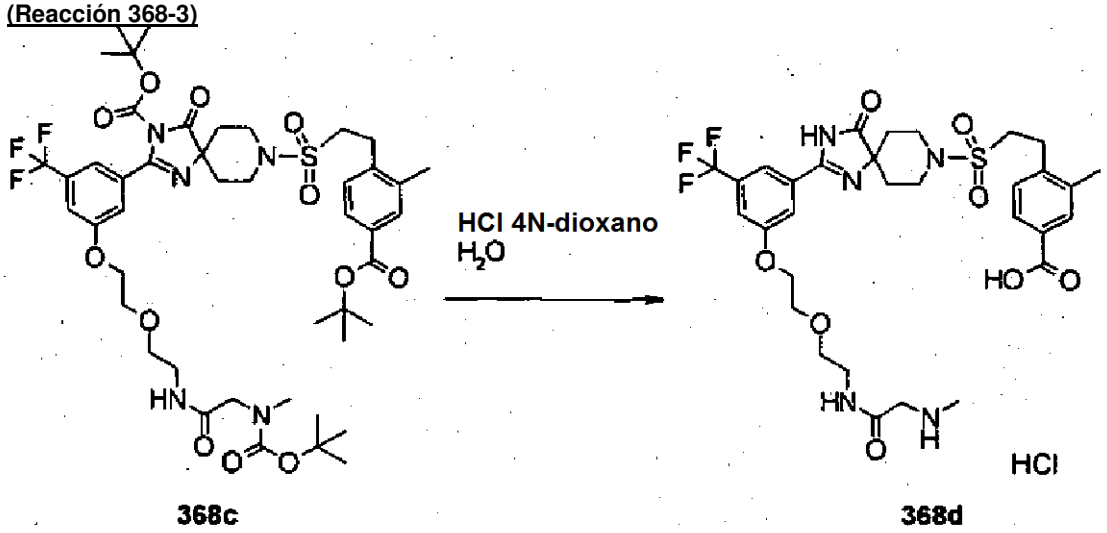
BOC-sarcosina (900 mg, 4,76 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), 2-(2-Aminoetoxi)etanol (0,477 ml, 4,76 mmol) y cloruro de n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (1,79 g, 5,71 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano-metanol) para dar el éster terc-butílico del ácido {[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilcarbamoil]-metil}-metil-carbámico. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 368-2)



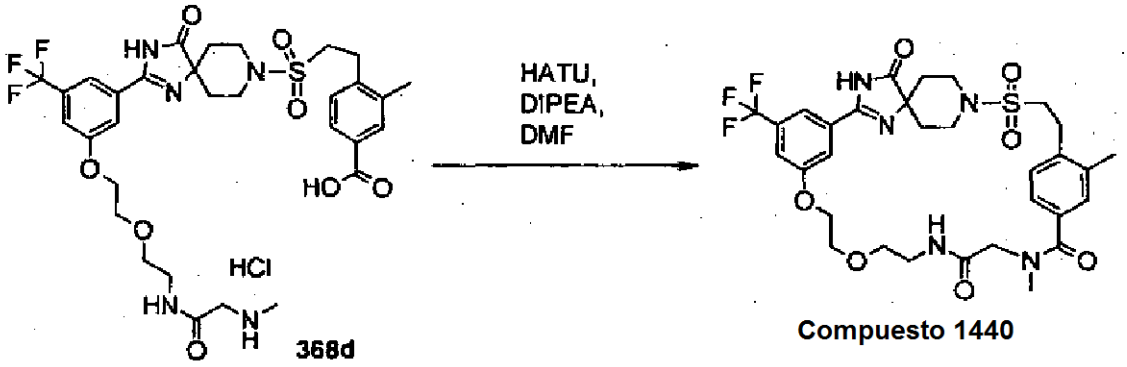
El éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-Butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-[3-(2-{2-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-acetylamino]-etoxi}-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 366-9 usando el éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico y {[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilcarbamoil]-metil}-metil-carbámico como materiales de partida. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 368-3)



El clorhidrato del ácido 3-metil-4-{2-[2-(3-{2-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-etoxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoico se obtuvo por el mismo método que en la Reacción366-10 usando el éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-[3-(2-{2-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-5-trifluorometil-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (13 mg, 0,0136 mmol) como material de partida. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

(Reacción 368-4)

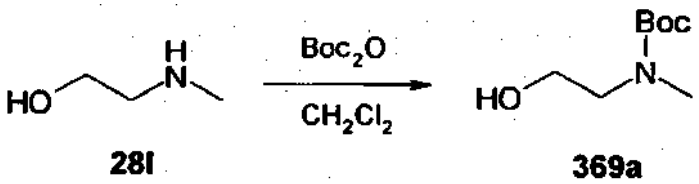


Un compuesto macrocíclico saturado (Compuesto 1440) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción366-11 usando el clorhidrato del ácido 3-metil-4-{2-[2-(3-{2-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-etoxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoico como material de partida.
MS (ESI) m/z = 680 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,89 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 369

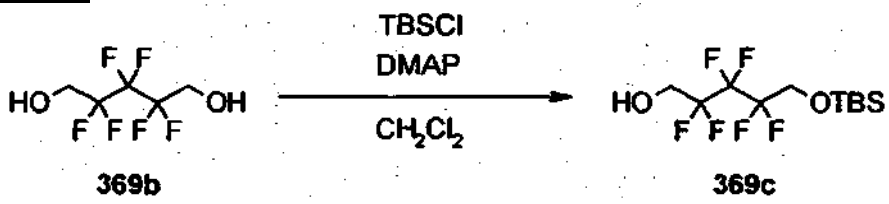
Compuesto 1441

(Reacción 369-1)



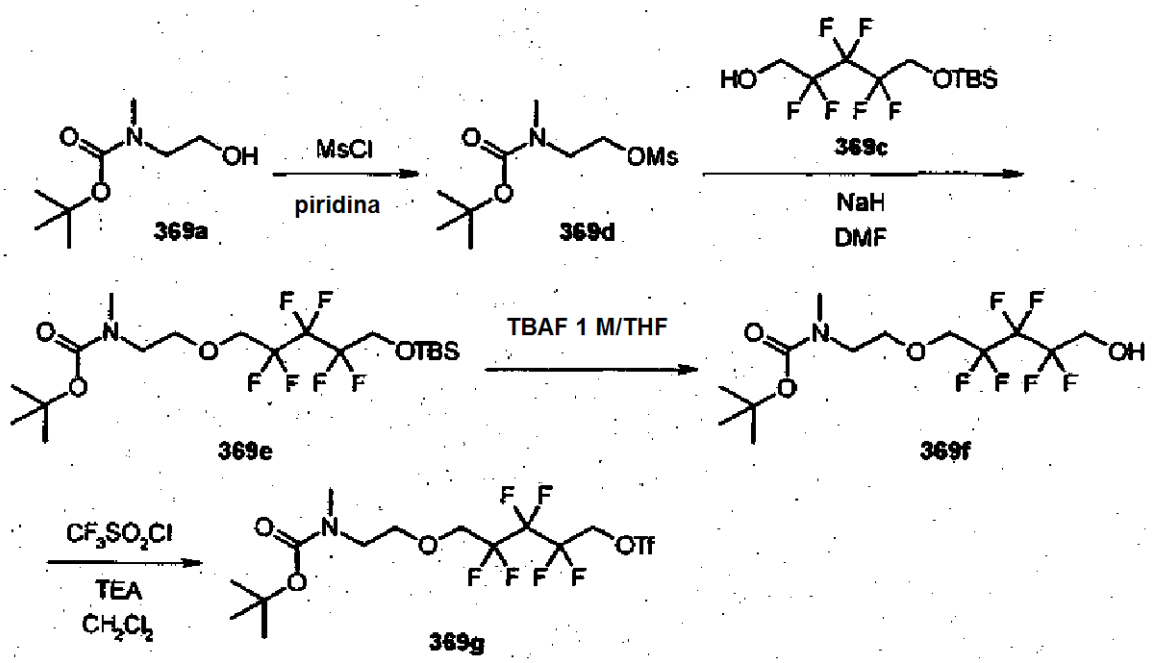
Una mezcla de 2-(metilamino)etanol (5,2 g, 69,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (15,8 g, 72,7 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua. se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 1,1-dimetiletil éster del ácido (2-hidroxietil)metilcarbámico (12,1 g, rendimiento del 100 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, m), 2,91 (3H, s), 3,39-3,41 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m).

(Reacción 369-2)



4-Dimetilaminopiridina (634 mg, 5,2 mmol) se añadió a una disolución de 2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentano-1,5-diol (1 g, 4,7 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsiilo (708 mg, 4,7 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía el columna de gel de sílice para dar 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentan-1-ol (770 mg, 50 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, m), 4,07-4,11 (4H, m).

(Reacción 369-3)



El 1,1-dimetiletil éster del ácido (2-hidroxietil)metilcarbámico (350 mg, 2,0 mmol) se disolvió en piridina (2 ml). Cloruro de mesilo (0,229 ml, 2,1 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para dar el 2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil éster del ácido metanosulfónico. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

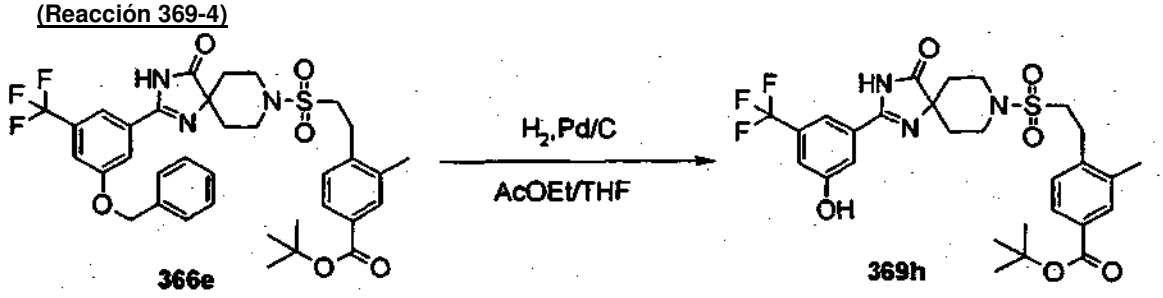
5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentan-1-ol (400 mg, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml). hidruro de sodio (51,5 mg, 1,29 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una disolución de 2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil éster del ácido metanosulfónico obtenido anteriormente en dimetilformamida (0,5 ml) se añadió a continuación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó a continuación con agua. se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido {2-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-penty-loxi]-etil}-metil-carbámico. Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

El éster terc-butílico del ácido {2-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentyloxi]-etil}-metil-carbámico obtenido anteriormente se disolvió en una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrafurano (0,2 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido [2-(2,2,3,3,4,4-hexafluoro-5-hidroxi-pentiloxi)-etil]-metil-carbámico (70 mg). Este se usó en la reacción siguiente sin purificación completa.

El éster terc-butílico del ácido [2-(2,2,3,3,4,4-Hexafluoro-5-hidroxi-pentiloxi)-etil]-metil-carbámico obtenido anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (0,5 ml). Trietilamina (0,0528 ml, 0,38 mmol) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,0212 ml, 0,20 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 5-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (66 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 2,89 (3H, s), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,73-4,83 (m, 2H).

(Reacción 369-4)

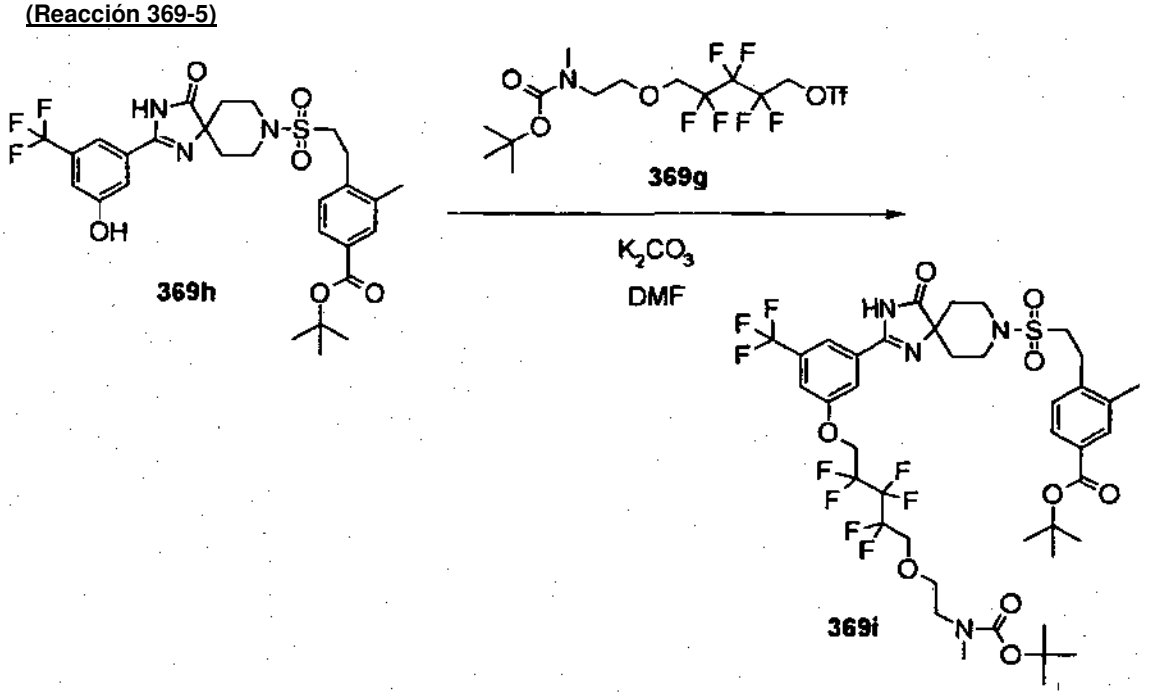


El éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (952,0 mg, 1,39 mmol) se disolvió en acetato de etilo (15,0 ml)-THF (5,0 ml). Se añadió Pd-C (190,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo atmósfera de hidrógeno. Tras finalizar la reacción, el precipitado sólido se disolvió añadiendo diclorometano y metanol, y el sólido negro restante se eliminó por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico como un sólido de color blanco (776,2 mg, 93,8 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,7 (1H, br), 10,6 (1H, br), 7,66-7,80 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, s), 3,59-3,70 (2H, m), 3,27-3,43 (4H, m), 3,04-3,08 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,79-1,88 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,55 (9H, s); MS (ESI) m/z = 596 (M+H)+;

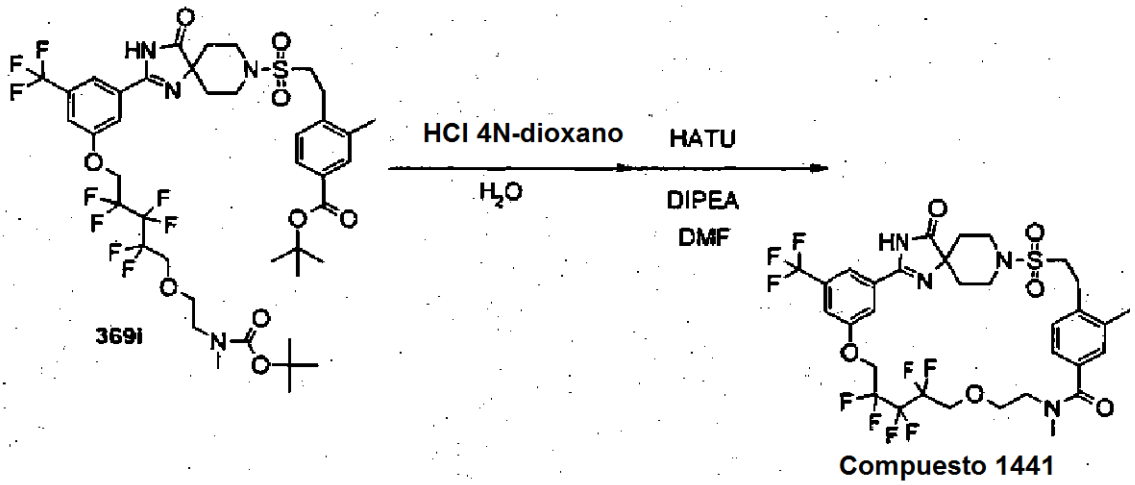
Tiempo de retención del HPLC 1,12 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 369-5)



Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (77,0 mg, 0,13 mmol) y 5-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (58,0 mg, 0,13 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadieron carbonato de potasio (53,8 mg, 0,39 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó a continuación con salmuera saturada, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-{5-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentiloxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (57 mg, 46 %). MS (ESI) m/z = 947 (M+H)+.

(Reacción 369-6)

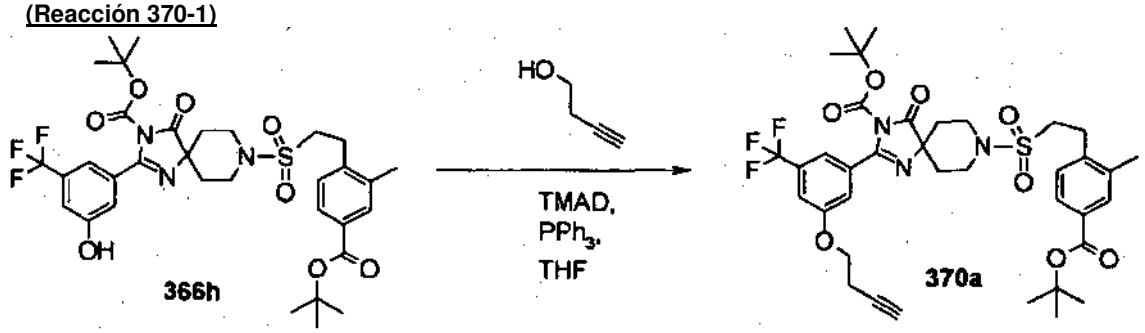


Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[2-(3-{5-[2-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-pentyloxi}-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico (56 mg, 0,059 mmol) se disolvió en agua (0,1 ml) y ácido clorhídrico 4 N -dioxano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió a continuación en DMF (5 ml).. Trietilamina (0,053 ml, 0,384 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (144 mg, 0,384 mmol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó con agitación a 70 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar a un compuesto macrocíclico saturado (Compuesto 1441) (12 mg, 21 %).
MS (ESI) m/z = 773 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 6,52 min (condición de análisis LCMS-A-2).

