

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 005**

51 Int. Cl.:

C07D 209/54 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2010 E 10770764 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2488493**

54 Título: **Derivados de ciclohexano spiro-condensados como inhibidores de HSL útiles en el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

15.10.2009 EP 09173178

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

16.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 538 005 T3

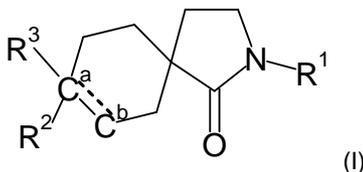
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexano spiro-condensados como inhibidores de HSL útiles en el tratamiento de diabetes

La presente invención se refiere a nuevos derivados de spiro que resultan útiles como inhibidores de HSL.

La invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula (I)..



5

R¹ es alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alquenilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfoniloxi y alquilsulfoniloxi,

10

15

R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, oxetanilalcoxialquilo, alquioxetanilalcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, dihidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilalcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquenilo, hidroxialquenilo, alcoxialquenilo, alquinilo, hidroxialquinilo, alcoxialquinilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, oxopirrolidinilalquilo, oxopiperidinilalquilo, triazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, fenoxialquilo, piridiniloxialquilo, oxopiridinilalquilo, (hidroxil)pirazolilalquilo, pirazolilalquilo, benciloxialquilo, fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, triazolilo sustituido, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, piridiniloxialquilo sustituido, oxopiridinilalquilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alquenilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfoniloxi y alquilsulfoniloxi,

20

25

30

R³ es R⁴-A-, en el que, en el caso de que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b sea un doble enlace carbono-carbono, R³ se encuentra ausente,

o R² y R³ conjuntamente con el carbono C^a al que se encuentran unidos forman un grupo carbonilo de fórmula

-C^a(O)- y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

35

A es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂O- o -NR⁶C(O)O-,

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirimidinilo, pirimidinilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes

40

45

seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo, alcoxilalquilo, haloalcoxilalquilo e hidroxialquilo,

R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

- 5 el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, en el que, en el caso de que R¹ sea alquilo, el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 El papel fisiológico principal del tejido adiposo blanco (WAT) es suministrar energía a otros tejidos cuyo la necesitan. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el depósito principal de almacenamiento energético, que acumula reservas de combustible en forma de triacilglicerol (TAG) durante los periodos de exceso energético (Wang M. *et al.*, Chem. Biol. 13:1019-1027, 2006; Gregoire F.M. *et al.*, Physiol. Rev. 78:783-809, 1998). Sin embargo, al contrario que la síntesis de TAG, que también se produce a niveles elevados en el hígado para la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la lipólisis para la provisión de ácidos grasos como fuente energética para la utilización por otros órganos es exclusiva de los adipocitos. La liberación de ácidos grasos libres (FFA) del TGA transcurre de un modo ordenado y regulado (Unger R.H., Annu. Rev. Med. 53:319-336, 2002; Dunca R.E. *et al.*, Annu. Rev. Nutr. 27:79-101, 2007; Jaworski K. *et al.*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 293:G1-4, 2007), estimulada por catecolaminas y reguladas por hormonas, tales como insulina, glucagón y epinefrina.

20 El enzima más importante en el WAT que se cree responsable para la hidrólisis regulada hormonalmente de triglicéridos es la lipasa sensible a hormonas (HSL). Este enzima también se encuentra presente en el hígado, músculo esquelético, páncreas y glándulas adrenales. En el estado basal, presenta una actividad basal contra su sustrato. La estimulación de adipocitos por parte de hormonas activa la proteína quinasa A, resultando en la fosforilación de HSL y la proteína que recubre las vacuolas lipídicas denominada perilipina. La fosforilación de la perilipina conduce a su extracción de la vacuola lipídica y a la migración del HSL fosforilado del citosol a la vacuola lipídica, donde cataliza la hidrólisis de los triglicéridos (Wang M. *et al.*, Chem. Biol. 13:1019-1027, 2006).

30 La desregulación de la lipólisis en los adipocitos, que resulta en niveles circulantes elevados de ácidos grasos no esterificados (NEFA) se asocia a obesidad y a comorbilidades, incluyendo el desarrollo de diabetes de tipo 2 (Unger R.H., Annu. Rev. Med. 53:319-336, 2002). Los sujetos obesos o resistentes a la insulina presentan depósitos viscerales incrementados de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de proteína HSL (Large V. *et al.*, J. Lipid. Res. 39:1688-1695, 1998) y muestran una actividad lipolítica incrementada debido a que son resistentes a la supresión mediada por insulina de la lipólisis. Esto resulta en niveles plasmáticos incrementados de ácidos grasos libres, lo que exacerba adicionalmente la resistencia a la insulina debido a la acumulación de los triglicéridos en tejidos aparte de WAT, tales como el hígado, el páncreas y el músculo. La deposición ectópica de los triglicéridos resulta en efectos patológicos, tales como la producción incrementada de glucosa en el hígado, una secreción reducida de insulina en el páncreas, y una incorporación de glucosa y oxidación de ácidos grasos reducidas en el músculo esquelético. De esta manera, los niveles plasmáticos elevados de FFA debido a la actividad incrementada de HSL contribuye a la resistencia a la insulina, empeorándola, en individuos obesos y diabéticos de tipo 2. Además, los niveles elevados de FFA se relacionan con una producción incrementada de la citoquina inflamatoria TNF-alfa, por parte del tejido adiposo (Hotamisigil G.S., J. Clin. Invest. 95:2409-2415, 1995). TNF-alfa altera adicionalmente la señalización de la insulina mediante la activación de las serina quinases, tales como JNK-1, que fosforila IRS-1, que deprime la señalización de la insulina (Gao Z. *et al.*, Mol. Endocrinol. 18:2024-2034, 2004). De esta manera, la restauración de los niveles plasmáticos exagerados de FFA y de triglicérido mediante la inhibición de HSL reduciría la acumulación de los triglicéridos en otros tejidos aparte de WAT, tal como hígado, músculo y páncreas, resultando en una producción reducida de glucosa hepática, un nivel incrementado de oxidación de los ácidos grasos musculares y la mejora de la función de las células β. La producción de citoquinas inflamatorias también resultaría reducida, conduciendo a reducciones adicionales en la producción de FFA y a una señalización mejorada de la insulina. Los niveles elevados de FFAs también se asocian a un riesgo cardiovascular incrementado, incluyendo la aterosclerosis y la disfunción miocárdica (Lopaschuk *et al.*, Physiol. Rev. 85:1093-129, 2005; Oliver M.F., QJM 99:701-9, 2006). También se ha demostrado que la infusión crónica de dosis bajas de lípidos en pacientes sanos induce marcadores de activación endotelial independientemente de sus efectos metabólicos (Cusi *et al.*, J. Cardiometab. Syndr. 3:141-6, 2009). En dicho estudio se demostró que la infusión modesta de lípidos elevaba los marcadores de activación endotelial ET-1, ICAM-1 y VCAM-1. Además, la actividad lipolítica elevada y los FFAs elevados conducían a una resistencia incrementada a la insulina y a hipertensión en ratas hipertensas (Mauriege *et al.*, J. Physiol. Biochem. 65:33-41, 2009).

Debido a que HSL es una lipasa regulada por hormonas importante, es conocido que en los estados de resistencia a la insulina, se reduce la capacidad de la insulina de suprimir la lipólisis, y que contribuye al nivel incrementado de

FFA, es decir, a lipotoxicidad. Estos ácidos grasos se acumulan en el hígado y conducen a una producción incrementada de TAGs, que se empaquetan en VLDLs que se secretan. También se produce una acumulación de lípidos en el hígado, conduciendo a un fenotipo de hígado graso. Se incrementa la lipólisis en la diabetes y la obesidad, contribuyendo a dicho fenotipo. Por lo tanto, la reducción de la actividad de HSL reduciría la liberación de FFA en la sangre, limitando de esta manera el suministro de FFA al hígado para la síntesis de TAG. De esta manera, los inhibidores de HSL podrían presentar efectos beneficiosos como tratamiento de la NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) y la NASH (esteatohepatitis no alcohólica) (Jeffrey R. Lewis *et al.*, Dig. Dig. Sci. 55: 560-578, 2010).

Son objetivos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y las sales y ésteres anteriormente mencionados de los mismos y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la preparación de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o profilaxis de la diabetes, síndrome metabólico, dislipemia, aterosclerosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, disfunción miocárdica, inflamación, enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica, y la utilización de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, síndrome metabólico, dislipemia, aterosclerosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, disfunción miocárdica, inflamación, enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

El término "alquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y resulta particularmente preferente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. Los alquilos particularmente preferentes son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno. Son ejemplos de haloalquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo o pentafluoroetilo. Un haloalquilo preferente es trifluoroetilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y preferentemente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo preferente es ciclopropilo.

El término "cicloalquilalquilo", solo o en combinación, se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un cicloalquilo. Son ejemplos, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, ciclooctilmetilo y ciclooctiletilo. Son ejemplos preferentes, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y ciclobutiletilo.

El término "alquilcicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un cicloalquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un alquilo. Son ejemplos, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Son ejemplos particulares, metilciclopropilo y dimetilciclopropilo.