Ejemplo 370

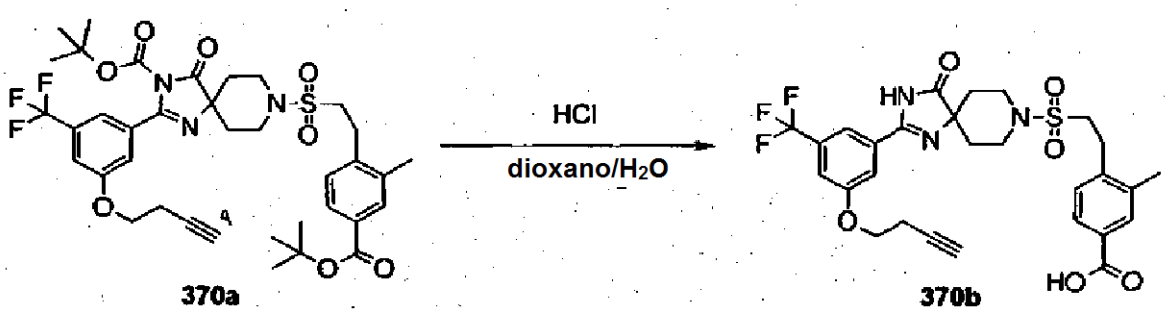
Compuesto 1442

(Reacción 370-1)



Éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-Butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-but-3-ynyloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (37,9 mg, 71 %) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 366-9 usando el éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico como materiales de partida. MS (ESI) m/z = 592 (M-Boc-tBu)+;
Tiempo de retención del HPLC 3,79 min (condición de análisis LCMS-A-1).

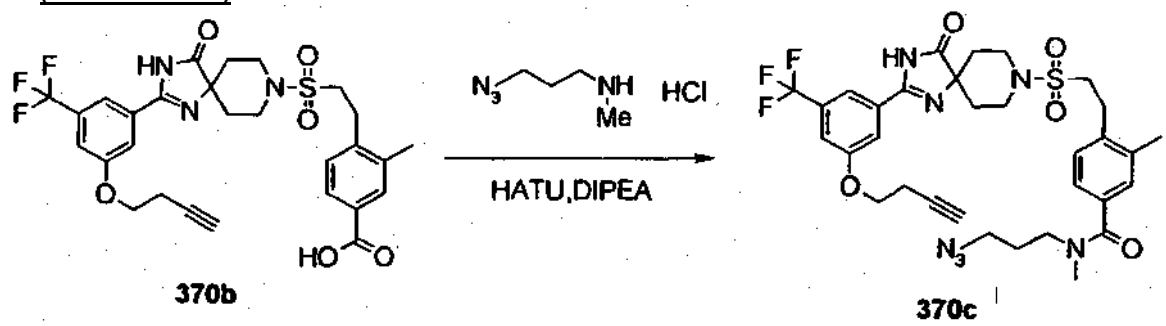
(Reacción 370-2)



370a 370b

Ácido clorhídrico 4 M -dioxano (1,80 ml) y agua (0,0173 ml, 0,960 mmol) se añadieron al éster terc-butílico del ácido 8-[2-(4-tert-butoxicarbonil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-but-3-iniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-3-carboxílico (35,9 mg, 0,048 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el ácido 4-{2-[2-(3-but-3-iniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico como un sólido de color blanco.
MS (ESI) m/z = 592 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,91 min (condición de análisis LCMS-F-1).

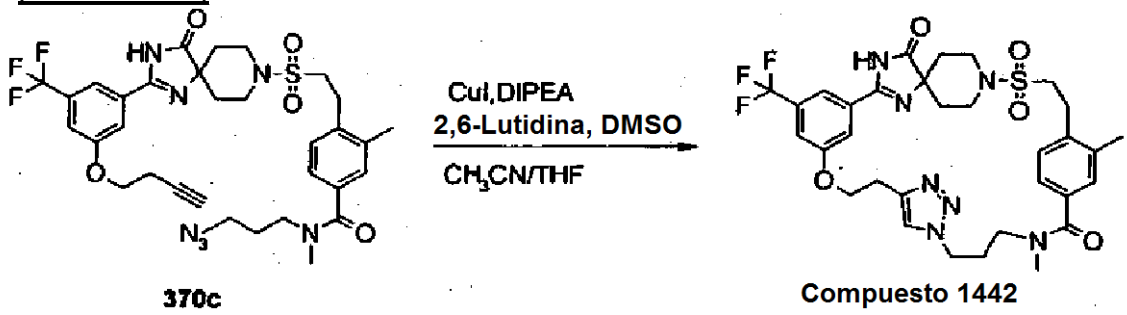
(Reacción 370-3)



370b 370c

Ácido 4-{2-[2-(3-But-3-iniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-benzoico, Clorhidrato de (3-azido-propil)-metilamina (15,3 mg, 0,101 mmol) y DIPEA (0,044 ml, 0,255 mmol) se disolvieron en DMF (0,400 ml). HATU (0,038 mg, 0,101 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capas orgánica se lavó a continuación con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y suero salino. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano-acetato de etilo) para dar N-(3-azido-propil)-4-{2-[2-(3-but-3-iniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida como una sustancia oleosa incolora.
MS (ESI) m/z = 688 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 1,05 min (condición de análisis LCMS-F-1).

(Reacción 370-4)



370c Compuesto 1442

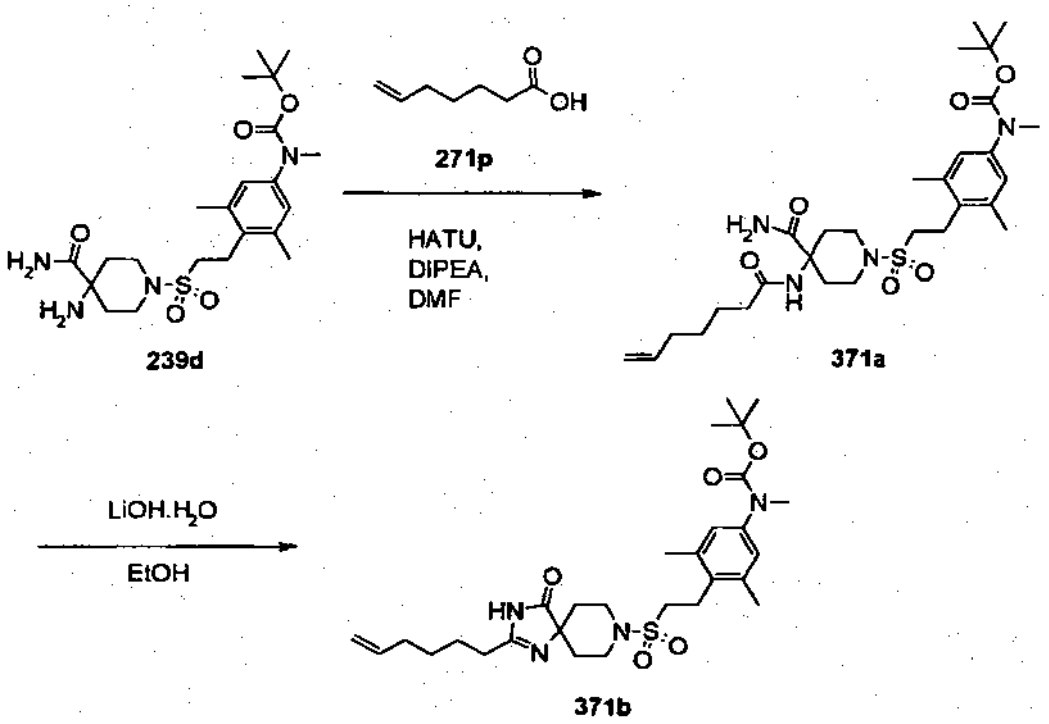
N-(3-Azido-propil)-4-{2-[2-(3-but-3-iniloxii-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida se disolvió en acetonitrilo (17,0 ml)-THF (4,0 ml). DMSO (0,022 ml), DIPEA (0,012 ml, 0,069

mmol), 2,6-lutidinae (0,0053 ml, 0,046 mmol) y yoduro de cobre(I) (13,2 mg, 0,069 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, yoduro de cobre (I) (13,2 mg, 0,069 mmol) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y el precipitado sólido se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y suero salino. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano-acetato de etilo y diclorometano-metanol) para dar un compuesto macrocíclico (Compuesto 1442) como un sólido de color blanco (3,2 mg, 20,2 % en tres etapas).
MS (ESI) m/z = 688 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 0,94 min (condición de análisis LCMS-F-1).

Ejemplo 371

Compuesto 1443

(Reacción 371-1)

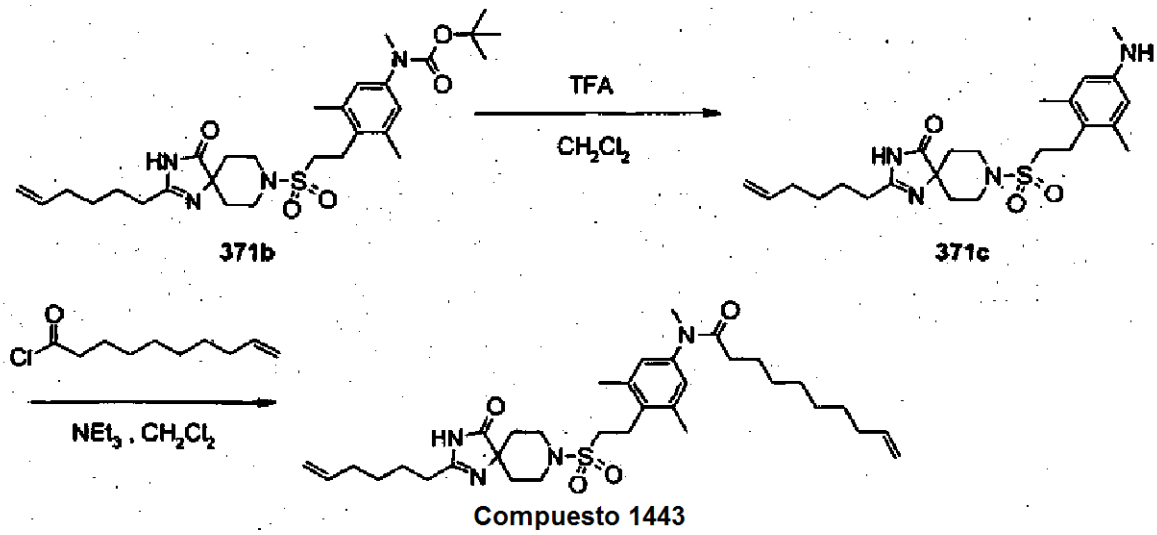


El éster terc-butílico del ácido {4-[2-(4-carbamoil-4-hept-6-enoilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico se obtuvo como un compuesto en bruto por el mismo método que en la Reacción 359-9 usando ácido hept-6-enoico y el éster terc-butílico del ácido {4-[2-(4-amino-4-carbamoil-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 579 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,49 min (condición de análisis LCMS-B-1).

El éster terc-butílico del ácido -(4-Carbamoil-4-hept-6-enoilamino-piperidina-1-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico obtenido anteriormente (compuesto en bruto, 1,00 g) se disolvió en etanol. Hidróxido de litio monohidrato (188 mg, 4,48 mmol) se añadió a lo anterior, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 19 horas. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-carbámico (821 mg, 1,47 mmol).
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (1H, br s), 6,92 (2H, s), 5,83-5,73 (1H, m), 5,04-4,96 (2H, m), 3,80-3,74 (2H, m), 3,45-3,38 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,16-3,12 (2H, m), 3,01-2,97 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,34 (6H, s), 2,10 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,02-1,95 (2H, m), 1,71-1,59 (4H, m), 1,46 (9H, s);

MS (ESI) m/z = 561 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,61 min (condición de análisis LCMS-A-1).

(Reacción 371-2)



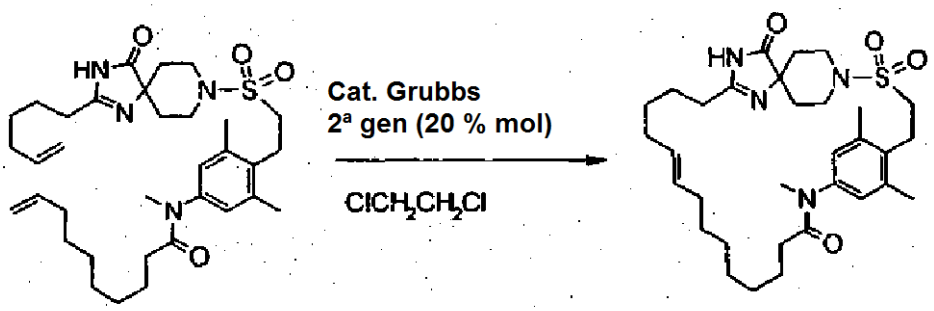
Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(2-Hex-5-enil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-metil-carbámmico (820 mg, 1,46 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (16 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de reacción se concentró, y se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno, La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilaminofenil)-etanosulfonil]-2-hex-5-enil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona (686 mg) como compuesto en bruto.

El producto en bruto resultante, 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-hex-5-enil-1,3,8-tri-aza-spiro[4,5]dec-1-en-4-ona (160 mg, 0,35 mmol) se disolvió en cloruro de metileno. Se añadieron cloruro de 9-decenoilo (0,35 mmol) (preparando dejando que cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF actuaran sobre el ácido 9-decenoico en cloruro de metileno) y trietilamina (0,195 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron a la disolución de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-metilamida del ácido dec-9-enoico (Compuesto 1443) (100 mg, 48 % en dos etapas).
MS (ESI) m/z = 613 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 5,80 min (condición de análisis LCMS-C-1).

Ejemplo 372

Compuesto 1444

(Reacción 372-1)



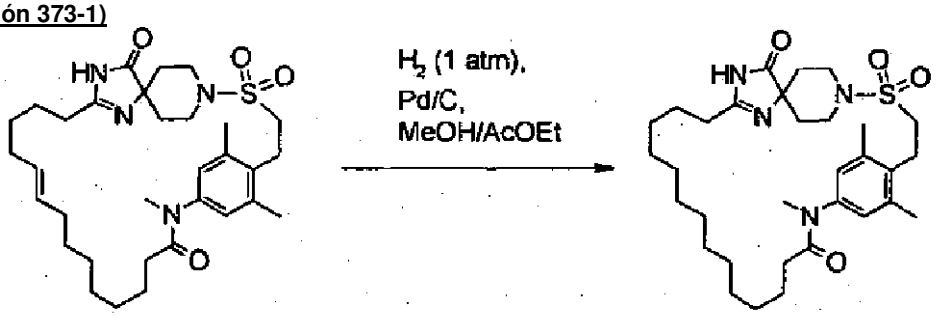
Compuesto 1443 Compuesto 1444

Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1444) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción338-1 usando la {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-metil-amida del ácido dec-9-enoico como material de partida.
MS (ESI) m/z = 585 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 5,15 min (condición de análisis LCMS-B-2).

Ejemplo 373

Compuesto 1445

(Reacción 373-1)



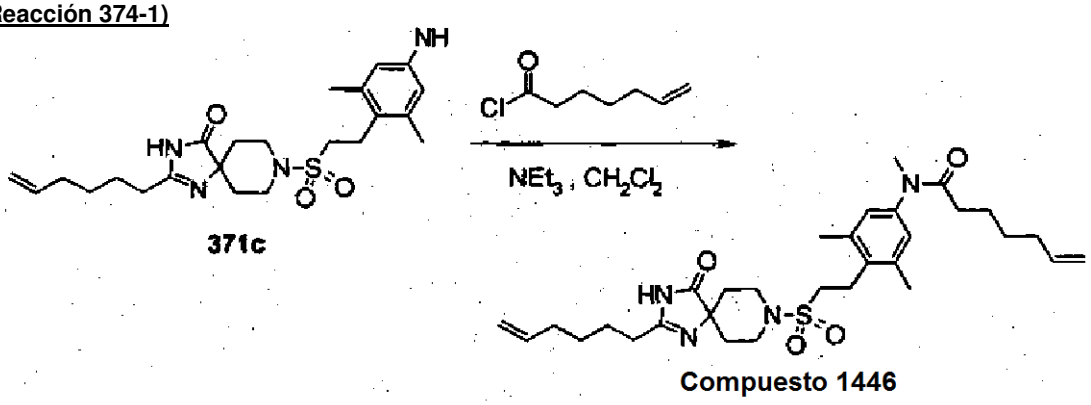
Compuesto 1444 Compuesto 1445

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1445) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1444) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 587 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,70 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 374

Compuesto 1446

(Reacción 374-1)



371c Compuesto 1446

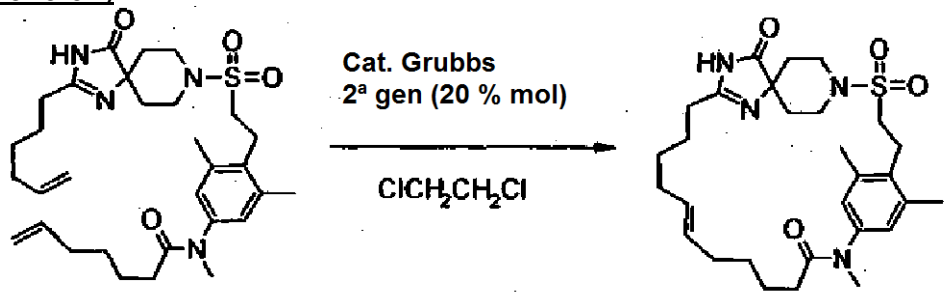
La {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amida del ácido hex-6-enoico (Compuesto 1446) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 371-2 usando ácido 6-heptenoico

y 8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-hex-5-enil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como materiales de partida.
MS (ESI) m/z = 571 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,49 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 375

Compuesto 1447

(Reacción 375-1)



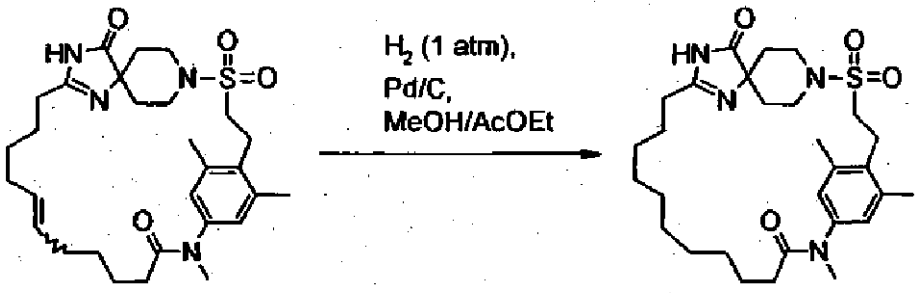
Compuesto 1446 **Compuesto 1447**

Un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1447) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 338-1 usando ácido hept-6-oico y {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-metil-amida como material de partida.
MS (ESI) m/z = 543 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,25 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 376

Compuesto 1448

(Reacción 376-1)



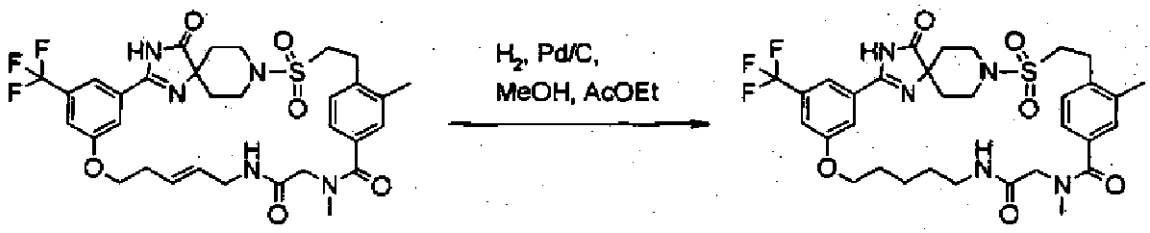
Compuesto 1447 **Compuesto 1448**

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1448) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1447) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 545 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,34 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Ejemplo 377

Compuesto 1449

(Reacción 377-1)



Compuesto 1422 **Compuesto 1449**

Un compuesto saturado macrocíclico (Compuesto 1449) se obtuvo por el mismo método que en la Reacción 339-1 usando un compuesto de olefina macrocíclica (Compuesto 1422) como material de partida.
MS (ESI) m/z = 678 (M+H)+;
Tiempo de retención del HPLC 2,50 min (condición de análisis LCMS-A-1).

Experimentación biológica
Ejemplo

Parte experimental

Ejemplo A: Actividad in vitro de la señal del AMP de los compuestos sobre el receptor PTH1 humano
Materiales y métodos

(Péptidos)

El PTH(1-34) humano y la calcitonina se adquirieron de Peptide Institute, Inc. (Osaka, Japón), disueltos en ácido acético 10 mM y 1 mM y almacenados en un congelador a -80 °C.
(Cultivo celular)

Las células se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % (Hyclone), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Invitrogen Corp) a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5 %.

El análisis de transducción de la señal de AMPc utilizó células LLC-PK1 que no expresan el receptor PTH1, y células HKRK-B7, es decir, células LLC-PK1 que expresan en exceso el receptor PTH1 humano a 9,5 x 10^5 receptores/célula (Takasu y col., J. Bone. Miner. Res. 14:11-20, 1999).
(Estimulación con AMPc)

Las células HKRK-B7 o LLC-PK1 sembraron en una placa de 96 pocillos a 1 x 10^5 células/pocillo y se incubaron durante la noche. Al día siguiente, 50 µl de tampón de ensayo AMPc (DMEM, IBMX 2 mM, 0,2 mg/ml de albúmina de suero bovino, HEPES-NaOH 35 mM, pH 7,4) que contenía PHT(1-34) humana o el Compuesto se añadió a la placa, y esta se introdujo en una incubadora a 37 °C. Las células se incubaron durante 20 minutos. Tras eliminar el medio, las células se lavaron una vez con 100 µl de tampón de ensayo AMPc La placa se colocó sobre hielo triturado para congelar las células, y después se extrajeron del hielo seco. Las células se lisaron con 40 µl de HCl 50 mM y se congelaron otra vez sobre hielo seco. La cantidad de AMPc intracelular producido se midió con un kit EIA para AMPc comercial (sistema Biotrack cAMP EIA, GE health care).

Los compuestos de la presente invención demostraron una respuesta AMPc significativa en células HKRK-B7. La Tabla 195 muestra los valores porcentuales obtenidos al dividir la cantidad de AMPc producido por el compuesto de la presente invención en células HKRK-B7 a 1 x 10^{-3} M (*a 3 x 10^{-4} M para el Compuesto 15) por la cantidad de AMPc producido por hPTH(1-34) como control positivo a 100 nM. El grado de respuesta del AMPc en células LLC-PK1 fue inferior al grado en las células HKRK-B7.

[Tabla 195]

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1	42
2	1,0
3	20
4	11
5	2,5
6	4,2
7	13
8	2,6
10	2,4
11	16
12	12
13	31
14	38
15	1,8*
16	41
17	39
18	44
19	35
20	38
21	42
22	43
23	41
24	18
25	18
26	36
27	42
28	31
29	28
30	26
31	41
32	26
33	4,4
34	16
35	58
36	3,5
37	54
38	52
39	25
40	19
41	21
42	27
43	39
44	25
45	22
46	17
47	45
48	25
49	29
50	26

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
51	38
52	23
53	33
54	35
55	55
56	55
57	35
58	39
59	56
60	34
61	43
62	56
63	51
64	45
65	65
66	57
67	53
68	51
69	61
70	31
71	3,7
72	1,5
73	66
74	48
75	75
76	73
77	69
78	31
79	8,2
80	71
81	57
82	65
83	41
84	51
85	76
86	66
87	6,7
88	97
89	96
90	88
91	73
92	97
93	111
94	62
95	76
96	70
97	4,3
98	75
99	80

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
100	61
101	49
102	23
103	80
104	79
105	78
106	94
107	110
108	62
109	62
110	25
111	93
112	77
113	111
114	105
115	81
116	94
117	61
118	73
119	60
120	3,1
121	5,8
122	3,0
123	23
124	64
125	62
126	79
127	72
128	57
129	3,7
130	65
131	72
133	82
134	77
135	67
136	72
137	50
138	49
139	64
140	77
141	32
142	63
143	4,5
144	59
145	129
146	122
147	105
148	79
149	56

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
150	62
151	53
152	47
153	59
154	82
155	45
156	64
157	70
158	62
159	96
160	65
161	69
162	43
163	41
164	45
165	37
166	56
167	44
168	69
169	71
170	77
171	36
172	102
173	71
174	68
175	73
176	74
177	28
178	29
179	49
180	60
181	19
182	38
183	68
184	37
185	33
186	51
187	12
188	70
189	54
190	61
191	57
192	52
193	65
194	56
195	36
196	66
197	41
198	31

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
199	46
200	37
201	56
202	27
203	25
204	110
205	47
206	70
207	36
208	22
209	24
210	79
211	60
212	59
213	74
214	84
215	81
216	84
217	41
218	72
219	60
220	80
221	103
222	43
223	85
224	54
225	47
226	83
227	87
228	8.3
229	68
230	66
231	96
232	69
233	13
234	76
235	49
236	40
237	74
238	90
239	80
240	49
241	44
242	75
243	80
244	83
245	34
246	39
247	81

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
248	66
249	71
250	62
251	28
252	28
253	54
254	97
255	64
256	67
257	42
258	87
259	67
260	24
261	70
262	26
263	41
264	69
265	55
266	81
267	42
268	99
269	43
270	55
271	57
272	67
273	55
274	74
275	72
276	63
277	38
278	59
279	67
280	57
281	92
282	29
283	63
284	82
285	65
286	54
287	58
288	82
289	99
290	76
291	66
292	58
293	38
294	106
295	95
296	65

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
297	91
298	63
299	83
300	73
301	72
302	95
303	76
304	47
305	73
306	45
307	58
308	72
309	72
310	76
311	67
312	49
313	63
314	68
315	26
316	20
317	62
318	52
319	31
320	33
321	55
322	75
323	53
324	30
325	61
326	76
327	84
328	41
329	33
330	23
331	55
332	90
333	87
334	34
335	28
336	28
337	17
338	60
339	66
340	67
341	62
342	93
343	13
344	35
345	21

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
346	28
347	23
348	5,6
349	11
350	5,5
351	7,4
352	19
353	120
354	27
355	84
356	78
357	78
358	71
359	65
360	62
361	82
362	97
363	67
364	78
365	81
366	85
367	50
368	38
369	43
370	66
371	72
372	51
373	70
374	79
375	57
376	74
377	64
378	60
379	59
380	75
381	72
382	36
383	72
384	61
385	94
386	86
387	97
388	84
389	75
390	22
391	26
392	83
393	44
394	59

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
395	88
396	85
397	126
398	52
399	64
400	76
401	83
402	85
403	51
404	88
405	7,7
406	100
407	49
408	117
409	55
410	96
411	54
412	54
413	56
414	69
415	56
416	66
417	97
418	84
419	96
420	31
421	68
422	14
423	42
424	2,5
425	17
426	16
428	8,8
429	38
430	23
431	14
432	5,1
433	18
434	25
435	17
436	28
437	45
438	14
439	33
441	24
442	2,5
444	46
445	83
446	49

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
447	89
448	64
449	94
450	56
451	96
452	58
453	16
454	19
455	31
456	26
457	25
458	77
459	55
460	18
461	51
462	47
463	28
464	54
465	66
466	23
467	60
468	90
469	47
470	90
471	111
472	104
474	89
475	84
476	61
477	31
478	33
479	15
480	44
481	59
482	38
483	41
484	47
485	7.7
486	59
487	49
488	48
489	37
490	26
491	58
492	37
493	50
494	66
495	21
496	24

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
497	38
498	53
499	40
500	61
501	59
502	14
503	67
504	60
505	61
506	83
507	43
508	24
509	70
510	57
511	29
512	49
513	33
514	75
515	113
516	73
517	58
518	68
519	72
520	28
521	55
522	82
523	89
524	90
525	14
526	83
527	93
528	55
529	68
530	18
531	69
532	80
533	69
534	39
535	83
536	72
537	3.9
538	133
539	80
540	22
541	79
542	66
543	76
544	80
545	86

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
546	75
547	52
548	88
549	86
550	124
551	92
552	64
553	80
554	82
555	40
556	19
557	50
558	74
559	72
560	66
561	52
562	74
563	69
564	68
565	45
566	19
567	24
568	39
569	4,2
570	66
571	39
572	36
573	35
574	42
575	57
576	95
577	74
578	13
579	55
580	25
581	75
582	104
583	85
584	24
585	39
586	82
587	53
588	77
589	22
590	70
591	34
592	87
593	28
594	69

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
595	63
596	40
597	51
598	74
599	59
600	67
601	64
602	3.0
603	69
604	21
605	54
606	28
607	6.5
608	20
609	46
610	85
611	82
612	62
613	44
614	25
615	46
616	94
617	96
618	121
619	61
620	112
621	80
622	134
623	123
624	36
625	47
626	53
627	5.3
628	48
629	87
630	4.1
631	65
632	51
633	37
634	29
635	93
636	88
637	38
638	46
639	101
640	26
641	85
642	87
643	94

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
644	75
645	55
646	99
647	104
648	61
649	40
650	55
651	54
652	63
653	67
654	50
655	74
656	14
657	124
658	84
659	46
660	60
661	45
662	23
663	27
664	77
665	54
666	51
667	40
668	40
669	58
670	123
671	81
672	47
673	27
674	68
675	68
676	69
677	69
678	86
679	65
680	101
681	55
682	81
683	74
684	101
685	46
686	22
687	25
688	55
689	27
690	66
691	69
692	101

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
693	103
694	77
695	78
696	132
697	60
698	62
699	101
700	121
701	140
702	84
704	68
705	76
706	90
707	124
708	38
709	58
710	76
711	64
712	16
713	55
714	36
715	20
716	62
717	111
718	74
719	77
720	82
721	92
722	60
723	95
724	74
725	58
726	75
727	52
728	87
729	45
730	74
731	54
732	45
733	104
734	47
735	32
736	16
737	96
738	79
739	47
740	123
741	91
742	50

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
743	54
744	19
745	67
746	120
747	55
748	61
749	77
750	87
751	83
752	79
753	104
754	89
755	74
756	79
757	79
758	98
759	79
760	93
761	104
764	124
765	101
766	88
767	83
768	79
769	55
770	105
771	80
772	69
773	86
774	80
775	70
776	79
777	71
778	57
779	53
780	48
781	30
782	14
783	50
784	84
785	92
786	57
787	81
788	142
789	157
790	88
791	6.1
792	110
793	124

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
794	76
795	97
796	64
797	88
798	101
799	7.1
800	77
801	103
802	100
803	103
804	78
812	105
817	111
818	79
820	98
821	82
822	99
823	103
824	140
825	114
826	90
827	78
828	92
829	79
830	73
831	4.7
832	84
833	34
834	76
835	50
836	56
837	66
838	75
839	57
840	98
841	45
842	81
843	77
844	86
845	68
846	47
847	71
848	77
849	124
850	82
851	83
852	58
853	83
854	80

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
855	82
856	81
857	89
858	100
859	26
860	50
861	36
862	55
863	67
864	100
865	8.9
866	47
867	71
868	77
869	65
870	63
872	109
873	77
874	61
875	65
876	22
877	35
878	25
879	70
880	68
881	48
882	70
883	56
884	59
885	58
886	68
887	58
888	86
889	26
890	61
891	8.6
892	51
893	14
894	85
895	90
896	83
897	85
898	4.3
899	12
900	90
901	1.9
902	67
903	56
904	69

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
905	75
906	78
907	85
908	74
909	78
910	64
911	71
912	98
913	81
914	68
915	61
916	59
917	69
918	63
919	68
920	70
921	59
922	84
923	84
924	76
925	69
926	102
927	80
928	51
929	76
930	92
931	72
932	66
933	60
934	87
935	112
936	98
937	120
938	97
939	111
940	86
941	21
942	31
943	74
944	71
945	77
946	102
947	89
948	68
949	92
950	59
951	93
952	95
953	77

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
954	81
955	79
956	87
957	17
958	49
959	77
960	84
961	92
962	86
963	16
964	119
965	115
966	82
967	44
968	69
969	45
970	112
971	83
972	89
973	112
974	111
975	74
976	73
977	80
978	91
979	145
980	85
981	106
982	96
983	91
984	133
985	120
986	96
987	54
988	50
989	86
990	87
991	64
992	65
993	64
994	87
995	98
996	85
997	74
998	92
999	61
1000	86
1001	64
1002	50

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1003	67
1006	52
1007	20
1008	73
1009	70
1010	96
1011	17
1012	87
1013	48
1014	84
1015	83
1016	92
1017	101
1018	109
1019	72
1020	81
1021	137
1022	105
1023	92
1024	66
1025	114
1026	68
1027	82
1028	75
1029	104
1030	115
1031	111
1032	88
1033	22
1034	54
1035	77
1036	82
1037	87
1038	111
1039	103
1040	111
1041	38
1042	102
1043	99
1044	86
1045	106
1046	101
1047	82
1048	96
1050	92
1051	85
1052	62
1053	70
1054	80

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1055	84
1056	94
1057	100
1058	133
1059	116
1060	58
1061	55
1062	65
1063	72
1064	73
1065	83
1066	83
1067	69
1068	68
1069	79
1070	69
1071	60
1072	54
1073	66
1074	66
1075	69
1076	88
1077	74
1078	74
1079	91
1080	81
1081	53
1082	22
1083	113
1084	13
1085	100
1086	151
1087	97
1088	95
1089	99
1090	118
1091	118
1092	89
1093	100
1094	100
1095	105
1096	93
1097	90
1098	88
1099	91
1100	76
1101	110
1102	10
1103	5,4

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1104	16
1106	58
1107	24
1108	99
1109	29
1110	92
1111	79
1112	76
1113	99
1114	95
1115	140
1116	106
1117	88
1118	79
1119	136
1120	124
1121	118
1122	150
1123	122
1124	119
1125	93
1126	106
1127	91
1128	119
1129	102
1130	100
1131	96
1132	80
1133	113
1134	50
1135	84
1136	112
1137	82
1138	77
1139	86
1140	55
1141	83
1142	68
1143	78
1144	124
1145	102
1146	107
1147	112
1148	100
1149	98
1150	107
1151	105
1152	0,8
1153	106