El término "alquilcicloalquilalquilo", solo o en combinación, se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un alquilcicloalquilo. Son ejemplos, metilciclopropilmetilo, dimetilciclopropilmetilo, metilciclopropiletilo, dimetilciclopropiletilo, metilciclobutilmetilo, dimetilciclobutilmetilo, metilciclobutiletilo, dimetilciclobutiletilo, metilciclopentilmetilo, dimetilciclopentilmetilo, metilciclohexilmetilo, dimetilciclohexilmetilo, metilciclohexiletilo, dimetilciclohexiletilo, metilcicloheptilmetilo, dimetilcicloheptilmetilo, metilcicloheptiletilo, dimetilcicloheptiletilo, metilciclooctilmetilo, dimetilciclooctilmetilo, metilciclooctiletilo y dimetilciclooctiletilo.

El término "halocicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno, en particular por flúor. Son ejemplos de halocicloalquilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo o difluorociclobutilo.

El término "halocicloalquilalquilo", solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halocicloalquilo. Son ejemplos de

halocicloalquilo, fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutiletilo, difluorociclobutilmetilo o difluorociclobutiletilo.

El término “hidroxi”, solo o en combinación, se refiere al grupo -OH.

5 El término “hidroxialquilo”, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un grupo hidroxilo. Son ejemplos de hidroxialquilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Son hidroxialquilos preferentes, hidroxietilo e hidroximetilpropilo.

10 El término “hidroxihaloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se ha sustituido por un hidroxilo y en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se sustituyen por un halógeno, en el que los términos hidroxilo y halógeno presentan los significados proporcionados anteriormente. Son ejemplos de hidroxihaloalquilo, hidroxitrifluoroetilo, hidroxitrifluoropropilo e hidroxihexafluoropropilo.

15 El término “dihroxihaloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que dos átomos de hidrógeno del alquilo se han sustituido por un hidroxilo y en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se han sustituido por un halógeno, en el que los términos hidroxilo y halógeno presentan los significados proporcionados anteriormente. Son ejemplos de hidroxihaloalquilo, hidroxitrifluoroetilo, hidroxitrifluoropropilo e hidroxihexafluoropropilo.

20 El término “alcoxi”, solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula alquil-O- en el que el término “alquilo” presenta el significado proporcionado anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, preferentemente metoxi y etoxi. Un alcoxi particularmente preferente es metoxi.

El término “cicloalquilalcoxialquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un cicloalquilalcoxi. Son ejemplos, ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

25 El término “halógeno”, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente a flúor o cloro.

30 El término “haloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno. Son ejemplos de haloalquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo o pentafluoroetilo. Un haloalquilo preferente es trifluoroetilo.

El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de halógeno. Son ejemplos de haloalquilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi o pentafluoroetoxi. Son haloalcoxi preferentes, trifluorometoxi y trifluoroetoxi.

35 El término “alcoxialquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un alcoxi. Son ejemplos, metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo.

40 El término “alcoxialcoxi”, solo o en combinación, se refiere a un alcoxi tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un alcoxi. Son ejemplos de metoximetoxi, etoximetoxi, metoximetoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un alcoxialcoxi. Son ejemplos de metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

45 El término “alcoxihaloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se han sustituido por un alcoxi, y en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se han sustituido por un halógeno, en el que los términos alcoxi y halógeno presentan los significados proporcionados anteriormente. Son ejemplos de hidroxihaloalquilo, metoxitrifluoroetilo, metoxitrifluoropropilo y metoxihexafluoropropilo.

5 El término "haloalcoxialquilo", solo o en combinación, se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un haloalcoxi. Son ejemplos de haloalcoxialquilo, fluorometoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoximetilo, difluorometoxietilo, trifluorometoximetilo, trifluorometoxietilo, trifluoroetoximetilo, trifluoroetoxietilo, trifluorometiletoximetilo, trifluorometiletoxietilo, trifluorodimetiletoximetilo, trifluorodimetiletoxietilo, pentafluoroetoximetilo o pentafluoroetoxietilo.

El término "alquilsulfonilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula $\text{alquil-S(O)}_2\text{-}$ en el que el término "alquilo" presenta el significado proporcionado anteriormente, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, n-butanosulfonilo, isobutanosulfonilo, sec-butanosulfonilo y terc-butanosulfonilo.

10 El término "cicloalquilsulfonilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula $\text{cicloalquilo-S(O)}_2\text{-}$ en el que el término "cicloalquilo" presenta el significado proporcionado anteriormente, tal como ciclopropanosulfonilo, ciclobutanosulfonilo, ciclopentanosulfonilo y ciclohexanosulfonilo.

15 El término "alquilsulfoniloxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula $\text{alquil-S(O)}_2\text{O-}$ en el que el término "alquilo" presenta el significado proporcionado anteriormente, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, isobutanosulfoniloxi, sec-butanosulfoniloxi y terc-butanosulfoniloxi.

El término "cicloalquilsulfonilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo de fórmula $\text{cicloalquilo-S(O)}_2\text{O-}$ en el que el término "cicloalquilo" presenta el significado proporcionado anteriormente, tal como ciclopropanosulfoniloxi, ciclobutanosulfoniloxi, ciclopentanosulfoniloxi y ciclohexanosulfoniloxi.

20 El término "alqueno", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que se ha sustituido uno o más enlaces sencillos carbono-carbono por un doble enlace carbono-carbono. Son ejemplos de alqueno, etenilo, propenilo, n-butenilo o isobutenilo. El alqueno preferente es butenilo.

25 El término "alquino", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más enlaces sencillos carbono-carbono se ha sustituido por un triple enlace carbono-carbono. Son ejemplos de alquino, etinilo, propinilo, n-butinilo o isobutinilo. El alquino preferente es propinilo.

El término "carbonilo", solo o en combinación, se refiere al grupo -C(O)- .

El término "carboxi", solo o en combinación, se refiere al grupo -COOH .

El término "amino", solo o en combinación, se refiere al grupo -NH_2 .

El término "sulfanilo", solo o en combinación, se refiere al grupo -S- .

30 El término "sulfonilo", solo o en combinación, se refiere al grupo -S(O) .

El término "sulfonilo", solo o en combinación, se refiere al grupo -S(O)_2 .

El término "sulfoniloxi", solo o en combinación, se refiere al grupo $\text{-S(O)}_2\text{O-}$.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que de otra manera no resultan biológicamente o de otro modo no deseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similar, preferentemente ácido hidrocórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido miélico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, dichas sales pueden prepararse mediante adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre.

40 Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina,

45 resinas polilimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los copuestos de fórmula (I) que resultan particularmente preferentes son las sales hidrocóricas, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden solvatar, por ejemplo hidratarse. La solvatación puede llevarse a cabo durante el curso del procedimiento de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula (I) (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye los solvatos fisiológicamente aceptables.

- 5 La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos parentales *in vivo*. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetilo, ésteres metiltiometilo y ésteres pivaloioximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) *in vivo* se encuentran comprendidos dentro de la presente invención. Los ésteres farmacéuticamente aceptables preferentes de los compuestos de fórmula (I) son los metil-ésteres y étil-ésteres.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden encontrarse presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la Convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede presentar la configuración "R" o "S".

- 20 Resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tal como se han indicado anteriormente y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, particularmente los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente.

También es una realización preferente los compuestos según la fórmula (I), en la que:

- 25 R^1 es alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se substituyen con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alquenilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfoniloxi y alquilsulfoniloxi,

- 30 R^2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, oxetanilalcoxialquilo, alquioxetanilalcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, dihidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilalcoxialquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alquenilo, hidroxialquenilo, alcoxialquenilo, alquinilo, hidroxialquinilo, alcoxialquinilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, oxopirrolidinilalquilo, oxopiperidinilalquilo, triazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, fenoxialquilo, piridiniloxialquilo, oxopiridinilalquilo, (hidroxil)pirazolilalquilo, pirazolilalquilo, benciloxialquilo, fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, triazolilo sustituido, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, piridiniloxialquilo sustituido, oxopiridinilalquilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se substituyen con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alquenilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfoniloxi y alquilsulfoniloxi,

- 45 R^3 es R^4-A- , en el que, en el caso de que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b sea un doble enlace carbono-carbono, R^3 se encuentra ausente,

o R^2 y R^3 conjuntamente con el carbono C^a al que se encuentran unidos forman un grupo carbonilo de fórmula $-C^a(O)-$ y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

A es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂O- o -NR⁶C(O)O-.

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirimidinilo, pirimidinilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo e hidroxialquilo,

R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, en el que, en el caso de que R¹ sea alquilo, el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También es una realización de la presente invención los compuestos según la fórmula (I), en la que:

R¹ es alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfoniloxi.

R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, hidroxialqueno, alcoxialqueno, alquinilo, hidroxialquinilo, alcoxialquinilo, fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfoniloxi,

R³ es R⁴-A-, en el que, en el caso de que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b sea un doble enlace carbono-carbono, R³ se encuentra ausente,

o R² y R³ conjuntamente con el carbono C^a al que se encuentran unidos forman un grupo carbonilo de fórmula -C^a(O)- y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

A es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂O- o -NR⁶C(O)O-.

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirimidinilo, pirimidinilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se sustituyen con uno a tres sustituyentes

seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo e hidroxialquilo,

R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

- 5 el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, en el que, en el caso de que R¹ sea alquilo, el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 También resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, en el que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxihaloalquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo y alquilsulfonilo.

- 15 También resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que fenilo sustituido, fenil-alquilo sustituido y piridinilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

- 20 También resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es alquilo, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en el que fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alcoxialquilo.

- 25 Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en el que fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Resultan preferentes además compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido se ha sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y haloalcoxi.