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1154	115
1155	83
1156	77
1157	44
1158	103
1159	87
1160	84
1161	84
1162	112
1163	101
1164	4,7
1165	4,3
1166	144
1167	115
1168	27
1169	50
1170	24
1171	28
1172	73
1173	85
1174	91
1175	81
1176	82
1178	84
1179	65
1180	73
1181	98
1182	109
1183	90
1184	108
1185	102
1186	110
1187	75
1188	99
1189	104
1190	108
1191	66
1192	100
1193	86
1194	62
1195	82
1196	76
1197	74
1198	88
1199	77
1200	73
1201	77
1202	91
1203	90

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1204	83
1205	83
1206	88
1207	112
1208	65
1209	94
1210	86
1211	99
1212	96
1213	80
1214	79
1215	74
1216	61
1217	68
1218	90
1219	67
1220	80
1221	75
1222	77
1223	54
1224	88
1225	90
1226	51
1227	77
1228	68
1229	56
1230	64
1231	88
1232	106
1233	78
1234	114
1235	98
1236	99
1237	96
1238	73
1239	91
1240	95
1241	101
1242	106
1243	77
1244	96
1245	115
1246	85
1247	70
1248	81
1249	62
1250	67
1251	56
1252	72

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1253	81
1254	87
1255	66
1256	72
1257	98
1258	116
1259	101
1260	81
1261	99
1262	90
1263	73
1264	77
1265	89
1266	96
1267	74
1268	33
1269	92
1270	61
1271	92
1272	71
1273	81
1274	81
1275	89
1276	140
1277	95
1278	95
1279	113
1280	74
1281	95
1282	63
1283	18
1284	2,5
1285	67
1286	35
1287	64
1288	54
1289	17
1290	6,3
1291	48
1292	14
1293	84
1294	76
1295	73
1296	64
1297	98
1298	117
1299	87
1300	81
1301	49

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1302	95
1303	102
1304	107
1305	138
1306	159
1307	116
1308	102
1309	109
1310	104
1311	79
1312	105
1313	87
1314	78
1315	76
1316	2,9
1317	3,4
1318	19
1319	5,8
1320	10
1321	63
1322	80
1323	78
1324	1,0
1325	113
1326	84
1327	92
1328	93
1329	85
1330	9,2
1331	96
1332	119
1333	109
1334	116
1335	97
1336	133
1337	44
1338	84
1339	86
1340	84
1341	83
1342	114
1343	98
1344	94
1345	107
1346	113
1347	87
1348	95
1349	98
1350	22

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1351	100
1352	78
1353	111
1354	128
1355	118
1356	14
1357	13
1358	153
1359	165
1360	121
1361	104
1362	48
1363	80
1364	84
1365	108
1366	103
1367	58
1368	83
1369	30
1370	64
1371	84
1372	36
1373	44
1374	33
1375	23
1376	42
1377	35
1378	116
1379	86
1380	109
1381	102
1382	93
1383	86
1384	78
1385	92
1386	92
1387	68
1388	59
1389	67
1390	69
1391	116
1392	89
1393	84
1394	82
1395	68
1396	133
1397	24
1398	77
1399	20

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1400	49
1401	73
1402	69
1403	66
1404	64
1405	51
1406	7,3
1407	6,8
1408	5,1
1409	13
1410	51
1411	38
1412	7,2
1413	57
1414	47
1415	49
1416	48
1417	49
1418	36
1419	70
1420	20
1421	49
1422	15
1423	17
1424	29
1425	32
1426	5,4
1427	72
1428	67
1429	8,9
1430	13
1431	15
1432	18
1433	38
1434	54
1435	19
1436	54
1437	57
1438	40
1439	18
1440	10
1441	5,0
1442	9,3
1443	61
1444	12
1445	62
1446	88
1447	15
1448	9,4

Compuesto	Actividad producción AMPc (%)
1449	18

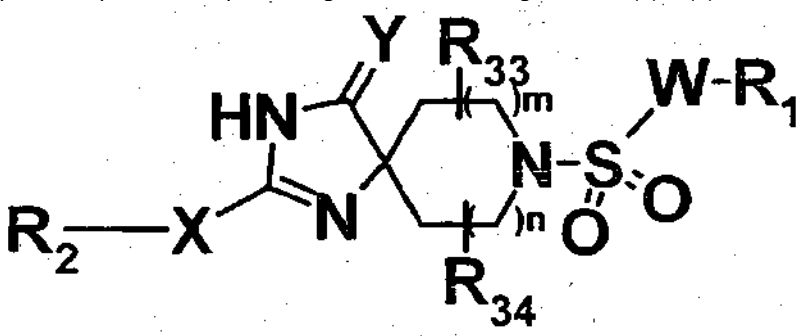
Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un compuesto que tienen un efecto análogo al PTH. La presente invención también proporciona un medicamento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis, fractura,

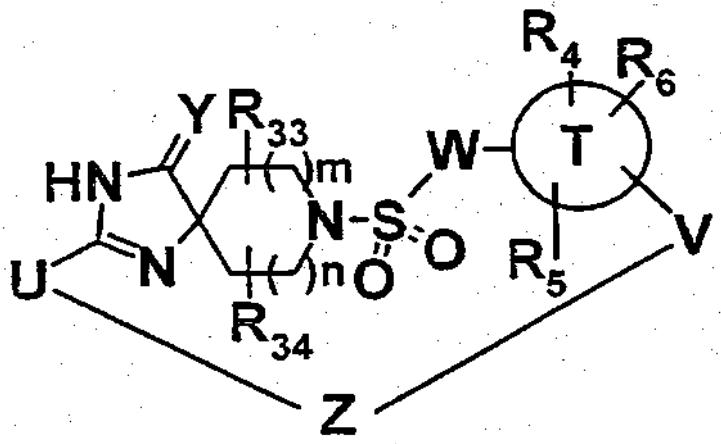
osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia, calcinosis tumoral o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por las siguientes fórmulas generales (1) o (2):



(1)



(2),

o una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto representado por las fórmulas (1) o (2): [donde en la fórmula general (1)

W se selecciona de:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
6) heteroarileno opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
8) -NH-, $-NHCH_2-$ o $-NHCH_2CH_2-$,
9) cicloalquileno y
10) -(cicloalquileno)-CH_2-;

X se selecciona entre el enlace o los grupos siguientes:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) oxialquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
6) $-NR_{47}-$

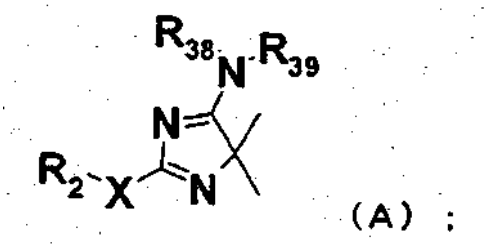
donde R_{47} se selecciona entre:

i) un átomo de hidrógeno y
ii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno;

Y se selecciona de:

1) un átomo de oxígeno,
2) un átomo de azufre y
3) $=NR_{37}$,
o

4) Y es $-NR_{38}R_{39}$ mostrado en la siguiente fórmula (A):



(A) ;

que puede ser tautomérico;

R_{37} se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) hidroxi y
3) alcoxi C1-C10;

R_{38} y R_{39} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo, o R_{38} y R_{39} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10; m representa un número entero de 0 a 2; n representa un número entero de 0 a 2;
R_1 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre R_4, R_5 y R_6,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre R_{25}, R_4, R_5 y R_6;

R_3 se selecciona entre:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_9$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$,
8) heteroarilo que tiene opcionalmente alquilo C1-10 y/o alcoxi C1-10 como sustituyente(s) y
9) $-N(R_9)CSR_{11}$;

R_4 se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) nitro,
4) amino,
5) $-NHCOR_{26}$,
6) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C1-C10 y aminocarbonilo,
7) haloalquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10,
9) haloalquilcarbonilo C1-C10,
10) $-COR_{16}$,
11) hidroxialquilo C1-C10 y
12) heteroalquilo C1-C10;

R_5 se selecciona entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10;
R_6 se selecciona entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y haloalquilo C1-C10;
R_7 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino y alquilamino C1-C10,
3) hidroxialquilo C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) heteroalquilo C1-C10,
6) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo,

alquilamino C1-C10 y alquenilo C2-C10,
7) arilo,
8) heteroarilo,
9) arilalquilo C1-C10,
10) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) - $(CH_2)_L COR_{16}$ (donde L representa un número entero de 1 a 4),
12) alcoxi C1-C10,
13) alquenilo C2-C10 y
14) $–NR_{40}R_{41}$;

R_{40} y R_{41} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10, o R_{40} y R_{41} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;
R_8 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo;
R_7 y R_8 pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre O, N, S, SO and SO_2 y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-C10 que tiene opcionalmente alquilamino C1-C10 como sustituyente(s),
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) $–COR_{16}$,
13) $-NR_{19}R_{20}$,
$-SO_2R_{21}$,
15) alcoxi C1-C10-alquilo-C1-C10 que tiene opcionalmente un grupo o grupos hidroxilo como sustituyente(s) y
16) hidroxialquiloxi C1-C10, donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo está opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C1-C10, y

el heterociclo puede formar además un anillo espiro junto con un heterociclo de 4 a 6 miembros, y el heterociclo de 4 a 6 miembros unido contiene opcionalmente O y N como elementos formadores del anillo además de los átomos de carbono, y el átomo o los átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo, y el heterociclo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C1-C10;
R_{16} se selecciona entre:
1) un grupo hidroxilo,
2) alcoxi C1-C10,
3) $NR_{17}R_{18}$ y
4) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxicarbonilo C1-C10 o alquilamino C1-C10;

R_{17} se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre arilo, amino, alquilamino C1-C10, alquilcarbonilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
3) heteroarilo y,
4) alcoxi C1-C10;

R_{18} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10;
R_{17} y R_{18} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10;
R_{19} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, hidroxialquilo C1-C10, aminoalquilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y heteroalquilo C1-C10;
R_{20} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10;
R_{19} y R_{20} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y

morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;

R_{21} se selecciona entre:

1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo,
2) amino,
3) alquilamino C1-C10 y
4) arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_9 se selecciona entre:

1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
6) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 amino, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, donde el cicloalquenilo contiene opcionalmente un grupo carbonilo;

R_{23} se selecciona independientemente de

1) un átomo de halógeno,
2) un grupo hidroxilo,
3) un grupo alquilcarboniloxi C1-C10,
4) $–COR_{16}$,
5) amino,
6) alquilamino C1-C10,
7) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
8) ciano;

R_{10} se selecciona entre:

1) hidrógeno y
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo; R_9 y R_{10} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, SO_2, carbonilo y tiocarbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre R_{24};

R_{24} se selecciona independientemente de

1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heteroarilo,
11) heterociclilalquilo C1-C10,
12) $–COR_{16}$,
13) $-NR_{19}R_{20}$ y
14) $-SO_2R_{21}$;

R_{11} se selecciona entre:

1) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
   i) un grupo hidroxilo,

ii) -$NR_{17}R_{18}$,
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo C1-C10,
vi) aminocarbonilo y
vii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y -COR_{22},
2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y -COR_{22},
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno,
5) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
6) amino,
7) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
8) alquenilo C2-C10;

R_{22} se selecciona entre alcoxi C1-C10, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10;
R_{12} se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10,
2) amino y
3) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxi;

R_{13} se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10,
3) alquilcarbonilo C1-C10, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo,
4) alcoxicarbonilo C1-C10,
5) aminocarbonilo,
6) alquilaminocarbonilo C1-C10 y
7)carbonilo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_{14} se selecciona entre:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10;

R_{13} y R_{14} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo contiene opcionalmente carbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;
R_{15} se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 y,
2) -$NR_{35}R_{36}$.

R_{35} se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) un grupo hidroxilo,
iii) alquilcarbonilamino C1-C10,
iv) -COR_{16},
v) amino,
vi) alquilamino C1-C10,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10 y
ix) un heterociclo,
3) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
5) heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y arilalquilo C1-C10,

6) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10 y
7) alquilcarbonilo C1-C10;

R_{36} se selecciona entre:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo;

R_{35} y R_{36} se pueden unir entre sí para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;
R_{25} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) arilo,
iii) heteroarilo,
iv) un heterociclo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C1-C10,
v) $–COR_{16}$
vi) $-NR_{13}R_{14}$ y
vii) $-SO_2R_{21}$,
3) heteroalquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo,
4) hidroxialquilo C1-C10, donde cada grupo hidroxilo puede estar sustituido independientemente con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, arilo C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
5) $-COR_6$,
6) $-SO_2R_{21}$,
7) arilo y
8) ciano;

R_2 se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno, alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilo C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con halógeno,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) $-Si(R_{43})_3$
5) un heterociclo, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado independientemente entre:
i)un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) $-CONR_{28}R_{29}$,
viii) $-SO_2R_{21}$,
ix) un átomo de halógeno,
x) cicloalquilcarbonilo condensado opcionalmente con un grupo arilo y

xi) alquenilcarbonilo C2-C10, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 o alcoxi C1-C10,

6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},

7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C10 y
iii) alcoxi C1-C10;

8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, en donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre R_{42},

9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y

10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10;

R_{44} se selecciona entre:

1) un átomo de halógeno,

2) ciano,

3) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,
iii) ciano,
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y
v) un átomo de halógeno,

4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,

5) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos alquenilo C2-C6,

6) $-COR_{30}$,

7) alquilcarbonilamino C1-C10,

8) alcoxicarbonilamino C1-C10, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con arilo,

9) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,

10) arilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyente seleccionados independientemente entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C10,
iii) alcoxi C1-C10 y
iv) arilo opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,

11) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,

12) $-SO_2R_{43}$,

13) $-SOR_{43}$,

14) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,

15) $-Si(R_{43})_3$ y

16) $-SF_5$;

R_{42} se selecciona entre:

1) hidrógeno,

2) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con halógeno, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,

3) hidroxicarbonilo,

4) alcoxicarbonilo C1-C10,

5) aminocarbonilo,

6) alquilaminocarbonilo C1-C10,

7) alcoxicarbonilamino C1-C10,

8) amino,

9) un grupo hidroxilo y

10) oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano opcionalmente sustituidos con alquilo C1-C10;

R_{43} representa un grupo alquilo C1-C10;

R_{26} es arilo, o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,

R_{27} se selecciona entre:

1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,

2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,

3) un grupo hidroxilo,

4) amino,

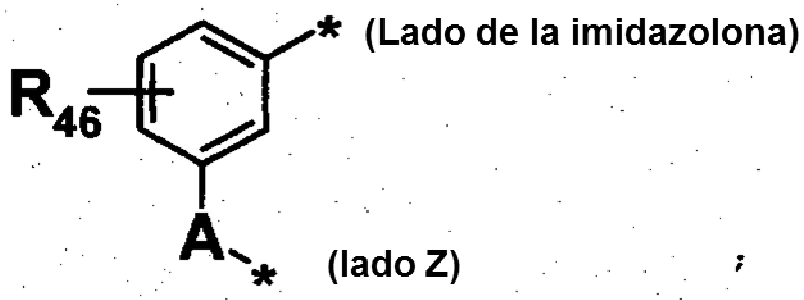
5) alquilamino C1-C10,

6) hidroxicarbonilo,
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y/o arilo, y
8) heteroariloxi;

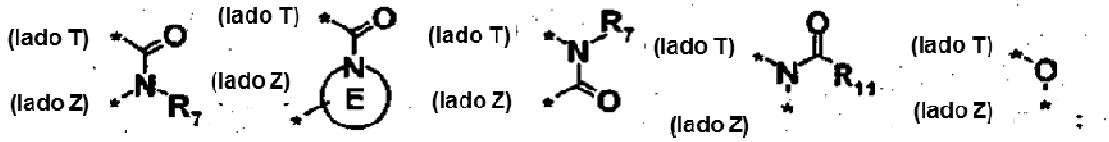
R_{28} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo;
R_{29} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con arilo;
R_{28} y R_{29} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10 y un átomo de halógeno;
R_{30} se selecciona entre un grupo hidroxilo, alcoxi C1-C10 y $-NR_{31}R_{32}$;
R_{31} y R_{32} se seleccionan independientemente de:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con arilo y
3) arilo;

R_{31} y R_{32} se pueden unir para formar un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre sí entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxicarbonilo C1-C10; y R_{33} y R_{34} se seleccionan independientemente de:
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10]; y

[donde en la fórmula general (2) W, Y, m, n, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{33}, R_{34} y R_{44} son como se definen en la fórmula (1);
U representa un enlace, alquileno C1-C10 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula:



A se selecciona entre O, NH y CH_2;
R_{46} se selecciona entre hidrógeno o R_{44}:
T se selecciona entre arilo y heteroarilo; V se selecciona de:



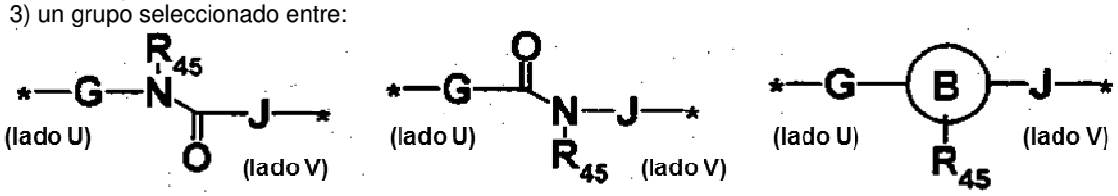
E es un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados entre O, N, S, SO y SO_2, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre:

1) hidrógeno,
2) un átomo de halógeno,
3) alquilo C1-10 que tiene opcionalmente un grupo o grupos hidroxilo seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
4) un grupo hidroxilo,
5) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
9) heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
10) heterociclilalquilo C1-C10,
11) $–COR_{16}$,

12) $-NR_{19}R_{20}$ y
13) $-SO_2R_{21}$;

Z es un grupo divalente seleccionado entre:

1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo;
2) alquenileno C1-C10 o heteroalquenileno C2-C10 opcionalmente sustituidos con un átomo o átomos de halógeno y/o un grupo o grupos hidroxilo, donde el átomo o átomos de carbono se pueden oxidar para formar carbonilo; y
3) un grupo seleccionado entre:



G es un grupo divalente seleccionado entre:
1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C2-C10 opcionalmente sustituidos con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquenileno C2-C10 o heteroalquilenileno C2-C10 opcionalmente sustituidos con un átomo o átomos de halógeno,

J es un grupo divalente seleccionado entre:
1) alquileno C1-C10 o heteroalquileno C1-C10 opcionalmente sustituidos con un átomo o átomos de halógeno; y
2) alquenileno C2-C10 o heteroalquilenileno C2-C10 opcionalmente sustituidos con un átomo o átomos de halógeno;

B se selecciona entre un heterociclo o heteroarilo; y R_{45} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-C10]; y donde en el compuesto representado por las fórmulas generales (1) o (2) el término "heteroalquilo" significa un grupo que contiene de 1 a 5 heteroátomos de la estructura principal de alquilo, el término "heteroalquileno" significa un grupo que contiene de 1 a 5 heteroátomos de la estructura principal de alquileno, y el término "heteroalquenileno" significa un grupo que contiene de 1 a 5 heteroátomos de la estructura principal de alquenileno.

2. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde

W se selecciona de:

1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10 que contiene opcionalmente un grupo carbonilo, donde el alquileno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o hidroxi,
3) alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
4) alquinileno C2-C10,
5) arileno,
6) heteroarileno,
7) -NH-, $-NHCH_2-$ o $-NHCH_2CH_2-$,
8) cicloalquileno y
9) $-(cicloalquileno)-CH_2-$;

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-10 opcionalmente sustituido con cicloalquilo,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10;

R_1 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre R_4,
3) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4,
4) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4, R_5 y R_6 y
5) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25}, R_4 y R_5;

R_9 se selecciona entre:
1) hidrógeno,

2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre R_{23},
3) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos hidroxilo,
4) un heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxi C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10, amino y un átomo de halógeno,
5) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,
6) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, alquilcarbonilo C1-C10, alcoxicarbonilo C1-C10 y un átomo de halógeno y
7) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alcoxi C1-C10, alquilamino C1-C10, amino, 1 a 3 grupos hidroxilo y de 1 a 4 átomos de halógeno, donde el cicloalquenilo contiene opcionalmente un grupo carbonilo;

R_{10} se selecciona entre: -
1) hidrógeno y
2) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y arilo;

R_9 y R_{10} pueden estar unidos para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente elemento(s) o grupo(s) adicional(es) seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, SO_2, carbonilo y tiocarbonilo, y el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre R_{24};
R_{24} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilamino C1-C10 y alquilcarbonilamino C1-C10,
3) haloalquilo C1-C10,
4) un grupo hidroxilo,
5) hidroxialquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
7) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
8) heteroalquilo C1-10 opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, amino y alquilamino C1-C10,
9) $-COR_{16}$ y
10) $-NR_{19}R_{20}$;

R_{11} se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-NR_{17}R_{18}$,
iii) un grupo alcoxi C1-C10,
iv) un átomo de halógeno,
v) alcoxicarbonilo C1-C10 y,
vi) aminocarbonilo y
2) arilo,
3) arilalquilo C1-C10,
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
5) un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10 y un grupo hidroxilo,
7) amino,
8) alquilamino C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilcarbonilamino C1-C10, amino, alquilamino C1-C10, hidroxicarbonilo y un grupo hidroxilo y
9) alquenilo C2-C10; y

R_{33} y R_{34} son hidrógeno.
donde R_3, R_4, R_5, R_6, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{23} y R_{25} son como se han definido en la reivindicación 1, respectivamente.

3. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde

W se selecciona de:
1) un enlace simple,
2) alquileno C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y

5) heteroarileno,

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C10,
3) alquenileno C2-C10,
4) alquinileno C2-C10 y
5) oxialquileno C1-C10, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-tiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

R_1 se selecciona entre:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_3, R_4 y R_5 y
2) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre R_{25} y R_4,
R_3 se selecciona entre:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_e$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$,
7) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$ y,
8) $-N(R_9)CSNH_2$;

R_4 se selecciona entre:
1) halógeno,
2) ciano,
3) amino,
4) alquilo C1-C10,
5) haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10,
7) haloalquilcarbonilo C1-C10,
8) $-COR_{16}$ y
9) heteroalquilo C1-C10;

R_2 se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C10 o alquilo C1-C10,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10, un átomo de halógeno y alcoxi C1-C10,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C10 o haloalquilo C1-C10,
vi) alquilideno C1-C10, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C10 sustituido con alcoxi C1-C10, donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
ix) alquinilo C2-C10 y
x) $-Si(R_{43})_3$
5) un heterociclo, donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre:
i) un grupo alquilo C1-C10,
ii) alquilcarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
iii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
iv) heteroarilcarbonilo,
v) alcoxicarbonilo C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C10,
vi) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C10,
vii) $-CONR_{28}R_{29}$ y

viii) $-SO_2R_{21}$,
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) alquilo C1-C10,
8) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C10,

R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,
iii) ciano y
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 o alcoxi C1-C10,
4) haloalquilo C1-C10,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C10,
6) alcoxi C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno o un grupo o grupos alquenilo C2-C6,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) alquilo C1-C10 y
ii) arilo,
10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C10,
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})$ y
14) $-SF_5$; y

R_{27} se selecciona entre:
1) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C10 y alcoxi C1-C10,
2) alcoxi C1-C10, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con arilo,
3) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C10 y arilo y
4) heteroariloxi,

donde R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{42} y R_{43} son como se define en las reivindicaciones 1 o 2 de las que depende la reivindicación 3, respectivamente.

4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

W se selecciona de:
1) alquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de flúor,
2) alquenileno C1-C6 y
3) tiofeno,

X se selecciona entre enlace y los siguientes grupos:
1) un enlace simple,
2) alquileno C1-C6 y
3) oxialquileno C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el oxialquileno está unido a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona o a un anillo 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-eno-4-tiona a través de un átomo de carbono del oxialquileno;

Y representa un átomo de oxígeno; m representa 1; y n representa 1.

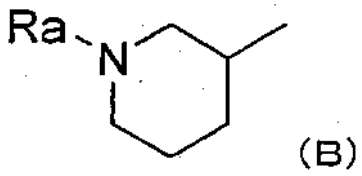
5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

W se selecciona de:
1) etileno,
2) vinileno y
3) tiofeno,

X representa un enlace simple;
R_3 se selecciona entre:
1) $-CONR_7R_8$,
2) $-OR_9$,
3) $-NR_9R_{10}$,
4) $-N(R_9)COR_{11}$,
5) $-N(R_9)SO_2R_{12}$,
6) $-SO_2R_{15}$ y
7) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre $-COR_{16}$ y $-NR_{13}R_{14}$;

R_2 se selecciona entre:
1) alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
2) alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquenilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
3) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alquinilo está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
4) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquenilo C2-C6 o alquilo C1-C6,
iii) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionado entre alquilo C1-C6, un átomo de halógeno, alcoxi C1-C6, alquilamino C1-C6 y alquilcarbonilo C1-C6,
iv) cicloalquilo,
v) haloalquenilo C2-C6 o haloalquilo C1-C6,
alquilideno C1-C6, donde el alquilideno está unido al cicloalquilo por un doble enlace y el alquilideno está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
vii) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
viii) alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6,
donde el alquilo y/o el alquilo del alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno,
ix) alquinilo C2-C6 y
x) $-Si(R_{43})_3$,

5) Un grupo representado por la siguiente fórmula general (B):



(B)

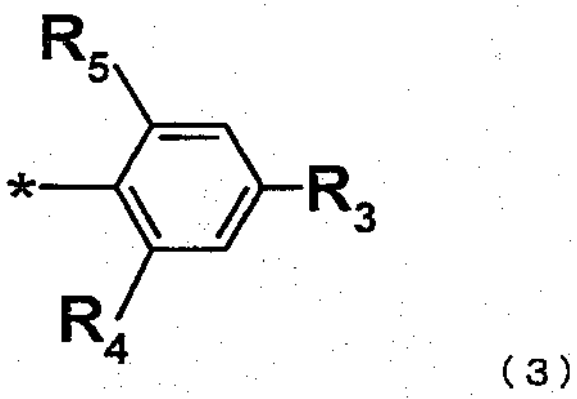
(donde Ra representa un grupo seleccionado de:
i) alquilcarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con R_{27};
ii) arilcarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6,
iii) alcoxicarbonilo C1-C6, donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, arilo y alcoxi C1-C1-C6,
iv) ariloxicarbonilo, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno y/o alquilo C1-C6,
v) $-CONR_{28}R_{29}$ y
vi) $-SO_2R_{21}$),
6) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre R_{44},
7) heteroarilo opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un átomo de halógeno,
ii) alquilo C1-C6 y
iii) alcoxi C1-C6
8) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno, donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de R_{42},
9) $-S(O)_qR_{43}$ (donde q es un número entero de 0 a 2) y
10) cicloalquenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; y

R_{44} se selecciona entre:
1) un átomo de halógeno,
2) ciano,
3) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con cualquiera de los siguientes grupos:
i) un grupo hidroxilo,
ii) $-OR_{26}$,

iii) ciano y
iv) ariloxi opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 o haloalcoxi C1-C6,
4) haloalquilo C1-C6,
5) cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y haloalquilo C1-C6,
6) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
7) $-COR_{30}$,
8) heteroalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
9) arilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos independientemente seleccionados entre:
i) alquilo C1-C6 y
ii) arilo,

10) heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupo(s) alquilo C1-C6
11) $-SO_2R_{43}$,
12) alquiltio C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo o átomos de halógeno,
13) $-Si(R_{43})_3$ y
14) $-SF^5$, donde R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{42} y R_{43},
son como se definen en las reivindicaciones 1 a 4 de las que depende la reivindicación 5, respectivamente.

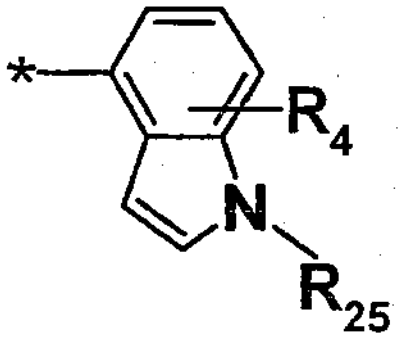
6. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



(3)

donde R_3, R_4 y R_5 son como se han definido para R_3, R_4 y R_5 en la reivindicación 3.

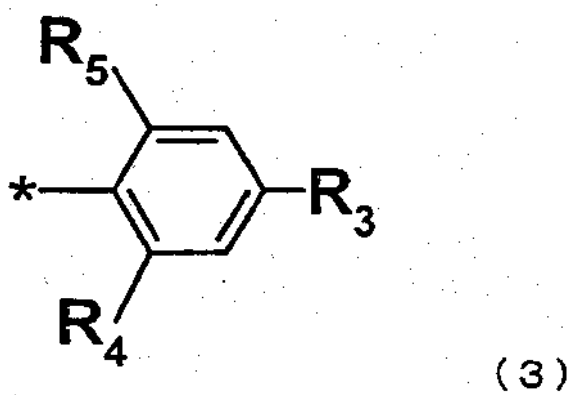
7. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (4):



(4)

donde R_4 y R_{25} son como se han definido para R_4 y R_{25} en la reivindicación 3.

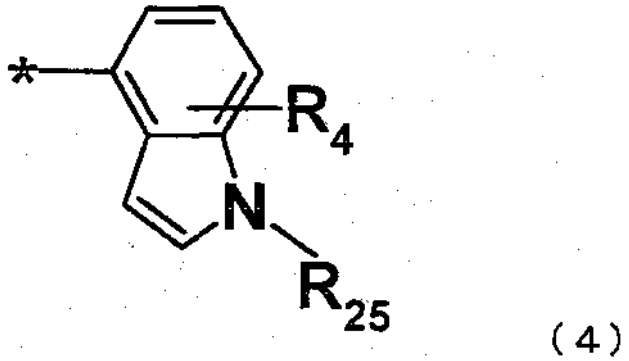
8. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (3):



(3)

donde R_3, R_4 y R_5 son como se han definido para R_3, R_4 y R_5 en la reivindicación 5.

9. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, donde R_1 es un grupo representado por la siguiente fórmula general (4):



(4)

donde R_4 y R_{25} son como se han definido para R_4 y R_{25} en la reivindicación 5.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es:

(1) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(2) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(3) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(4) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-isopropil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(5) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(6) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(7) 2-bencil-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(8) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(10) 2-bifenil-2-il-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(11) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(12) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(13) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(14) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(15) 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(16) 2-terc-butil-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(17) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(18) terc-butil éster del ácido
3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(19) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(20) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(21) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(22) 2-(1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-8-(3-clorobencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(23) 2-(1R,2R,4S)-bicido[2.2.1]hept-2-il-8-(3-clorobencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(24) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(25) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(26) 2-(4-terc-butil-ciclohexil)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(27) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-fluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(28) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(29) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-fenetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(30) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-ciclohexil-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(31) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(32) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-metanosulfonil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(33) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(34) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2-naftalen-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(35) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(36) 2-terc-butil-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(37) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(38) terc-butil éster del ácido
3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(39)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(40) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(41) 2-(1-bencenosulfonil-piperidin-3-il)-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(42) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(1-fenilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(43) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-(1-fenilmetanosulfonil-piperidin-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(44) 8-(4-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(45) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(2-trifluorometil-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(46) 8-(butano-1-sulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(47) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(48) 2-(2,4-dicloro-fenil)-8-(quinolina-8-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(49) 8-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(50) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(51) éster metílico del ácido 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzoico;
(52) 2-ciclohexil-8-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(53) 8-(benzo[b]tiiofeno-3-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(54) 8-(benzo[b]tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(55) 8-(5-cloro-tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(56) 2-ciclohexil-8-(tiiofeno-2-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(57) 2-ciclohexil-8-(naftalene-1-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(58) 2-ciclohexil-8-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(59) 2-ciclohexil-8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(60) 2-ciclohexil-8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxine-6-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(61) 2-ciclohexil-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(62) éster metílico del ácido
3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-tiiofeno-2-carboxílico;
(63) éster metílico del ácido
5-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-4-metil-tiiofeno-2-carboxílico;
(64) 2-ciclohexil-8-(2,5-dimetil-tiiofeno-3-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(65) 8-(5-bromo-tiiofeno-2-sulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(66) 8-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(67) 8-(naftaleno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(68) 8-(benzo[b]tiiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(69) 8-(5-bromo-tiiofeno-2-sulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(70) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.6]undec-1-en-4-ona;
(71) 7-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,7-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(72) 7-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,7-triaza-espiro[4.4]non-1-en-4-ona;
(73) 4-{2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(74) 4-[2-(2-terc-butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(75) 3,N,N-trimetil-4-(2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(76) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(77) 4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(78) 4-{2-[2-(2,6-difluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(79) 4-{2-[2-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(80) 4-{2-[2-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(81) 4-{2-[2-(3-cloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(82)
4-{2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(83) 4-[2-(2-bencil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(84) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(85)

4-{2-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(86) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(87) 4-(2-[2-(4-cloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(88) 4-{2-[2-(2,3-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(89)
4-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(90)
4-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(91) 4-{2-[2-(3-bromo-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(92)
4-{2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(93)
4-{2-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(94)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(95) 4-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(96)
4-{2-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(97) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(6-metil-piridin-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(98) 4-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(99)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(100)
4-{2-[2-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(101) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-fenetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(102)
4-{2-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(103) 4-[2-(2-ciclohexilmetil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(104)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(105)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(106)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(107)
4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(108) 4-{2-[2-(2-ciclohexil-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(109) 4-{2-[2-(3-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(110)
4-{2-[2-(3-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(111)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(2-metil-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(112)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(113) 4-{2-[2-(2,3-dimetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(114)
4-{2-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(115) 4-{2-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(116) 4-{2-[2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(117) 4-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(118) 4-{2-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(119) 4-{2-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;

(120) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(5-metil-pirazin-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(121) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-tiazol-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(122)
3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(123)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(124) 4-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(125) 4-{2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(126) 4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(127) 4-{2-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(128) 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1
-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(129) 4-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1 -eno-8-sulfonil]-etil}-3,N
,N-trimetil-benzamida;
(130)
4-{2-[2-(3-isopropoximetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(131)
4-{2-[2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(133) 4-{2-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-,
trimetil-benzamida;
(134) 4-{2-[2-(2,4-dicloro-bencil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(135)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(136)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamid
a;
(137) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(1-trifluorometil-ciclobutil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-
etil}-benzamida;
(138)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(l-trifluorometil-ciclopentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida
;
(139)
4-{2-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-tri-metil-benza
mida;
(140) 3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(l
,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(141) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-((E)-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(142) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-((E)-stiril)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(143) 4-[2-(2-benzotiazol-6-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(144)
4-{2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benza
mida;
(145) N-{3-metil-4-[2-(4-oxo-2-m-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(146) N-(4-{2-[2-(2,3-dimetil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(147) N-(4-{2-[2-(2,3-dicloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(148)
N-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(149)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-f
enil)-acetamida;
(150)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]
-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(151)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]
-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(152)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfo
nil]-etil}-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;
(153)
(S)-1-acetoximetil-2-[acetil-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfoni
l]-etil}-3-metil-fenil)-amino]-etil éster del ácido acético;

(154)
8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(155)
8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(156) 8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(157)
2-(3-cloro-fenil)-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(158)
2-(4-cloro-fenil)-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(159)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(160)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(161)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(162) terc-butil éster del ácido
{4-[2-(2-terc-butil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-carbámico;
(163) terc-butil éster del ácido
(4-{2-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-bencil)-carbámico;
(164) terc-butil éster del ácido
(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-bencil)-carbámico;
(165) terc-butil éster del ácido
(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-carbámico;
(166) 8-[2-(3-amino-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(167) N-14-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(168)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(169)
4-(2-{2-[3-(2,2-difluoro-etoximetil)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(170)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(171)
4-(2-{2-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(172) 4-[2-(2-bifenil-3-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,N,N-trimetil-benzamida;
(173) 3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(174) éster metílico del ácido
3-{8-[2-(4-dimetilcarbamoil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il}-benzoico;
(175)
4-(2-{2-[1-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-metil-etil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-trimetil-benzamida;
(176)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(177) amida del ácido 2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico (3-etil-fenil)-amida;
(178) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(179) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(180) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(3-metoxi-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(181) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metoxi-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(182) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(183) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(184) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2,3-difluoro-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(185) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(3-fluoro-2-trifluorometilfenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(186) 2-ciclohexil-8-((E)-2-o-tolil-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(187) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(188)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(189) ácido 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indole-1-carboxílico, dimetilamida;
(190) N-{2-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(191) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(192)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(193)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;
(194)
3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometilfenil}-1,1-dimetil-urea;
(195) {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(196) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenil}-2-hidroxi-acetamida;
(197) éster metílico del ácido
{3-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-4-metil-fenil}-carbámico;
(198) 1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenil}-3-(2-hidroxi-etil)-urea;
(199)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[5-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(200)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(201)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilamino}-N,N-dimetil-acetamida;
(202) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-3-fluoro-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(203)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(204) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetilfenil}-acetamida;
(205) terc-butil éster del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-bencil}-carbámico
(206)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(207)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{2-metil-4-[(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(208)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-dimetilami-no-etil)-acetamida;
(209) 3-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzonitrilo;
(210)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(211) 8-{(E)-2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-trifluorometil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(212)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(213)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(214)
N-(2-hidroxi-etil)-3,N-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-benzamida;
(215)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(216) 8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-

1.3.8-triaza-espiro[4.5] dec-1-en-4-ona;
(217)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
(218)
3-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(219)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;
(220)
8-{(E)-2-[4-((R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(221)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(222)
8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(223)
8-((E)-2-{4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-azetidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(224)
N-(4-hidroxi-butil)-3-metil-4-((E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(225)
N-metil-N-(4-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(226)
8-[(E)-2-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(227)
8-[(E)-2-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(228)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida;
(229)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
(230)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(231)
3,N,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(232) N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(233)
3-fluoro-N,N-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(234)
8-{(E)-2-[2,5-dicloro-4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(235) 8-{(E)-2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(236)
N-metil-N-(2-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(237)
N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(238)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(239)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;

(240)
2-cicloheptil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(241)
2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-8-{(E)-2-[l-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(242)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(243)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(244)
2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(245)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(246) 8-{(E)-2-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(247) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(248) 2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona,
(249)
2-(2,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(250)
2-(4-cloro-fenil)-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(251) 2-ciclohexil-8-[(E)-4-(1H-indol-4-il)-but-3-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(252) 2-ciclohexil-8-[(E)-5-(1H-indol-4-il)-pent-4-eno-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(253)
2-ciclohexil-8-{(E)-3-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-prop-2-eno-1-sulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(254)
8-{(E)-2-[3-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(255)
8-{(E)-2-[5-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(256)
8-{(E)-2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(257)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(258)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(259)
N-(4-{(E)-2-[2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(260)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-acetamida;
(261) 2-ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(262) 2-ciclohexil-8-[5-(1H-indol-4-il)-pentano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(263) 2-ciclohexil-8-[4-(1H-indol-4-il)-butano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(264)
N-metil-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(265)
N-metil-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(266)

8-{2-[3-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(267)
8-{2-[5-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(268)
8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(269) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(270)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-tnfluorometil-fenilamino}-N,N-dimetil-acetamida;
(271) {4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(272) terc-butil éster del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-tnfluorometil-bencil}-carbámico;
(273)
3-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-1,1-dimetil-urea;
(274) éster metílico del ácido
3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-4-metil-fenil}-carbámico;
(275) 2-ciclohexil-8-{2-[5-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(276) N-{2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(277) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(278)
1-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-3-(2-hidroxi-etil)-urea;
(279)
2-ciclohexil-8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(280) 2-ciclohexil-8-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(281)
2-ciclohexil-8-(2-{2-metil-4-[(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-amino]-fenil}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(282)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
(283)
2-ciclohexil-8-{2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(284)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(285) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(286)
8-{2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-2-trifluorometilfenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(287)
N-(4-hidroxi-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(288)
8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(289) 8-{2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(290)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
(291)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benze-nesulfonamida;
(292)
3-metil-N-(2-morfolin-4-il-etil)-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(293)
3-fluoro-N,N-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;

(294)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-piridin-3-il-benceno sulfonamida;
(295)
8-{2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(296)
8-{2-[4-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(297) 8-{2-[4-((R)-4-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(298)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(299)
N-metil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(300)
2-hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(301)
1-metil-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(302) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetilfenil}-acetamida;
(303) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(304) 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(305) 8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(306) 8-[2-(1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(307)
8-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(308) 8-[2-(1-metil-1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(309)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(310) dimetilamida del ácido
4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-indole-1-carboxílico;
(311) 8-[3-(1H-indol-4-il)-propano-1-sulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(312) 2-ciclohexil-8-[2-(1-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(313) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(314) 8-[2-(4-amino-2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(315) 2-ciclohexil-8-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(316) 2-ciclohexil-8-(3-m-tolil-propano-1-sulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(317) 2-ciclohexil-8-[3-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(318) 2-ciclohexil-8-[3-(2-hidroxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(319) 8-(2-benzo[b]tiofen-3-il-etanosulfonil)-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(320) 2-ciclohexil-8-(2-isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(321)
2-ciclohexil-8-{2-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(322)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(323) 2-ciclohexil-8-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(324) 4-[3-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-propil]-N,N-dimetil-benzamida;
(325)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(326)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(4-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(327)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(328) 8-[3-(3-amino-fenil)-propano-1-sulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(329)
N,N-dimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;

(330) N,N-dimetil-3-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;
(331) 3,N,N-trimetil-4-{5-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-benzamida;
(332) N-{4-[5-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-tiofen-2-il]-3-metil-fenil}-acetamida;
(333) 4-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3, N,N-trimetil-benzamida;
(334) 3-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-4, N,N-trimetil-benzamida;
(335) dimetilamida del ácido 2-metil-3'-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico;
(336) dimetilamida del ácido 2-metil-4'-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico;
(337) 3,N,N-trimetil-4-{6-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-pirid-in-2-il}-benzamida;
(338) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(339) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(340) 2-ciclohexil-8-{2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(341) 8-{5-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-tiiofeno-2-sulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(342) N-(4-{5-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-tiofen-2-il}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(343) 2-ciclohexil-8-((E)-2-tiazol-2-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(344) 2-ciclohexil-8-((E)-2-ciclopentil-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(345) 2-ciclohexil-8-(2-tiazol-2-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(346) 2-ciclohexil-8-[3-(4-metoxi-fenil)-propano-1-sulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(347) N-bencil-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-benzamida;
(348) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[3-(morfoline-4-carbonil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(349) 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-N-metil-N-fenil-benzamida;
(350) N-bencil-3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-benzamida;
(351) 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-N,N-dimetil-benzamida;
(352) 8-{2-[4-(4-metanosulfonil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(353) N-[(R)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;
(354) 8-{2-[2-metil-4-((S)-2-trifluorometil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(355) 8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona
(356) 8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(357) 8-(2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(358) 8-(2-{2-metil-4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(359) 8-{2-[2-metil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(360) dimetilamida del ácido 4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-ben-zoil)-piperazina-1-sulfónico;
(361) 8-{2-[2-metil-4-(4-piridin-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(362) 8-[2-(4-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-piperazina-1-carbonil}-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-trifluor-ometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(363)

8-(2-{2-metil-4-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(364) 8-{2-[2-metil-4-(4-tiazol-2-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(365) 8-{2-[4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(366)
8-(2-{4-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(367) amida del ácido
(S)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(368)
8-{2-[2-metil-4-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(369) amida del ácido
(R)-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzoil)-pirrolidina-2-carboxílico;
(370) 8-{2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(371)
8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(372)
8-{2-[4-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(373) 8-{2-[4-(4-terc-butil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(374)
8-(2-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluor-ometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(375)
8-(2-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(376) 8-{2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(377) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(378)
8-{2-[4-(3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(379)
8-{2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(380)
8-{2-[2-metil-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(381)
8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(382) dimetilamida del ácido
4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-ben-zoil)-piperazina-1-carboxílico;
(383)
3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(384)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(385)
8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(386)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-tri-fluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(387)

8-{(E)-2-[4-((3R,4R)-3-dimetilamino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(388)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(389)
N-(3-hidroxi-propil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;

(390)
N-(2-dimetilamino-etil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;

(391)
N-(3-dimetilamino-propil)-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;

(392)
N-carbamoilmetil-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;

(393) 3,5,N-trimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;

(394)
8-{(E)-2-[4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(395) dimetilamida del ácido
4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazina-1-carboxílico;

(396) amida del ácido
4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazina-1-carboxílico;

(397)
8-((E)-2-{4-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(398)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-((R)-3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(399)
8-{(E)-2-[4-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(400)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(401)
8-{(E)-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(402)
8-{(E)-2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(403)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(404)
8-{(E)-2-[4-((R)-3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(405)
8-{(E)-2-[4-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(406)
8-{(E)-2-[4-((3S,4S)-3-hidroxi-4-isopropilamino-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(407)
8-((E)-2-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-tri-fluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(408)
8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(409)
2,N,N-trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;

(410) 2-metil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(411)
8-{2-[2-metil-3-(morfoline-4-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(412)
4,N,N-trimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(413)
N-(2-hidroxi-etil)-4,N-dimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(414) 8-{2-[2-metil-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(415)
4,N-dimetil-3-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(416)
8-(2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(417)
8-{2-[2-metil-4-(tiazolidina-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(418)
2-fluoro-5,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(419)
8-{2-[5-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(420)
N-bencil-2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-1H-indol-3-il}-acetamida;
(421) 2-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-metil-benzamida;
(422) 3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-piridin-4-il-benzamida;
(423) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(424) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(2-hidroxi-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(425) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(4-cloro-benzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(426) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3-metoxibenzoil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(428)
2-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(429) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(430)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalene-2-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(431)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(432)
2-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(433)
2-{1-[2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetil]-piperidin-3-il}-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(434)
2-{1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-acetil]-piperidin-3-il}-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(435)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(436) 2-[1-(4-benciloxi-butiril)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(437) 8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(4-fenil-butiril)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(438)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(439)
2-[1-(2-tert-butoxi-acetil)-piperidin-3-il]-8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(441)
8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2-{1-[(E)-(3-fenil-acriloil)]-piperidin-3-il}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(442) 2-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-3-il]-8-(3-cloro-bencenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(444) 8-{2-[2-metil-4-(3-metilamino-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(445) clorhidrato de
8-{2-[4-(3-amino-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]d

ec-1-en-4-ona;
(446) 8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona, clorhidrato;
(447) 8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-acetil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(448) éster metílico del ácido 4-[4-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butírico;
(449) 8-((E)-2-{4-[4-(4-dimetilamino-butiril)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(450) 2-metoxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(451) 2-hidroxi-N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(452) ácido [(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzoil)-metil-amino]-acético;
(453) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(3,3-dimetilbutil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(454) terc-butilamida del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico ;
(455) fenetilamida del ácido 3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(456) 8-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-[1-(piperidina-1-carbonil)-piperidin-3-il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(457) 3-(2-dimetilamino-etil)-1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(458) 1-metil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(459) 1-{3-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-2-metil-fenil}-3-metil-urea;
(460) 2-metoxi-etil éster del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(461) éster bencílico del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(462) éster isobutílico del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(463) éster metílico del ácido 3-[8-(3-cloro-bencenosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(464) éster bencílico del ácido 3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico;
(465) 2,2-dimetil-propil éster de ácido 3-[8-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il]-piperidina-1-carboxílico; .
(466) 2-dimetilamino-etil éster del ácido metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico;
(467) éster metílico del ácido metil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-carbámico;
(468) éster metílico del ácido metil-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-carbámico;
(469) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-4-tiona;
(470) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(471) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(472) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(474) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-tiourea;

(475)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(metil-tiazol-2-il-amino)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(476) éster metílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético;
(477)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(morfoline-4-carbonil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(478) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(479) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1H-indol-7-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(480)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-(3,4-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(481) N-(2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-acetamida;
(482) N-(1-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-acetamida;
(483) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1-tiazol-2-ilmetil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(484) amida del ácido
3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-propano-1-sulfónico;
(485) {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico;
(486) éster isobutílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-carbámico;
(487)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1H-indol-5-il}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(488) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-metil-1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(489) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-2-hidroxi-acetamida;
(490)
3-(2-{4-[(E)-2-(2-cidohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vmil]-fenil}-etil)-1,1-dimetil-urea;
(491)
8-[(E)-2-(4-amino-2,6-bis-trifluorometil-fenil)-etenosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(492) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-trifluorometil-1H-indol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(493) éster metílico del ácido
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilami-no}-acético;
(494)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-tnfluorometil-fenilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(495)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(496)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;
(497)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(498)
N-(2-acetilamino-etil)-2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometil-fenilamino}-acetamida;
(499)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(500) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(501)
2-ciclohexil-8-((E)-2-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-trifluorometil-fenil}-etenosulfonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(502)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(1,1-dioxo-1X6-tiomorfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(503)
4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida;
(504)
3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(505)
1-metil-3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;

(506)
N-(3-isopropoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(507)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(508)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(509)
N-(3-etoxi-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(510)
N-(3-etil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(511)
5,5-dimetil-3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(512)
N-(3-metoximetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(513)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(514)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
(515)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(516)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(517)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-N-metil-acetamida;
(518)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-imidazolidina-2,4-diona;
(519)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(520)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(521)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-pirrolidina-2,5-diona;
(522)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-acetamida;
(523)
N-(3,5-difluoro-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(524)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(525) terc-butil éster del ácido [(S)-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il]-carbámico;
(526)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(527)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(528)
8-((E)-2-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-tri

aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(529)
2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenilamino)-acetamida;
(530)
3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida;
(531)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(532)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-urea;
(533)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-bis-(2-hidroxi-etil)-3-metil-urea;
(534)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-metanosulfonamida;
(535)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(536) 3-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazolidina-2.4-diona;
(537)
3-{4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-trifluorometilfenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(538) 4-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-morfolina-3.5-diona;
(539)
3-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-imidazoli-dine-2,4-diona;
(540)
5,5-dimetil-3-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(541) 8-{(E)-2-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(542)
N-(2-metoxi-etil)-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(543)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
(544)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(545)
N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-acetamida;
(546)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-metil-acetamida;
(547) ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(548)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(549)
8-((E)-2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(550)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(551)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vi

nil)-fenil]-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(552) N'-acetil-hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(553) 8-[(E)-2-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(554)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-imidazolidina-2,4-diona;
(555)
3-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(556)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(557)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-pirrolidina-2,5-diona;
(558)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-acetamida;
(559)
N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-N-metil-acetamida;
(560)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(561)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(562)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(563)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(564)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(565) 3-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencil}-1,1-dimetil-urea;
(566) éster metílico del ácido
(2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-etil)-carbámico;
(567) 4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-bencilamida del ácido
4-metil-piperazina-1-carboxílico;
(568)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N',N'-dimetil-sulfamida;
(569)
{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil}-(3-dimetilamino-propil)-carbámico; terc-butil éster del ácido
(570)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida;
(571)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-diisopro-pilamino-etil)-acetamida;
(572)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-azetidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(573)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(574)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetilfenil}-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida;
(575)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;

(576) N-(3-etoximetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-spiro-[4-5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(577) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(578) terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico;
(579) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(4-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(580) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-oxo-isoxazolidin-2-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(581) 3-(2,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(582) 3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(583) 3-(2,6-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(584) N-(2,6-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(585) 8-[(E)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(586) 8-((E)-2-{4-[(1H-imidazol-2-il)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(587) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-dihidro-pirimidina-2,4-diona;
(588) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(5-oxo-pirazolidin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(589) 5-tert-butoximetil-3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(590) N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonilamino)-acetamida;
(591) 3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida;
(592) N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(593) 8-[(E)-2-(4-metanosulfonil-2-metil-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(594) N-acetil-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(595) N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(596) N-(1-bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(597) 8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(598) 8-{(E)-2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(599)

N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencenosulfonamida;
(600)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-difluoro-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(601)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(602)
4-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(603)
N-isopropil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(604)
4-[acetil-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-amino]-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(605)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-urea;
(606)
8-((E)-2-{4-[(R)-2-(isopropilamino-metil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(607)
N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(608)
2-dimetilamino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(609)
N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
(610)
N-[(R)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil]-acetamida;
(611)
8-{(E)-2-[4-((R)-2-dimetilaminometil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(612)
N-cianometil-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(613)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida;
(614)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(615)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(616)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;
(617)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(618)
3-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona
(619) 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(620)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(621)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,