- 30 Resultan particularmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R¹ es fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido se ha sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo y trifluorometoxi. Otra realización preferente de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, oxetanilalcoxialquilo, alquilo xetanilalcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, dihidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilalcoxialquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilenilo, alquiniilo, alcoxialquiniilo, alquilarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, oxopirrolidinilalquilo, oxopiperidinilalquilo, triazolilo, tiofenilo, fenoxialquilo, piridiniloxialquilo, oxopiridinilalquilo, (hidroxi)(pirazolil)alquilo, pirazolilalquilo, benciloxialquilo, fenilo, fenilalquilo, triazolilo sustituido, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido o fenoxialquilo sustituido, en el que triazolilo sustituido, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido y fenoxialquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo y alquilenilo.

- 45 Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R² es hidrógeno, alquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxialquiniilo, oxopirrolidinilalquilo, oxopiridinilalquilo o pirazolilo sustituido, en el que pirazolilo sustituido se ha sustituido con uno a tres alquilos.

Otra realización preferente de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilenilo, alcoxialquiniilo o fenilalquilo.

Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, alcoxilalquinilo o fenilalquilo.

Resultan preferentes adicionalmente los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^2 es hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo o alcoxilalquinilo.

- 5 Resultan particularmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, metoxipropilo o metoxipropinilo.

Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que A es $-O-$ o $-NR^6C(O)O-$.

- 10 También resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que A es $-O-$.

También resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que A es $-NR^6C(O)O-$.

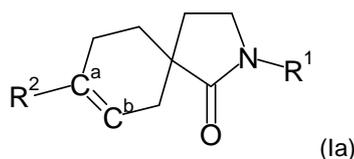
- 15 Otra realización preferente de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, fenilo, fenilalquilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, fenilalquilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido o pirazinilalquilo sustituido, en los que fenilalquilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido y pirazinilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo y alcoxi.

- 20 Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo o pirimidinilo.

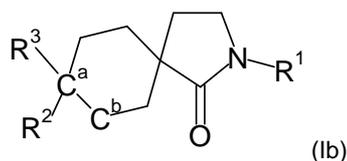
Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^4 es hidrógeno, alquilo, metoxietilo o pirimidinilo.

Resultan particularmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^4 es hidrógeno.

- 25 También resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un doble enlace carbono-carbono y en los que dichos compuestos presentan la fórmula (Ia).

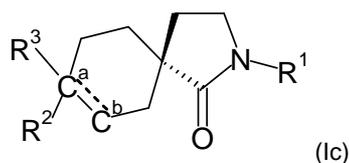


- 30 Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono y en los que dichos compuestos presentan la fórmula (Ib).

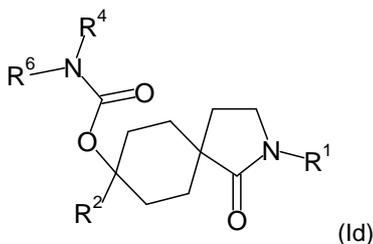


Otra realización preferente de la presente invención son compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^6 es hidrógeno.

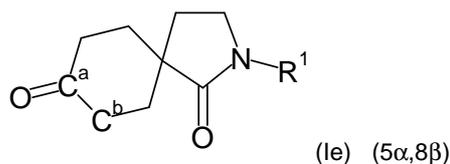
- 35 También resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente de fórmula (Ic).



También resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente de fórmula (Id).



- 5 También resultan preferentes los compuestos según la fórmula (I) tales como los indicados anteriormente, en los que R^2 y R^3 conjuntamente con el carbono C^a al que se encuentran unidos forman un grupo carbonilo de fórmula $-C^a(O)-$ y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono y en el que dichos compuestos presentan la fórmula (Ie).



- 10 Los ejemplos de compuestos preferentes de fórmula (I) se seleccionan de entre:

2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- 15 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- 20 (5 α ,8 α)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-Hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; y
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.
- Los ejemplos preferentes adicionales de compuestos de fórmula (I) se seleccionan de entre:
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 β)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-prop-1-inil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- Etil éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; 5 α ,8 β 5 α ,8 α
- (5 α ,8 α)-8-Metoxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Dimetil-propil)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropenil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(3-metoxipropil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-Hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-2-(4-((R)-1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil)fenil)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-propoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-hidroximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- 2-[(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-((5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-((5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N-metilacetamida;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etilfenetil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
Ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo;
Ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
Metanosulfonato de 4-((5 α ,8 β))-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo;
(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-Etanosulfonil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 Ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-8-(trifluorometil)-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo;
(5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona
(5 α ,8 α)-8-Ciclobutil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(thiophen-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-4-vinil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-phenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-phenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metoxi-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5 α ,8 β)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5 α ,8 α)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Benciloximetil-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5α,8α)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- 5 (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- 10 (5α,8α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5α,8β)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(oxetán-2-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-oxetán-3-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(3-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(4-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-[(Ciclopentilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5α,8α)-8-(2,2-Dimetil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-ioximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2-Ciclopropil-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-butoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metanosulfonilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-terc-butilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-(1-Etil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-etil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Acetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona ;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-3-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decán-1-ona; y

(5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.

Los ejemplos preferentes adicionales de compuestos de fórmula (I) se seleccionan de entre:

15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; y

25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.

Además, los ejemplos preferentes adicionales de compuestos de fórmula (I) se seleccionan de entre:

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

5 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decén-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

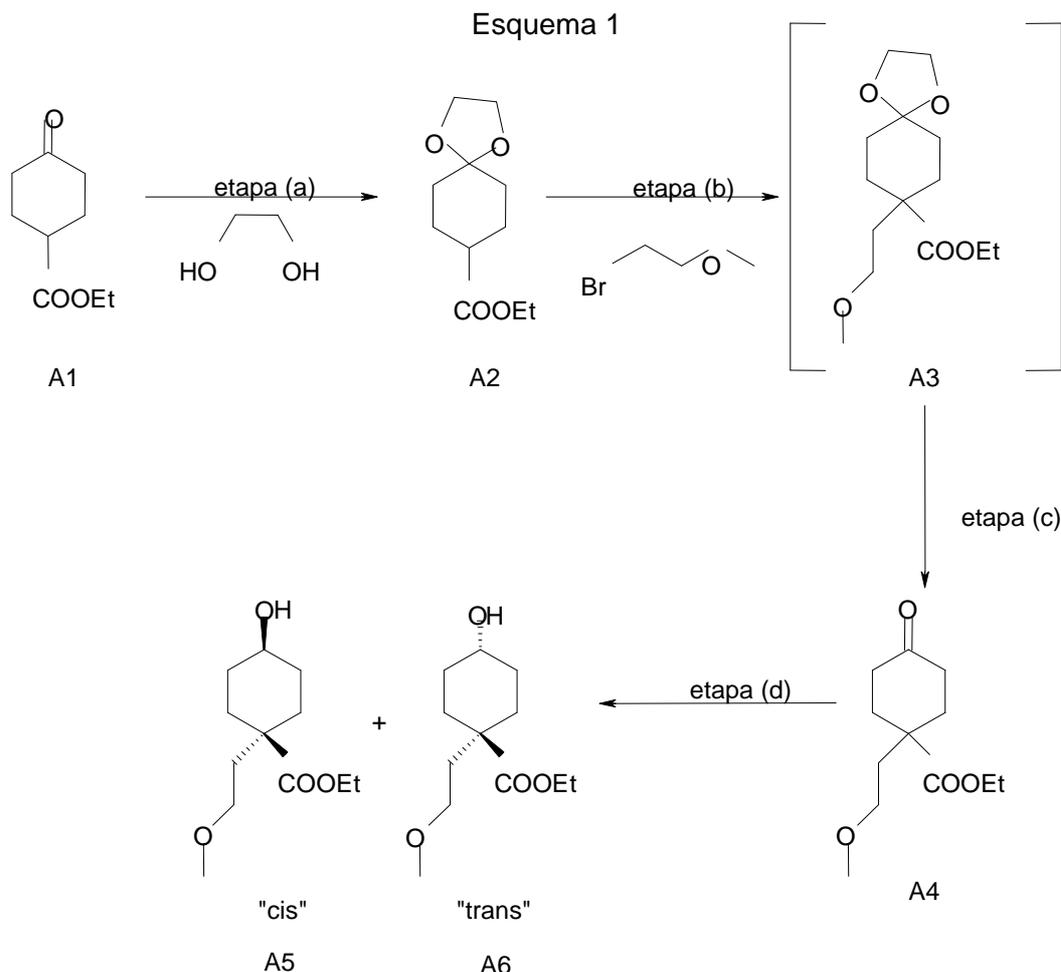
10 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; y

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-[4-2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.

Los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) son un objetivo de la invención.

15 La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo mediante vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por el experto en la materia. En el caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, dichos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos descritos en la presente memoria o conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la cromatografía quiral o la cristalización. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los
20 procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria. Una configuración relativa [5 α ,8 α] en el esqueleto 2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona corresponde a la configuración cis en el anillo ciclohexano, mientras que una configuración relativa [5 α ,8 β] corresponde a una configuración trans en el anillo ciclohexano de compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.

El Esquema 1 describe la síntesis de intermediarios utilizados en reacciones indicadas en la presente memoria.

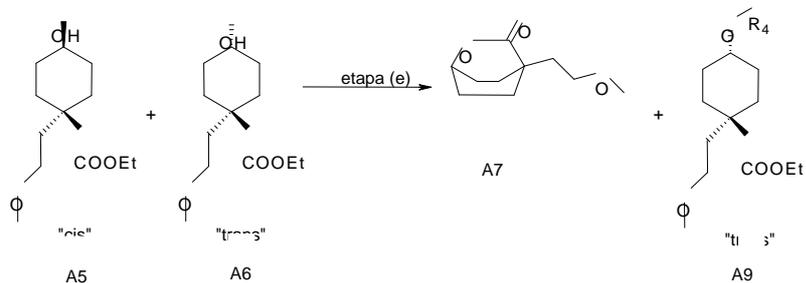


La cetona A1 disponible comercialmente puede protegerse, por ejemplo en forma de un cetal (etapa (a)), proporcionando el compuesto A2 según los métodos conocidos de la literatura. A continuación, se alquiló el cetal A2 en la posición apropiada mediante el tratamiento con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazano de litio o de sodio, *tert*-butolato de potasio o similar, en un solvente apropiado, tal como THF, DMF, éter dietílico o similar. A3 puede aislarse si se desea, o puede eliminarse el grupo cetal (etapa (c)) durante el transcurso de la etapa (b) de reacción. El tratamiento del A3 crudo con un ácido mineral acuoso fuerte, tal como HCl, H₂SO₄, HBr o similar a diversas temperaturas, comprendidas entre -15°C y 100°C hasta completar la hidrólisis del grupo protector de cetal (etapa (c)) proporciona el compuesto A4.

A partir del compuesto A4, pueden prepararse mezclas de los alcoholes *cis* y *trans* A5 y A6, respectivamente, mediante reducción del grupo carbonilo (etapa (d)) con diversos agentes reductores, tales como, por ejemplo, NaBH₄, LiBH₄, SMEAH, L-selétrido o similar, en un solvente apropiado, tal como MeOH, EtOH, THF, éter dietílico y similar, y a diversas temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C.

La mezcla de alcoholes A5 y A6 puede tratarse con una base, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, *tert*-butóxido de potasio o similar, seguido de un agente alquilante, por ejemplo un haluro de fenilalquilo o haluro de alquilo sustituido o no sustituido, en un solvente apropiado, tal como DMF, THF, DMSO o similar, a diversas temperaturas para proporcionar una mezcla separable de lactona A7 y el alcohol *trans* A9 sustituido, en el que R⁴ es fenilalquilo o alquilo sustituido o no sustituido (etapa (e)) tal como se indica de manera general en el Esquema 2.

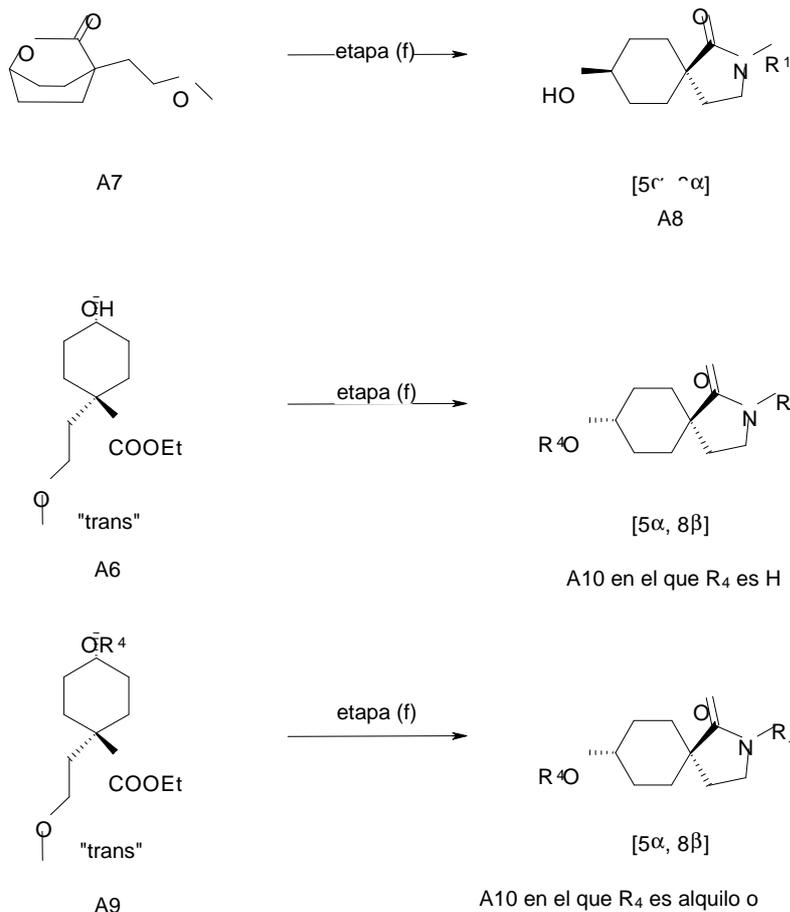
Esquema 2



5 La formación posterior del esqueleto 2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona puede conseguirse tal como se indica de manera general en el Esquema 3, etapa (f), mediante tratamiento de A6, A7 o A9 con un compuesto apropiado de fórmula R^1-NH_2 y un reactivo organometálico apropiado, tal como $(CH_3)_2AlCl$ o $Al(CH_3)_3$, en un solvente apropiado, tal como tolueno, benceno, cloroformo, dioxano o similar, a una temperatura adecuada comprendida entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$, proporcionando compuestos de fórmula A8 ó A10, en la que R^4 es hidrógeno, fenilalquilo o alquilo sustituido o no sustituido tal como se indica de manera general en el Esquema 3.

Además, puede utilizarse A5 y A6 en forma de una mezcla (por ejemplo 1:1) en la etapa (f), dyo lugar a una mezcla de A8 y A10, de acuerdo con lo anterior.

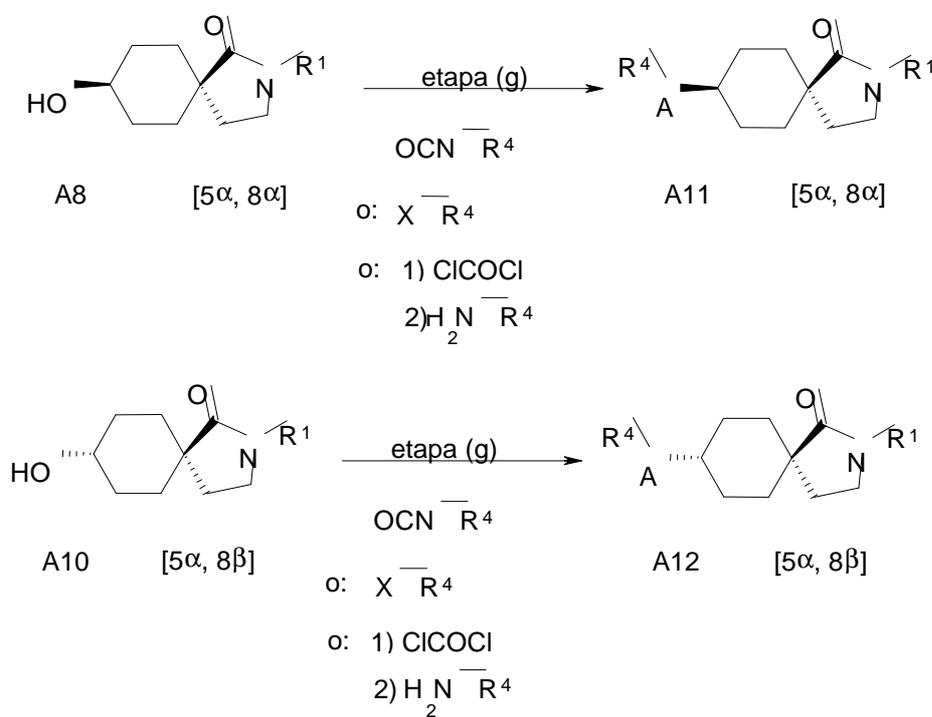
Esquema 3



El Esquema 4 indica de manera general la funcionalización de alcoholes espirocíclicos libres A8 y A10, respectivamente. Tanto A8 como A10 pueden tratarse con un base adecuada, tal como hidruro sódico, terc-butóxido de potasio, hidróxido sódico, óxido de plata o similar, en un solvente apropiado, tal como DMF, THF, metanol, DMSO o similar, a diversas temperaturas, seguido de un agente acilante adecuado (por ejemplo de fórmula $R^4\text{-NCO}$), un agente alquilante o arilante de fórmula $R^4\text{-X}$, proporcionando A11 ó A12, en la que A es -O- o -NR⁶C(O)-. A modo de alternativa, la acilación de A8 ó A10 puede conseguirse en un procedimiento de 2 etapas mediante tratamiento con un derivado fosgeno, tal como difosgeno o trifosgeno, seguido de una amina apropiada, $R^4\text{-NH}_2$, en un solvente adecuado a diversas temperaturas.

Además, también resulta posible llevar a cabo las transformaciones anteriormente indicadas en una mezcla de A8 y A10 (por ejemplo 1:1) y separar los productos A11 y A12, por ejemplo mediante métodos cromatográficos.