8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(622)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(623)
8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(624)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(625)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(626) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metilfenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(627)
8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(628) ácido 3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-benzoico;
(629) trimetilhidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(630)
8-{(E)-2-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-4,6-dimetil-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(631)
3-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(632)
N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-acetamida;
(633) 2-ciclohexil-8-((E)-2-quinolin-8-il-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(634) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(635)
3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(636) 3-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(637) 2-ciclohexil-8-[(E)-2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(638)
2-ciclohexil-8-[(E)-2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-l-en-4-ona;
(639) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(640) terc-butil éster del ácido
(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-3,5-dimetil-fenil)-[1,1,1-2H3]metil-carbámico;
(641)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(642)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(643) 8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(644)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-tri-fluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(645) 2-ciclohexil-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(646) 4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-1H-indole-3-carbonitrilo;
(647) dimetilamida del ácido
7-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-indole-1-carboxílico;
(648) 2-ciclohexil-8-(2-quinolin-5-il-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(649) 2-ciclohexil-8-{2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(650) 2-ciclohexil-8-[2-(1-isopropil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(651) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(4-hidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(652) N-{3-ciano-4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(653) 8-(2-isoquinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(654) 8-(2-quinolin-5-il-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(655)
N-(3-metoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(656)
8-{2-[4-(3,3-dimetil-1,1,4-trioxo-1X®-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(657) 8-{2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(658) éster isobutílico del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-carbámico;
(659) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-bencil}-2-hidroxi-acetamida;
(660)
2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenilami-no}-N-(4-hidroxi-butil)-acetamida;
(661) éster isobutílico del ácido
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-carbámico;
(662) N-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometilfenil}-benzamida;
(663) 2-ciclohexil-8-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(664)
N-(2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencenosulfonilamino}-etil)-acetamida;
(665)
N-(2-dimetilamino-etil)-2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida;
(666)
8-{2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(667)
N-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(668) 8-[2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(669) terc-butil éster del ácido
(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-carbámico;
(670)
8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(671)
8-[2-(5,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(672) éster metílico del ácido
(2-{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-etil)-carbámico;
(673) terc-butil éster del
ácido{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil}-metil-carbámico;
(674)
8-(2-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(675)
2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonilamino)-acetamida;
(676)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(677)
3-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(678)
N-ciclopentil-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(679)
1-(2,3-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(680)
1-(2,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(681)
{4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-bencil-2-hidroxi-etil)-carbámico;
terc-butil éster del ácido
(682)

1-(3-metoxi-5-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(683)
1-(3-cloro-5-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(684)
1-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(685)
5,7-dimetil-6-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-1H-quinazolina-2,4-diona;
(686) 8-{(E)-2-[1-(2-amino-etil)-1H-indol-4-il]-etenosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(687) 8-[(E)-2-(4-aminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(688)
(S)-2-amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-propionamida;
(689)
N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida;
(690)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(691)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(692) 1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(693)
1-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(694)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-fluoro-etil)-urea;
(695)
1-(3-cloro-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(696)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(697)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(698)
8-((E)-2-{4-[2-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etoxi]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(699) N-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(700)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-acetamida;
(701)
N-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(702) 2-ciclohexil-8-{(E)-2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(704)
8-((E)-2-{l-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etil]-IH-indol-4-il}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(705)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(706)
2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-8-((E)-2-{l-[2-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-etil]-IH-indol-4-il}-etenosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(707)
N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;

(708) terc-butil éster del ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-bencil-2-hidroxietil)-carbámico;

(709) N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimethih-fenil}-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;

(710) 2-ciclohexil-8-((E)-2-{4-[(R)-2-(2-hidroxi-etoximetil)-5-oxo-pirrolidin-1-il]-2,6-dimetil-fenil}-ethe-nesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(711) N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-isobutilamida;

(712) 8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(713) 8-{(E)-2-[4-((R)-5-hidroximetil-3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(714) 3-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;

(715) N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanosulfonamida;

(716) N-(4-{(E)-2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;

(717) N-(2-fluoro-5-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

(718) N-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

(719) N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;

(720) N-(2-hidroxi-etil)-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-metanosulfonamida;

(721) N-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;

(722) 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;

(723) 1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;

(724) 1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea;

(725) 1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-(2-metoxi-etil)-urea;

(726) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-isopropil-urea;

(727) 1-(3-etil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;

(728) 1-(3-metoxi-5-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;

(729) 1-cianometil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;

(730) 1-ciclopentil-1-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;

(731)

l-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
(732)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(733)
1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-urea;
(734)
N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3-metil-fenil}-N-ciclopentil-acetamida;
(735)
(S)-2-amino-N-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-3-metil-butilamida;
(736)
2-{4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-N-piridin-4-il-acetamida;
(737)
2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(738)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(739)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2-metil-4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(740)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclopropil}-fenil)-1-metil-urea;
(741)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-1-metil-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(742)
N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida;
(743)
N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-sulfamida;
(744)
N-metil-N-(3-metil-4-{(E)-3-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-propenil}-fenil)-acetamida;
(745) 2-ciclohexil-8-[2-(2-metil-1H-indol-4-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(746)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(747)
2-ciclohexil-8-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(748) 2-ciclohexil-8-{2-[1-(3,4-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(749)
3-(2,6-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(750) 2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(751)
N-(3-etoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(752) N-(3-etil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(753)
N-(3-etoximetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(754)
N-(3-metoximetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(755)
N-(2-metoxi-etil)-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(756)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
(757)
N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;

(758)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(759)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-metil-acetamida;
(760)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(761)
8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(764) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(765)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(766)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-[2-(2-fluoro-etoxi)-etil]-acetamida;
(767)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(768) ácido
3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(769) N'-acetil-hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(770)
8-[2-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-etanosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(771)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(772)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-acetamida;
(773)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-acetamida;
(774)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-imidazolidina-2,4-diona;
(775)
3-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(776)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(777)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-pirrolidina-2,5-diona;
(778)
3-(2,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(779)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-imidazolidina-2,4-diona;
(780)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(781)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(782)

1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-pirrolidina-2,5-diona;
(783) N-(2,6-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-.
oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(784)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-N-metil-acetamida;
(785)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-N-metil-acetamida;
(786)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-dihidro-pirimidina-2,4-diona;
(787) trimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(788)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(789)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(790) 3-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(791)
8-{2-[l-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-4,6-dimetil-IH-indol-5-il]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(792)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(793)
8-{2-[2-metil-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(794)
N-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(795)
3-{4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-trifluorometil-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(796) ácido 3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzoico;
(797)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-1-en-4-ona;
(798) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(799)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(800)
3-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(801) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(802)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-, espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(803)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(804)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trif-luorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(812)
N-(3-isopropoxi-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(817) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(818)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fe

nil]-1-(2-fluoro-etil)-urea;
(820)
N-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida;
(821)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(822)
8-(2-{1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-etil]-1H-indol-4-il}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(823)
2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-8-(2-{1-[2-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butoxi)-etil]-1H-indol-4-il}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(824)
N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-N-(3,5-dimetil-4-(2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(825)
N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-N-{3-metil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-acetamida;
(826)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-urea;
(827)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-(2-metoxi-etil)-urea;
(828)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-isopropil-urea;
(829) 1-(3-etil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(830)
1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(831)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trif-luorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(832)
3-{3,5-dimetil-4-[2-(2-nonil-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-imidazolidina-2,4-diona;
(833)
5-tert-butoximetil-3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(834)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(5-oxo-pirazolidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(835) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-7-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(836) 2-ciclohexil-8-[2-(6-trifluorometil-1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(837) 2-ciclohexil-8-[2-(6-metil-1H-indol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(838)
2-ciclohexil-8-(2-{1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-1H-indol-5-il}-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(839) 2-ciclohexil-8-[2-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(840)
8-{2-[l-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-IH-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(841)
2-ciclohexil-8-(2-[4-(1,1-dioxo-1X6-tiomorfoline-4-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(842)
2-ciclohexil-8-{2-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(843) 8-{2-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(844)
4-[2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-N-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-bencenosulfonamida;
(845)
8-(2-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-fenil}-etanosulfonil)-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(846)

3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-piri-din-4-il-bencenosulfonamida;
(847)
2-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenilamino)-acetamida;
(848)
N-(1-bencil-piperidin-4-il)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(849) 8-{2-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(850)
8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(851)
N-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(852)
3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-N-pirid-in-3-ilmetil-bencenosulfonamida;
(853)
N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(854)
N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencenosulfonamida;
(855)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(856)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(857)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-((R)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(858)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-((S)-2-hidroximetil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(859)
4-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fe-noxi)-piperidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(860)
8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-3,5-difluoro-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(861) 2-ciclohexil-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-azetidin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(862)
1-metil-3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(863)
5,5-dimetil-3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(864)
5,5-dimetil-3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(865) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(866) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(4-oxo-oxazolidin-3-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(867) 8-{2-[l-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-IH-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(868) 8-(2-{4-[(IH-imidazol-2-il)-metil-amino]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-(4-metil-ciclohexil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(869)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(870) 2-(4-metil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-

espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(872)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-5-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(873)
N-(2-fluoro-5-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida;
(874)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-sulfamida;
(875)
N-(3-hidroxi-propil)-N'-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-sulfamida;
(876)
1-cianometil-1-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-urea;
(877)
l-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
(878)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imi-dazolidina-2,4-diona;
(879)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona;
(880)
3-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imi-dazolidina-2,4-diona;
(881)
3-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(882)
3-(4-{2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona:
(883)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(884)
3-(4-{2-[2-(4-isopropil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(885)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1,5,5-trimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(886)
(S)-2-amino-3-hidroxi-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-propionamida;
(887)
1-(4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona;
(888) N,N'-dimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoico;
(889) clorhidrato de
8-{2-[2-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(890)
4-{2-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(891) 4-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(892)
3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(893) 3,N,N-trimetil-4-[2-(4-oxo-2-fenilethinil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-benzamida;
(894) 4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(895)
4-{2-[2-(4-terc-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(896) 4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(897)

3,N,N-trimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(898)
4-{2-[4-(ciclohexilmetil-amino)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-1,3-diene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(899)
4-{2-[4-dimetilamino-2-(3-trifluorometoxifenil)-l,3,8-triaza-espiro[4.5]deca-l,3-diene-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(900)
4-{2-[4-[(Z)-hidroxiimino]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(901)
4-{2-[4-[(Z)-metoxiimino]-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(902)
4-(2-{2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,N,N-tri-metil-benzamida;
(903) N-{4-[2-(2-ciclopentil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(904)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(905) N-(4-{2-[2-(4-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(906) N-(4-{2-[2-(4-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(907) N-(4-{2-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(908) N-(4-{2-[2-(2-ciano-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(909)
N-(4-{2-[2-(4-terc-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(910)
N-(4-{2-[2-(4-etoximetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(911)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-propoxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(912)
N-(4-{2-[2-(4-butoxi-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(913)
N-(4-{2-[2-(4-isopropoximetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(914)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(915)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propoxi)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(916)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3,3-difluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(917) N-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(918) N-14-[2-(2-adamantan-1-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3-metil-fenil}-acetamida;
(919)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(920)
N-[4-(2-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(921)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(922)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(923)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-((IS,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(924)
N-(3-metil-4-{2-[2-((IS,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(925)

N-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(926)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(927)
N-[4-(2-{2-[4-(2-metoxi-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(928) terc-butil éster del ácido
[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-carbámico;
(929)
N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-isobutilamida;
(930)
2-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(931)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;
(932)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[2-((1S,3R)-3-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;
(933)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida;
(934) 1-{4-[2-(2-cicloheptil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(935)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(936)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(937)
1-[2-cloro-3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(938)
1-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(939)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propilideno)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(940)
1-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3,5-dimetil-fenil]-1-metil-urea;
(941)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[8-oxo-6-(3-trifluorometoxifenil)-2,5,7-triaza-espiro[3.4]oct-5-eno-2-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(942)
N-(4-{(E)-1-fluoro-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3-metil-fenil)-N-metil-acetamida;
(943)
3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(944)
3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(945)
3-[4-(2-{2-[4-((E)-3,3-difluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(946)
3-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(947)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(948)

3-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(949)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(950)
3-(3-metil-4-{2-[2-((IS,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(951)
3-(4-{2-[2-(4,4-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(952)
3-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-imidazolidina-2,4-diona;
(953)
N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-5-metil-fenil)-acetamida;
(954)
N-(2-cloro-4-{2-[2-(4-etil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(955)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(956)
3-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
(957) 2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-N-fenil-benzamida;
(958)
8-(2-{2-metil-4-[4-(l-metil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-etanosulfonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(959)
8-{(E)-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(960)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(961)
3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(962)
3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(963)
8-{(E)-2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(964) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(965) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxifenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(966)
8-{2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(967)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(968)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(969)
8-{(E)-2-[4-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(970)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-3-metil-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(971)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(972)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(4-oxo-piperidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(973)
2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2-metilfenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(974)
2-[4-(3,3-difluoro-allil)-ciclohexil]-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(975) 2-(4-etil-ciclohexil)-8-(2-{4-[4-(2-fluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-fenil}-etanosulfonil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(976)
2-(4-etil-ciclohexil)-8-{2-[2-metil-4-(4-oxetan-3-il-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(977) 8-{2-[2-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(978) 8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(979)
8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(980) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(981)
8-{2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(982) 8-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(983) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(984) 8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-nonil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(985) 8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-noniM
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(986) 8-{2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-noniM
,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(987)
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(988)
N-metoxi-2-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(989)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(990)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(991)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-pro-pil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(992)
8-{(E)-2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(993)
8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(994)
3,5,N,N-tetrametil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzamida;
(995)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(996) hidrazida del ácido
3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-benzoico;
(997)
8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(998)

N-metoxi-3,5,N-trimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(999)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1000)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1001)
8-{(E)-2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1002)
8-{(E)-2-[4-(1,1-dioxo-1X6-tiomorfoline-4-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1003)
3,5,N,N-tetrametil-4-{(E)-2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-benzamida;
(1006)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1007)
2-ciclohexil-8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1008)
2-(4-butil-ciclohexil)-8-((E)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-ethe-nesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1009)
2-(4-butil-ciclohexil)-8-[(E)-2-(4-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-piperidina-1-carbonil}-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1010)
8-((E)-2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etenosulfonil)-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1011) 2-amino-N-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1012) 2-hidroxi-etil éster del ácido (3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-metil-carbámico;
(1013)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3,3-trimetil-urea;
(1014)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1,3-dimetil-urea;
(1015)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1016)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-tri-aza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1017) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1018)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1019)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1020)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1021)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4-pentilfenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1022)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(7-metilsulfanil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1023)

1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1024)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1025)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-3-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1026)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{2-[10-(3-metil-oxetan-3-il)-decil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1027)
1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(2-non-1-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1028)
1-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1029)
1-(4-{2-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1030)
1-(4-{2-[2-(4-terc-butil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1031)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[8-(3-metil-oxetan-3-il)-octil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1032)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[10-(3-metil-oxetan-3-il)-decil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1033)
2-(8-{2-[4-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-pirrolidina-1-carboxílico terc-butil éster del ácido ;
(1034)
(4-{2-[2-(1,1-difluoro-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-metil-carbámico; terc-butil éster del ácido
(1035)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1036)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1037)
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-isopropilideno-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1038)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1039)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1040) 1-(4-{2-[2-((1S,3S,5R)-3,5-dimetil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1041)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(l-propil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1042)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1043)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6,6,7,7,7-pentafluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1044)
N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1045)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(7,7,7-trifluoro-heptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1046)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1047)

N-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-N-metil-acetamida;
(1048)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-ciclopropil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1050)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1051)
1-(4-{2-[2-(cis-3,4-dimetil-ciclopentil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1052)
1-{4-[2-(2-diciclopropilmetil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1053)
1-{4-[2-(2-biciclo[3.3.1]non-9-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1054)
1-{4-[2-((1R,5S)-2-biciclo[3.2.1]oct-3-il-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1055)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(3-metil-ciclopentil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1056)
1-(4-[2-(2-biciclo[2.2.1]hept-7-il-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1057)
1-(4-{2-[2-((1S,2S)-2-hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1058) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-espiro[2.5]oct-6-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1059)
1-(4-{2-[2-(4-difluorometilene-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1060)
N-[4-(2-{2-[4-(2,2-difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1061)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1062)
N-(4-{2-[2-(4-butil-4-fluoro-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1063)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3-fluoro-propenil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1064)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1065)
N-[4-(2-{2-[4-(3-cloro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1066)
N-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-propilideno)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1067)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1068)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1069)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(1070)
N-[4-(2-{2-[4-((E)-3-fluoro-allil)-cidohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;

(1071)
N-[4-(2-{2-[4-(2,2-difluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1072)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-etil)-ciclohexil]-4-oxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1073)
N-[4-(2-{2-[4-fluoro-4-(3-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene_8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1074)
N-(4-{2-[2-(4-ethinil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1075)
N-(4-{2-[2-(4-difluorometil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1076)
N-[4-(2-{2-[4-(3,3-difluoro-propilideno)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1077)
N-[4-(2-{2-[4-(2-fluoro-propil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1078)
N-[4-(2-{2-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1079)
N-(4-{2-[2-(4-butilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metil-fenil)-acetamida;
(1080)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-acetamida;
(1081) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-4-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1082) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-3-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1083) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-non-1-inil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1084)
1-(3,5-dimetil-4-{1-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-ciclo-propilmetil}-fenil)-1-metil-urea;
(1085) 1-(4-{2,2-difluoro-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1086) 1-{4-[2,2-difluoro-2-(2-nonil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dim etil fenil}-1-metil-urea;
(1087) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1, 1';2',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1088)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1089)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1090)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-pro-pil}-fenil)-1-metil-urea;
(1091)
2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1092)
2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbo-nil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1093)
2-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1094)
2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1095)
2-(3,4-bis-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1096)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penti

loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1097)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trif-luoro-etil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1098)
2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1099)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1100)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1101)
8-(1,1-difluoro-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1102)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1103)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1104) 6-(4-metil-ciclohexil)-2-(2-naftalen-1-il-etanosulfonil)-2,5,7-triaza-espiro[3.4]oct-5-en-8-ona;
(1106) terc-butil éster del ácido
(11-{8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il}-undecil)-carbámico;
(1107)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(9-hidroxi-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1108)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1109) ácido
14-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1110)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,1-2H3]metil-[4-2H1]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1111) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3.5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1112)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(3-nonafluorobutil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1113) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3.5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1114)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1115)
1-(4-{(E)-2-[2-(6-etoxi-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vmil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1116)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[3-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1117)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1118)
1-(4-{(E)-2-[2-(11-fluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1119)
1-{4-[(E)-2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-3,5-dimetil-fenil}-1-metil-urea;
(1120)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((E)-6-fenil-hex-5-enil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1121)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-((E)-9-fenil-non-8-enil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;