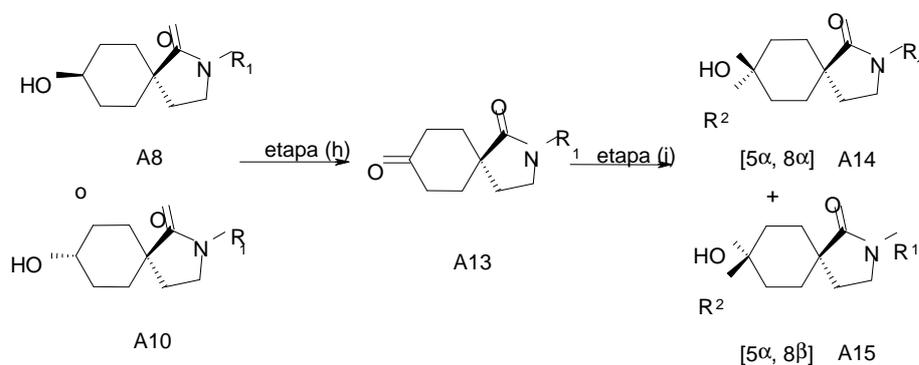
Esquema 4



Todavía otro modo de funcionalización de ambos alcoholes, A8 y A10, se indica de manera general en el Esquema 5. La oxidación de A8 o de A10 (etapa (h)) con diversos agentes oxidantes, tales como cloruro de oxalilo/DMSO/base amina, TEMPO/NaOCl₂, TPAP/NMO, reactivo de Jones o muchos otros, bajo las condiciones y temperaturas apropiadas, proporciona la cetona A13. El intermediario A13 permite la adición de nucleófilos de carbono al grupo carbonilo (etapa (i)). Los nucleófilos de carbono adecuados son, por ejemplo, reactivos de Grignard de fórmula $R^2\text{MgX}$, alquilo de litio o derivados arilo de fórmula $R^2\text{Li}$, reactivos de zinc o alquínidos metalados. Las reacciones se llevan a cabo en solvente apropiados bajo las condiciones correctas, que dependen del reactivo nucleofílico que debe utilizarse para la etapa de reacción (i) y son conocidas para el experto en la materia. El isómero $[5\alpha,8\alpha]$ A14 y el isómero $[5\alpha,8\beta]$ A15 pueden separarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como la cromatografía, la cromatografía quiral o la cristalización.

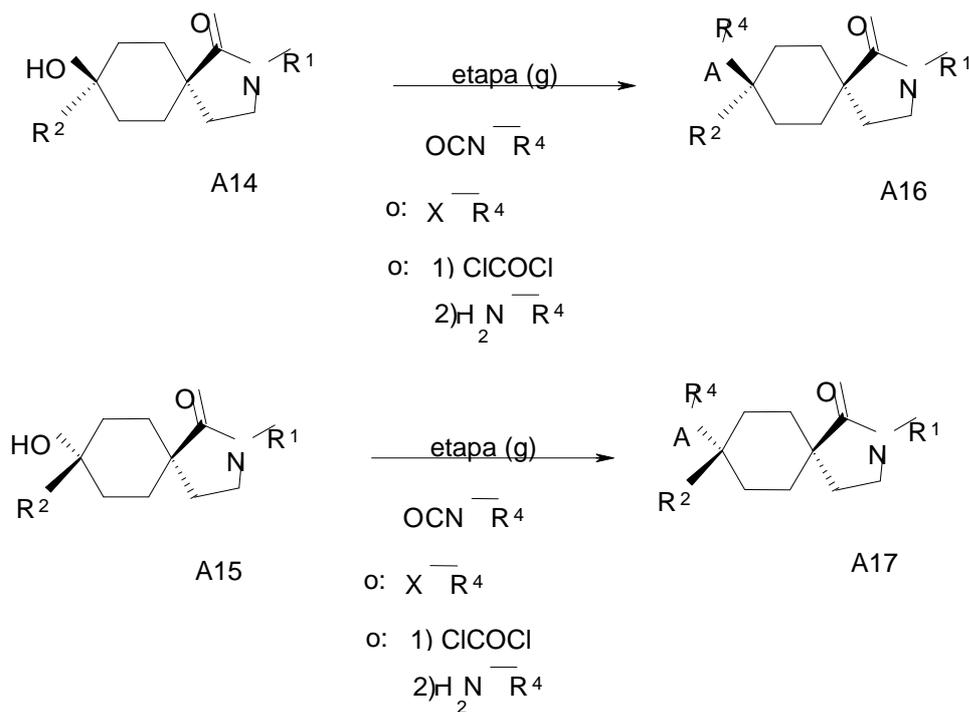
De manera similar, las mezclas de A8 y A10 (por ejemplo 1:1) pueden utilizarse para preparar el intermediario A13 tal como se ha indicado anteriormente.

Esquema 5



Los alcoholes libres A14 y A15 pueden funcionalizarse tal como se ha indicado de manera general en el Esquema 6 según los métodos descritos anteriormente, proporcionando los compuestos de fórmulas A16 y A17, en las que A es -O- o -NR³C(O)-.

Esquema 6

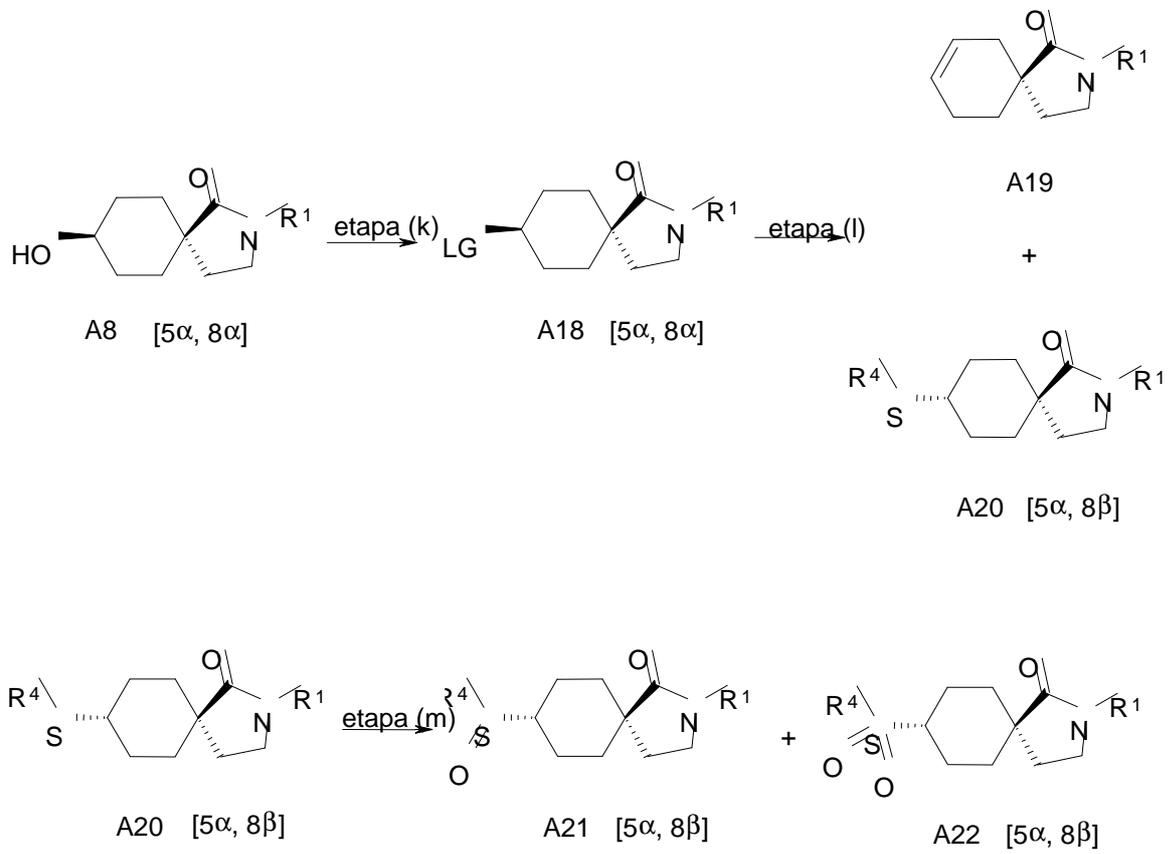


5

10

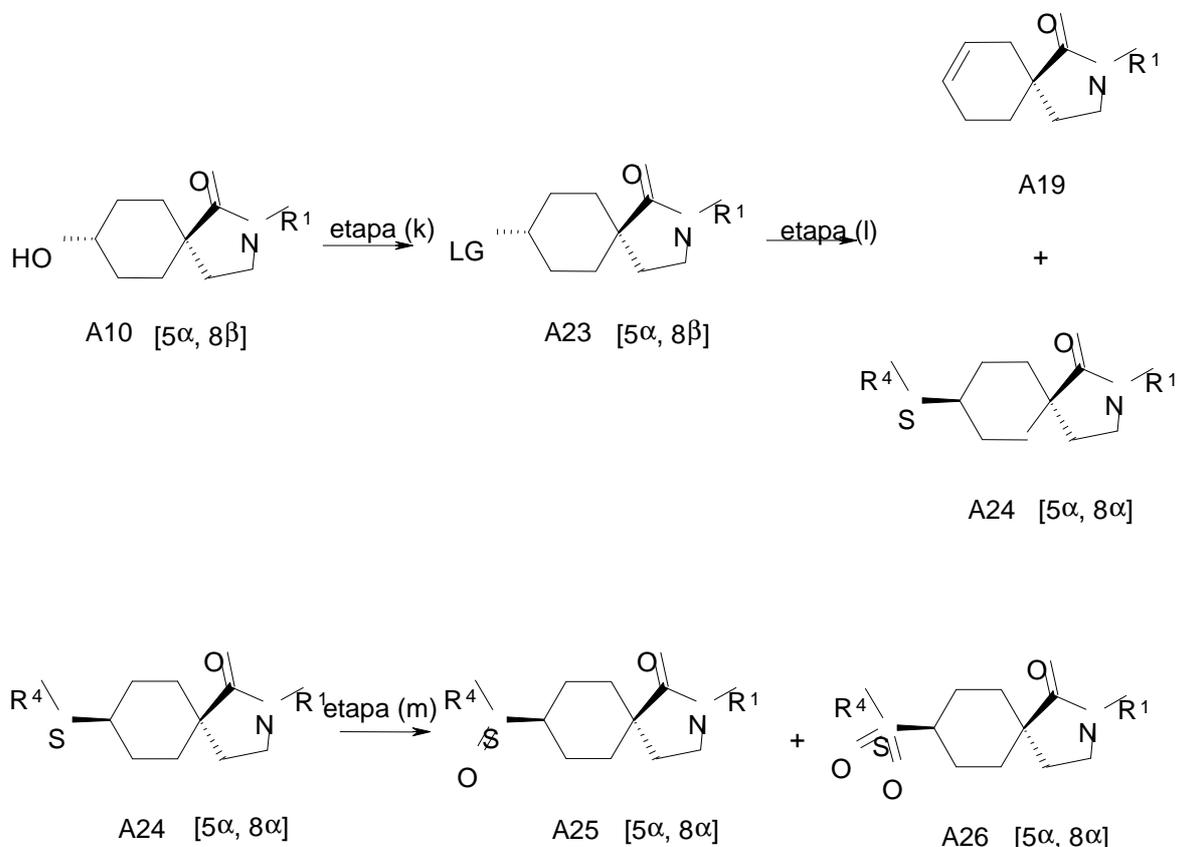
Otro modo de funcionalizar los alcoholes A8 ó A10 se indica de manera general en el Esquema 7. El grupo hidroxilo de A8 ó de A10 puede convertirse en un grupo saliente, por ejemplo mediante conversión en, por ejemplo, mesilato, tosilato o halógeno (etapa (k)). El grupo saliente de A18 puede intercambiarse, por ejemplo con un tioéter mediante sustitución nucleofílica (etapa (1)), proporcionando el tioéter A20. También puede aislarse el compuesto A19 a partir de dicha reacción, en forma de un producto lateral o del producto principal. La oxidación posterior del tioéter A20 con diversos reactivos, tales como mCPBA, H₂O₂ u otros, proporciona los sulfóxidos A21 o las sulfonas A22.

Esquema 7



De modo análogo, partiendo del isómero [5 α ,8 β] A10, puede prepararse el tioéter diastereomérico correspondiente A24, el sulfóxido A25 y la sulfona A26 con una configuración [5 α ,8 α], tal como se indica de manera general en el

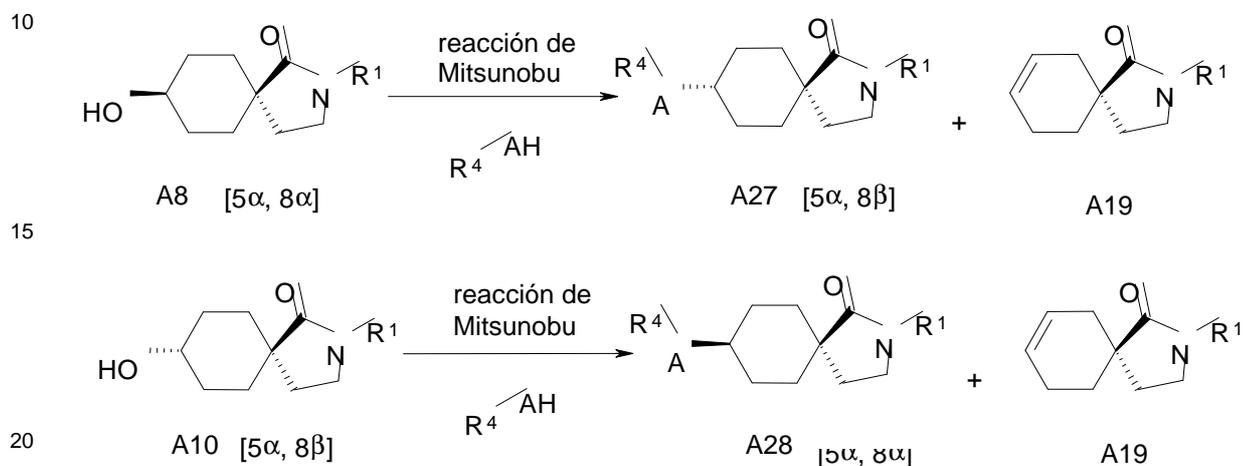
Esquema 8



□

Un modo alternativo de funcionalizar la utilización de la reacción de Mitsunobu, que convertirá, por ejemplo, de alcohol A8 en el compuesto A27, en el que A es -O- o -S- según un método conocido por el experto en la materia o descrito en la literatura, tal como se indica de manera general en el Esquema 9. Nuevamente, puede aislar el producto de eliminación A19 de dicha reacción. De un modo exactamente análogo, puede convertirse A10 en el compuesto A28, en el que A es -O- o -S- con una configuración $[5\alpha, 8\alpha]$ en el esqueleto espirocíclico 2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, tal como se indica de manera general en el Esquema 9.

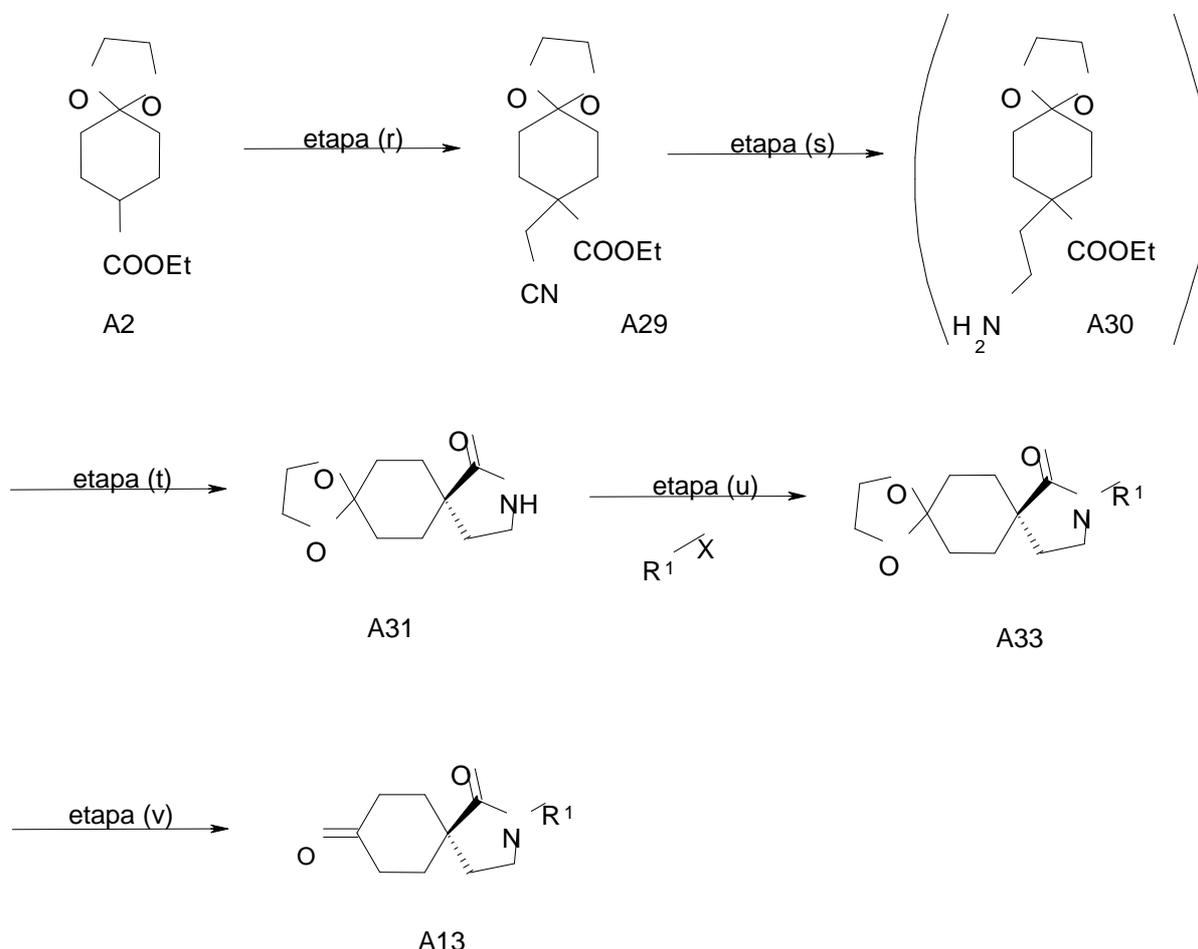
Esquema 9



Los compuestos A13, en los que R¹ es fenilo o fenilo sustituido pueden prepararse tal como se ha indicado de manera general en el Esquema 10. El material de partida A2 se alquila con un □-haloacetnitrilo en presencia de