(1122)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-propilsulfanil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1123)
1-(4-{(E)-2-[2-(7-metoxi-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1124)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-propoxi-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1125)
1-(4-{(E)-2-[2-(11,11-difluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1126)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-propil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1127)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(2-propil-benzofuran-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1128)
1-(4-{(E)-2-[2-(3-metoxi-4-pentil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1129) 1-(4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,2,2,2-2H5]etil-ciclohex-3-enil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1130)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-[1,1,2,2,2-2H5]etil-[4-2H1]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea:
(1131) ácido
12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1132) éster etílico del ácido
12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1133)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1134)
1-(3,5-dimetil-4-{(Z)-2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1135)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1136)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1137)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1138)
1-(4-{2-[2-((1R,3R,5S)-3,5-bis-trifluorometil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1139)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trimetilsilanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1140) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-tridecil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1141) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-undecil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1142) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(2-octil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1143)
1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-hexil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1144)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[3-(3-metil-butil)-fenil]-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1145)
1-(4-{2-[2-((1S,3R)-3-butil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1146)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{2-[(1S,3S)-3-(3-metil-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;

(1147)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1148)
1-(4-{2-[2-(4-[1,1,2,2,2-2H5]etil-[4-2H1]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1149) 1-(4-{2-[2-(4-[1,1,2,2,2-2H5]etil-ciclohex-3-enil)-4-oxo-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1150)
1-(4-{2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1151)
1-(3,5-dimetil-4-(2-[4-oxo-2-(1,9,9,9-tetrafluoro-nonil)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1152)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4'-propil-bifenil-3-il)-1,3,8-tnaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1153)
1-(4-{2-[2-(11-fluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetilfenil)-1-metil-urea;
(1154)
1-(4-{2-[2-(6-etilsulfanil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1155) 1-{3,5-dimetil-4-[2-(4-oxo-2-[1, 1';3',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-fenil}-1-metil-urea;
(1156)
1-(4-{2-[2-(11,11-difluoro-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1157) 1-{3,5-dimetil-4-[(E)-2-(4-oxo-2-[1, 1';3',
1"]terfenil-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-fenil}-1-metil-urea;
(1158) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1159)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1160) 2-(2,2-difluoro-benzo[l,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dim etil fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1161)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1162)
2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1163)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1164)
8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometh-oxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1165)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1166) 8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1167) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etenosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1168) ácido {4-[(E)-2-(2-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-vinil]-indol-1-il}-acético;
(1169) ácido
[3-(3-metil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-ureido]-acético;
(1170) ácido
12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1171) ácido
10-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1172) amida del ácido

10-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1173) amida del ácido 12-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1174) amida del ácido 12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1175) amida del ácido 14-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1176) amida del ácido 14-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1178) 8-[2-(2-amino-5,7-dimetil-benzoxazol-6-il)-etanosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1179) 2-ciclohexil-8-{2-[2,6-dimetil-4-(2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1180) N-metoxi-3,5,N-trimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1181) 8-{2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1182) 8-{2-[4-(isoxazolidina-2-carbonil)-2,6-dimetilfenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1183) 8-{2-[4-(1,1-dioxo-1X®-tiomorfoline-4-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1184) 8-(2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1185) 2-(3,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1186) 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1187) [3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo;
(1188) 2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1189) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pen-tafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1190) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pen-tafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1191) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(3-trifluor-ometil-fenoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1192) 2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1193) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1194) 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1195) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pen-tafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(1196)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pen-tafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1197)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trif-luoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1198)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1199)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1200)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trif-luoro-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1201) 2-[3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1202)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1203)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1204)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,4-trif-luoro-butoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1205)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(3-trifluor-ometil-fenoximetil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1206)
2-[3-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1207)
2-[3-fluoro-4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbo-nil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1208)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(1H-indol-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1209)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trif-luoro-1,1-dimetil-etoxi)-4-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1210)
2-[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-car-bonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1211) 2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-2H9]butoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1212)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1213)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1214)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1215)
2-[4-fluoro-3-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1216)
2-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1217)
2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1218)
2-[4-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-eten

osulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1219)
2-(4-difluorometil-3-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1220)
2-(4-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-2H9]butoxi-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1221) 2-(4-[1,1,2,2,2-2H9]etoxi-3-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1222)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-[1,2,2,2,2,2,2-2H7]isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1223)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1224)
2-(3-[1,1,2,2,2-2H5]etoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona
(1225) 2-(4-fluoro-3-[1,2,2,2,2,2,2-2H7]isopropoxi-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1226)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-5-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1227)
2-[4-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1228)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1229) 2-[4-cloro-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1230)
2-[4-cloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbon-il)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1231) 2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-2H9]butoxi-4-clorofenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1232)
8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,4-trif-luoro-butoxi)-4-trifluorometoxi-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1233)
2-(3-[1,1,2,2,3,3,4,4,4-2H9]butoxi-5-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1234)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1235)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1236)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1237)
2-(3,4-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ethe-nesulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1238) 8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1239)
2-(4-fluoro-2,5-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1240)
2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1241)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1242)

2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1243)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-pentafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1244)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pentafluoroetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1245)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1246) 2-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2.6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1247)
2-[3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carb-onil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1248)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1249)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-3-trifluorometilfenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1250)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1251)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1252)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1253)
2-(4-[1,1,2,2,2-2H5]etoxi-3-trifluorometilfenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carb-onil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1254)
8-{(E)-2-[4-(4-fluoromethi-1-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1255)
2-(4-difluorometil-3-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1256)
2-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1257)
2-(3,4-dicloro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1258)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1259)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(2-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1260)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1261) 2-(4-[1,1,2,2,3,3,4
A4-2Hg]butoxi-3-tnfluorometil-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-pipend-ine-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1262)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-[1,2,2,2,2,2,2-2H7]isopropoxi-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1263)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1264)
2-[4-fluoro-3-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-ete

nosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1265)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-3-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1266)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1267)
2-[3-(1,1-difluoro-etil)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1268)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(1H-in-dol-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1269)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-(4-trif-luorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1270)
2-[4-cloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1271)
2-[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1272) 2-(3-[1,1,2,2,2-2H5] etoxi-4-fluoro-fenil)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1273)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-4-trifluorometoxi-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1274)
8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1275)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1276)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-trifluor-ometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1277) 8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(3-metil-4-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1278)
2-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1279)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-4-trifluorometil-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1280)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{(E)-2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1281)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1282)
[3-(8-{(E)-2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-fenil]-acetonitrilo;
(1283)
8-{(E)-2-[2-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-etenosulfonil}-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1284)
8-[2-(4-aminometil-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1285)
2-(4-metil-ciclohexil)-8-{(E)-2-[2-metil-4-(2-oxo-piperazin-1-il)-fenil]-etenosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1286) clorhidrato de
8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-2-pirrolidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1287) clorhidrato de
2-(1,1-difluoro-etil)-8-[2-(2,6-dimetil-4-metilamino-fenil)-etanosulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;

(1288) clorhidrato de
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-[1,1,1-2H3]metilamino-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1289)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1290) 8-[(E)-2-(4-aminometil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1291)
8-[(E)-2-(4-aminometil-2,6-dimetil-fenil)-etenosulfonil]-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1292)
8-[(E)-2-(2,6-dimetil-4-metilaminometil-fenil)-etenosulfonil]-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1293)
8-[2-(4-amino-3-cloro-2-metil-fenil)-etanosulfonil]-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1294)
N-(1-acetil-piperidin-4-il)-N-(3-metil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-acetamida;
(1295)
8-{2-[4-(4,5-dihidro-tiazol-2-ilamino)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-etil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1296)
N-[4-(2-{2-[4-(4-fluoro-butil)-ciclohexil]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-3-metil-fenil]-acetamida;
(1297)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-((1S,3R)-3-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1298)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1299)
3-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-5-hidroximetil-imidazolidina-2,4-diona;
(1300)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-bencil]-1-metil-urea;
(1301)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-bencil)-1-metil-urea;
(1302)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1303)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1304) 1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9,9,9-trifluoro-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1305)
l-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1306)
l-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1307) 1 -(4-{(E)-2-[2-(1
l-hidroxi-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1308) terc-butil éster del ácido
[11-(8-{(E)-2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etenosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-undecil]-carbámico;
(1309)
1-(4-{(E)-2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1310)
1-(4-{2-[2-(4-isopropilideno-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1311)
1-(4-{2-[2-(1,1-difluoro-etil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;

(1312)
1-(4-{(E)-2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-[1,1,1-2H3] metil-urea;
(1313)
[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-urea;
(1314) (3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-urea;
(1315) 1-(4-{(E)-2-[2-(
11-amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1316)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfinil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1317)
1-(4-{2-[2-(6-etanosulfinil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1318)
1-[3,5-dimetil-4-((E)-2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfonil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-vinil)-fenil]-1-metil-urea;
(1319)
1-(4-{(E)-2-[2-(7-metanosulfonil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1320)
1-(4-{2-[2-(6-etanosulfonil-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1321)
1-(4-{(E)-2-[2-(9,9-difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1322)
1-(4-{2-[2-(9-hidroxi-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1323)
1-(4-{2-[2-(9,9-difluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1324)
1-(4-{2-[2-(9-amino-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1325)
1-(4-{(E)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1326)
1-(4-{(Z)-2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1327)
1-(4-{2-[2-(9-fluoro-nonil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1328)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoro-penti-loxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1329)
8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1330)
2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1331) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1332) 8-{2-[4-(3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-1.3.8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1333) 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1334)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1335)
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1336) 2-(2,2-difluoro-benzo[l
,3]dioxol-5-il)-8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidme-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1337)

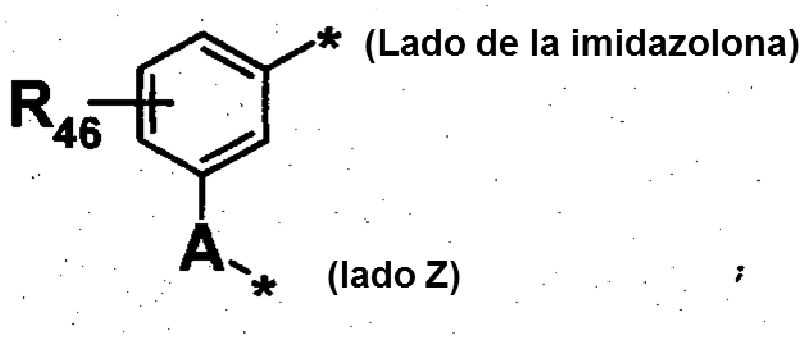
2-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-8-{2-[4-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1338)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1339)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1340)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5-fenil-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1341)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(3-nonafluorobutil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1342)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-pentil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1343)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-((1S,3R)-3-propil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1344)
1-(4-{2-[2-(6-etoxi-hexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1345)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1346)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(6,6,6-trifluoro-hexil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1347) éster etílico del ácido
12-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-dodecanoico;
(1348) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1349)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(6-fenil-hexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1350) ácido
14-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-tetradecanoico;
(1351)
1-(4-{2-[2-(7-metoxi-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1352)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(5-propoxi-pentil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1353)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-propil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1354)
1-(4-{2-[2-(3-metoxi-4-pentil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1355)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[4-oxo-2-(2-propil-benzofuran-6-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1356)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[5-(propano-1-sulfonil)-pentil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1357)
1-(4-{2-[2-(7-metanosulfonil-heptil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1358)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1359)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[3-(4,4,4-trifluoro-butil)-fenil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-fenil]-1-metil-urea;
(1360) [11-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-undecil]-carbámico; terc-butil éster del ácido
(1361)
1-(4-{2-[2-(11-hidroxi-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea;
(1362) ácido 10-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-

il)-decanoico;
(1363) ácido
10-(8-{2-[2,6-dimetil-4-(1-metil-ureido)-fenil]-etanosulfonil}-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-2-il)-decanoico;
(1364) 1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-[1,
1,1-2H3]-metil-[4-2H1]ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-1-metil-urea;
(1365)
1-(3,5-dimetil-4-{(E)-2-[4-oxo-2-(9-fenil-nonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-vinil}-fenil)-1-metil-urea;
(1366)
1-(4-{2-[2-(11-amino-undecil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-metil-urea
;
(1367)
3-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-metil-amino]
-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1368)
3-amino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-meti
l-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1369)
3-dimetilamino-4-[(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fe
nil)-metil-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona;
(1370)
N-(4-{2-[2-(4-ethinil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3-metilfenil)-acetamida;
(1371)
1-(4-{2-[4-[(Z)-hidroxiimino]-2-(4-metilciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-
1-metil-urea;
(1372) 2-metil-bencilamida del ácido 2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico;
(1373) (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfónico;
(1374)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-indol-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-
4-ona;
(1375) 2-ciclohexil-8-(2-oxo-2-o-tolil-etanosulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1376) 2-ciclohexil-8-(2-o-tolil-ethinesulfonil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1377) 2-ciclohexil-8-[2-(1H-indol-4-il)-ethinesulfonil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1378)
3,5,N,N-tetrametil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-et
il)-benzamida;
(1379)
3,5,N,N-tetrametil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1380)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trif-luoro-propil)-ciclohex
il]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1381)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-cicl
ohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1382)
8-{2-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-es
piro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1383)
8-{2-[4-(4-fluorometil-4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-2,6-dimetil-fenil]-etanosulfonil}-2-(4-metil-ciclohexil)-1,3,8-tria
za-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1384)
8-(2-{4-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-piperidina-1-carbonil]-2,6-dimetil-fenil}-etanosulfonil)-2-[4-(3,3,3-trifluoro-prop
il)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1385) hidrazida del ácido trimetilhidrazida del ácido
,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzoi
co;
(1386)
8-{2-[2,6-dimetil-4-(pirazolidina-1-carbonil)-fenil]-etanosulfonil}-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-e
spiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1387)
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acet
amida;
(1388)
N-metoxi-2-(3-metil-4-{2-[2-(4-metilciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetam
ida;
(1389)
1-[3,5-dimetil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-be

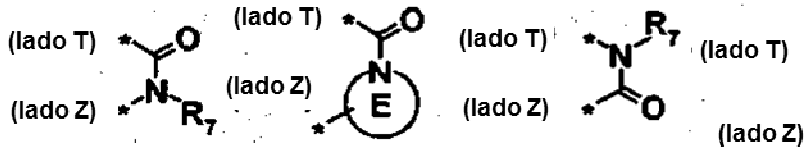
ncil]-1-metil-urea;
(1390)
1-(3,5-dimetil-4-{2-[2-(4-metil-ciclohexil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-bencil)-1-metil-urea;
(1391)
1-(4-{2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,5-dimetil-fenil)-1-[1,1,1-2H3]metil-urea;
(1392)
2-ciclohexil-8-{2-[1-((2S,3S)-2,3,4-trihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1393)
8-{2-[1-((2S,3S)-4-benciloxi-2,3-dihidroxi-butil)-1H-indol-4-il]-etanosulfonil}-2-ciclohexil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona;
(1394)
N-[3-metil-4-(2-{4-oxo-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-bencil]-acetamida;
(1395)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1396)
3,N,N-trimetil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1397) 3,N,N-trimetil-4-{2-[2-(metil-fenil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-benzamida;
(1398)
4-{2-[2-(bencil-metil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1399)
4-{2-[2-(ciclohexilmetil-amino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1400)
3,N,N-trimetil-4-(2-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil}-etil)-benzamida;
(1401)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1402)
N-(3-metil-4-{2-[4-oxo-2-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-fenil)-acetamida;
(1403)
4-{2-[2-(4-butil-piperidin-1-il)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1404)
4-{2-[2-(4-butil-ciclohexilamino)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N,N-trimetil-benzamida;
(1405)
4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometilfenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-N-pent-4-enil-benzamida;
(1419) N-(2-alliloxi-etil)-4-{2-[2-(3-but-3-eniloxi-5-trifluorometil-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-ene-8-sulfonil]-etil}-3,N-dimetil-benzamida;
(1443) {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amida del ácido dec-9-enoico; o
(1446) {4-[2-(2-hex-5-enil-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-eno-8-sulfonil)-etil]-3,5-dimetil-fenil}-metil-amida del ácido hept-6-enoico.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde U significa alquileno C1-C6 o cualquier grupo seleccionado entre los grupos representados por la siguiente fórmula:



A es 0;
R_{46} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C10, haloalquilo C1-C10 e hidroxialquilo C1-C10; V se selecciona de:



E es pirrolidina o pirrolidina opcionalmente sustituida
con un grupo hidroxilo; y
R_7 se selecciona entre:
1) hidrógeno,
2) alquilo C1-C10 y,
3) hidroxialquilo C1-C10.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como principio activo.

13. Un agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral, que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como principio activo.

14. Uso de un compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral.

15. El compuesto o una de sus sales farmacológicamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, fractura, osteomalacia, artritis, trombocitopenia, hipoparatiroidismo, hiperfosfatemia o calcinosis tumoral.