una base adecuada, tal como oLDA, LiHMDS, NaH o similar, en un solvente apropiado, tal como THF, éter o similar, proporciono el compuesto A29 (etapa (r)). Con el fin de acceder al compuesto A31, se reduce el grupo nitrilo en la amina primaria (intermediario A30), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador adecuado, tal como PtO₂ o similar (etapa (s)) en presencia o no de aditivos adecuados, tales como ácidos o bases. No resulta necesario aislar el intermediario A30 debido a que puede ciclizarse fácilmente (etapa (tt)) y de esta manera puede aislarse el lactamo A31 inmediatamente, por ejemplo tras el tratamiento básico. Las reacciones de acoplamiento catalizadas por cobre o paladio de los compuestos A31 con los compuestos de fórmula R¹-X, en la que X es halógeno y R¹ es fenilo o fenilo sustituido, proporcionan los intermediarios A33. Un ejemplo de dicha transformación es una reacción de Goldberg (ver, por ejemplo: Buchwald *et al.*, JACS 124:7421, 2002). Las condiciones adecuadas para dichas reacciones son, por ejemplo: CuI y, por ejemplo, N,N'-dimetiletilendiamina como ligando y K₃PO₄ como base, en un solvente tal como DMF o acetato de paladio (II) como catalizador y, por ejemplo, bis(difenilfosfino)-ferroceno (DPPF) como ligando, terc-butoxido sódico como base en un solvente, tal como tolueno. Posteriormente puede convertirse el intermediario A33 en compuestos A13, en los que R¹ es fenilo o fenilo sustituido mediante hidrólisis ácida; por ejemplo mediante tratamiento con un ácido mineral acuoso, tal como HCl, H₂SO₄ o similar (etapa (v)).

Esquema 10



Los compuestos de fórmula general (I) resultan accesibles mediante la modificación de cadenas laterales apropiadamente funcionalizadas de compuestos de fórmula general (I) mediante la utilización de métodos conocidos por el experto en la materia.

Por ejemplo, el triple enlace en los compuestos A14 y A15, en los que R² es alquínilo, hidroxialquínilo o alcoxialquínilo, puede reducirse utilizando métodos de reducción conocidos por el experto en la materia, por ejemplo la hidrogenación en presencia de diversos catalizadores (por ejemplo Pd/C) y solventes.

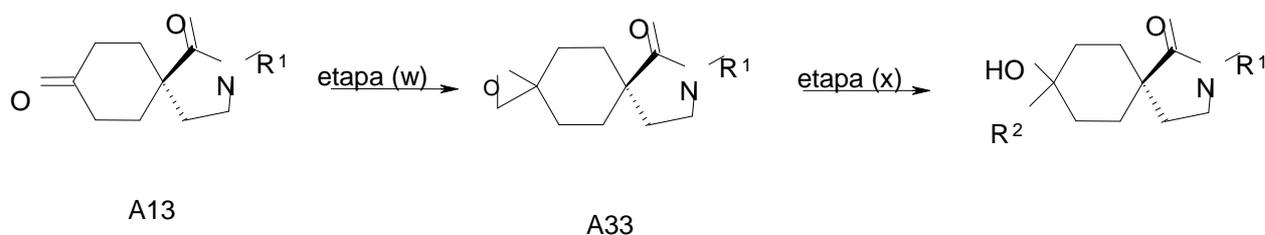
Los compuestos A14 y A15, en los que R² es alcoxicarbonilalquilo, pueden hidrolizarse en compuestos de fórmula (I), en la que A es O, R⁴ es hidrógeno y R² es carboxialquilo. Dichos compuestos pueden utilizarse seguidamente para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que A es O, R⁴ es hidrógeno y R² es

5 alquilaminocarbonilalquilo o dialquilaminocarbonilalquilo utilizo métodos conocidos por el experto en la materia y similares, por ejemplo el tratamiento del ácido carboxílico con una amplia diversidad de agentes de activación de ácido carboxílico adecuados, tales como SOCl_2 , PCl_3 , carbonildiimidazol, cloruro de acetilo, cloruro de oxalilo o similar, así como muchos otros reactivos diferentes utilizados comúnmente para la síntesis peptídica, tales como BOP, EDC, PyBOP o TBTU.

10 Los compuestos de fórmula (I), en la que A es O, R^4 es hidrógeno y R^2 es carboxialquilo o alcoxi carbonilalquilo pueden reducirse en compuestos de fórmula (I), en la que A es O, R^4 es hidrógeno y R^2 es hidroxialquilo utilizo agentes reductores adecuados, tales como DIBAL, NaBH_4 , LiBH_4 u otros agentes (por ejemplo borano para los ácidos carboxílicos) en los solventes apropiados. Muchas condiciones diferentes para dichas transformaciones se encuentran descritas en la literatura y son conocidas por el experto en la materia. Posteriormente, dichos alcoholes primarios pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo mediante alquilación con haluros de alquilo adecuados, tales como cloruros, bromuros o yoduros de alquilo, en presencia de una base adecuada, tal como NaH , Cs_2CO_3 , Ag_2O , K_2CO_3 o similar, proporciono compuestos de fórmula (I), en la que A es O, R^4 es hidrógeno y R^2 es alcoxialquilo.

15 Otro modo de funcionalizar los compuestos A13 es mediante un intermediario epóxido A33 (Esquema 11). Dichos epóxidos pueden prepararse directamente a partir de compuestos A13, por ejemplo mediante tratamiento con yoduro de trimetilsulfoxonio o un reactivo relacionado en presencia de una base, tal como KOtBu , NaH o similar, en un solvente adecuado, tal como DMSO (etapa (w)).

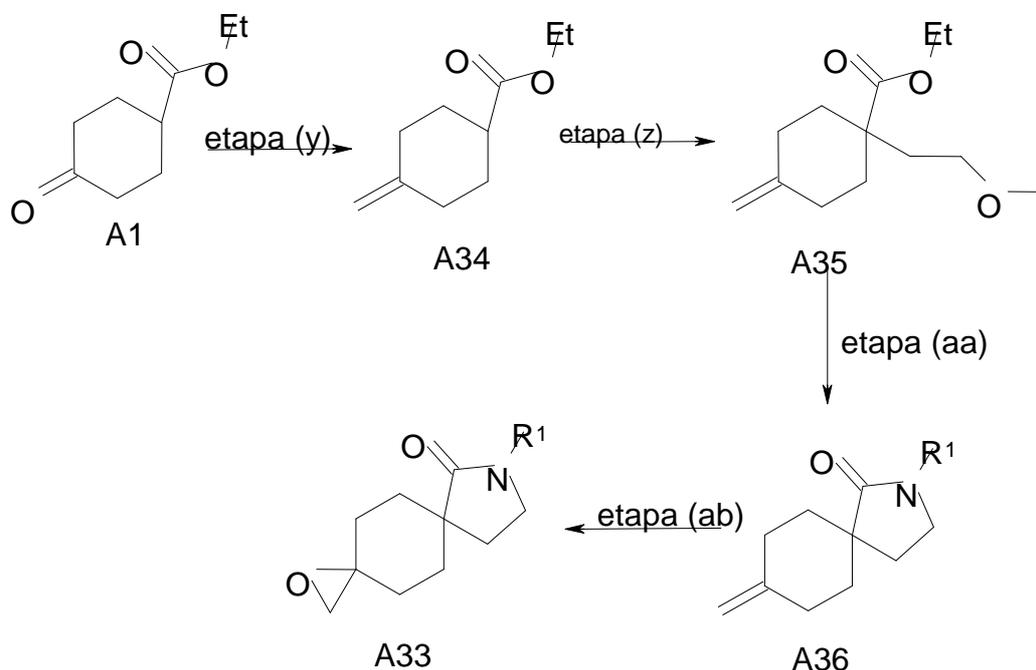
Esquema 11



20 A continuación, los compuestos A33 se hacen reaccionar fácilmente con reactivos nucleofílicos adecuados, por ejemplo alcoholato, tiolato o cupratos (etapa (x)), proporciono el compuesto de fórmula (I) utilizo métodos y condiciones conocidos por el experto en la materia.

Una ruta alternativa hasta el compuesto A33 requiere llevar a cabo la secuencia de etapas (y), (z), (aa) y (ab) tal como se da a conocer en el Esquema 12:

Esquema 12



Etapa (y): Los derivados ciclohexano A1 se encuentran disponibles comercialmente y pueden transformarse en A34, por ejemplo mediante una reacción de Wittig o de Tebbe.

5 Etapa (z): Los derivados metileno A34 pueden desprotonarse con bases adecuadas, tales como LDA, HMDS y similares y hacerse reaccionar con éter 2-bromoetil-metílico para acceder a los derivados de ciclohexano alquilado A34.

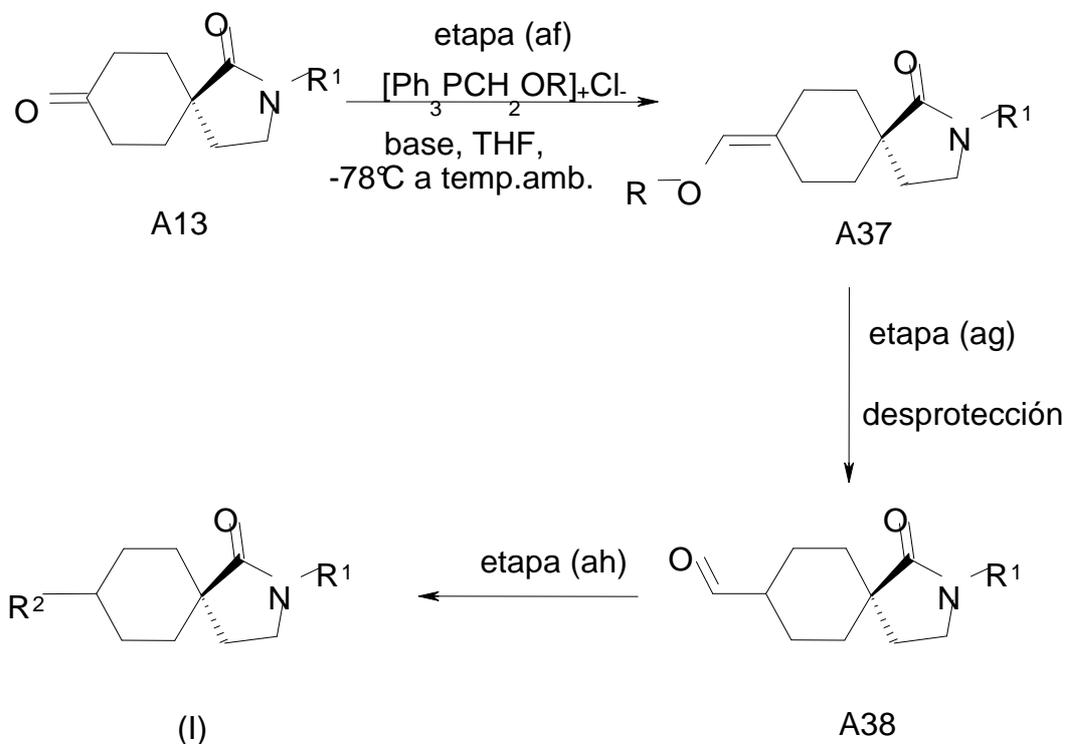
10 Etapa (aa): Los derivados ciclohexano A35 pueden ciclizarse con compuestos adecuados de fórmula R^1-NH_2 tal como se ha indicado de manera general anteriormente en el Esquema 3 en presencia de un reactivo metaloorgánico, tal como $AlMe_2Cl$ y similar, proporcionando el espirociclo correspondiente A36 con el grupo exometileno.

Etapa (ab): El espirociclo A36 puede epoxidarse, por ejemplo con ácido m-cloroperbenzoico, proporcionando acceso a un epóxido A33.

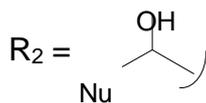
15 Todavía otro conjunto de posibles modificaciones se muestra en el Esquema 13, posteriormente. El intermediario cetona A13 puede homologarse en el aldehído A38 en un procedimiento de dos etapas: aplicar una metodología de alquienación al intermediario A13 proporciona un éter de enol A37 (etapa (af)), que posteriormente puede convertirse en el aldehído correspondiente A38 (etapa (ag)). La etapa (af) requiere que la cetona A13 se trate con un reactivo de Wittig adecuado, tal como cloruro de (metoximetil)trifenil-fosfonio en presencia de una base adecuada, tal como terc-butóxido de potasio en un solvente apropiado, tal como THF, éter o similar. Posteriormente, en la etapa (ag), el intermediario A37 puede desprotegerse bajo condiciones ácidas, tales como solución acuosa 2 N de HCl o soluciones acuosas de otros ácidos minerales, proporcionando el intermediario aldehído correspondiente A38.

20 El intermediario A38 permite la adición de diversos nucleófilos de carbono (Nu) al grupo carbonilo del aldehído (etapa (ah)), proporcionando compuestos de fórmula (I). Los nucleófilos de carbono adecuados son, por ejemplo, reactivos de Grignard, derivados de litio, reactivos de zinc o alquínidos metalados. Las reacciones se llevan a cabo en los solventes apropiados bajo las condiciones apropiadas, que son dependientes del reactivo nucleofílico que debe utilizarse en la etapa de reacción y que son conocidas por el experto en la materia. Los isómeros formados durante la reacción pueden separarse mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como cromatografía, cromatografía quiral o cristalización.

Esquema 13

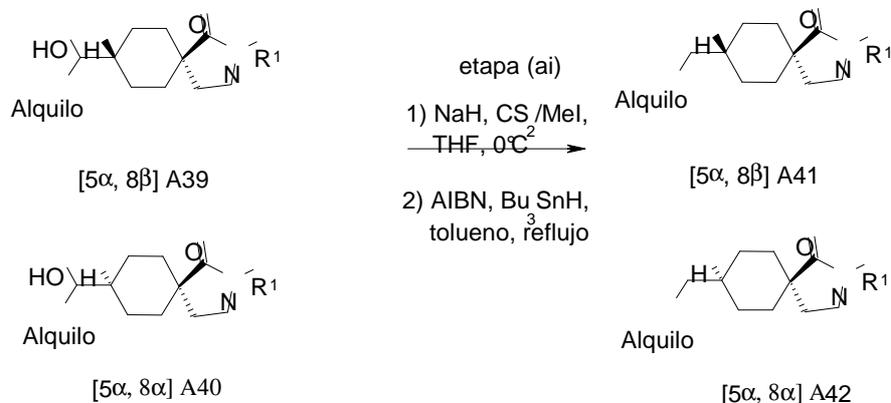


R es un grupo protector, por ejemplo un grupo metoximetilo (MOM)



5 Los compuestos de fórmula (I), en la que R² es, por ejemplo, hidroxialquilo o hidroxihaloalquilo (A39 y/o A40, en forma pura o en forma de una mezcla), pueden convertirse adicionalmente en los análogos desoxigenados correspondientes A41 y A42, respectivamente, por ejemplo mediante intermediarios xantano preparados *in situ*, mediante la aplicación del bien conocido procedimiento de Barton-McCombie (etapa (ai)) (ver, por ejemplo, W. Hartwig, Tetrahedron 39:2609, 1983), tal como se ejemplifica en el Esquema 14.

Esquema 14

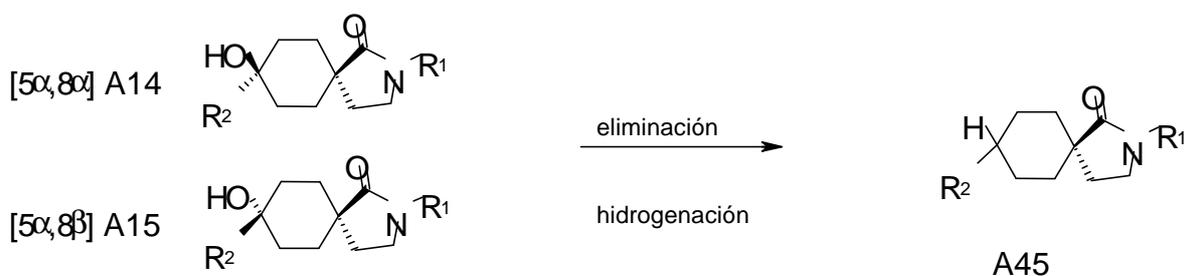


Los compuestos de fórmula (I), en la que A es un enlace sencillo y R⁴ es hidrógeno, pueden prepararse de una manera similar a la indicada anteriormente. Tanto el isómero [5 α , 8 α] como el [5 α , 8 β] (A14 y A15, respectivamente) pueden servir como material de partida en dicha transformación, en forma pura o en forma de una mezcla. La desoxigenación de A14 y/o A15 para obtener el compuesto A45 puede conseguirse, por ejemplo, mediante un procedimiento de Barton-McCombie, tal como se ha mostrado anteriormente, en el Esquema 14, o alternativamente, por ejemplo en el caso de que R² sea, por ejemplo, fenilo, mediante reducción con un silano, tal como trietilsilano o similar en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF₃OEt₂ o similar, o un ácido orgánico adecuado, tal como ácido trifluoroacético o similar. Deben seleccionarse solventes apropiados que sean dependientes del procedimiento que debe utilizarse.

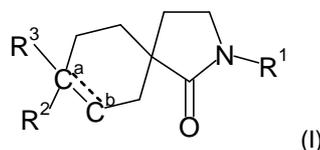
Alternativamente, resulta posible utilizar un procedimiento de eliminación/hidrogenación para obtener un compuesto de estructura A45 partiendo de compuestos de fórmula (I), en la que A es O y R⁴ es H, tal como se ejemplifica en el Esquema 15. El grupo hidroxilo terciario presente en A14 y A15 puede eliminarse bajo muchas condiciones diferentes. Un ejemplo es el tratamiento con un ácido mineral fuerte, tal como HCl, HBr, H₃PO₄, HClO₄ o similar, o con ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético y similar. Puede requerirse el calentamiento y el procedimiento puede implicar o no intermediarios, tales como haluros, dependiendo del ácido o reactivos que se utilicen. Alternativamente, resulta posible conseguir la eliminación mediante conversión del grupo hidroxilo terciario de A14 y A15 en un grupo saliente diferente (por ejemplo un acetato, mesilato u otros), seguido del tratamiento con una base, tal como piridina, DMAP, DBU, trietilamina y muchos otros. Otras condiciones y reactivos que pueden utilizarse para conseguir dicha transformación se encuentran descritos en la literatura o son conocidos por el experto en la materia.

Los intermediarios insaturados resultantes de la etapa de eliminación pueden reducirse, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, proporcionando A45. Pueden utilizarse muchos catalizadores y solventes diferentes y la reacción puede llevarse a cabo a diversas temperaturas y presiones.

Esquema 15

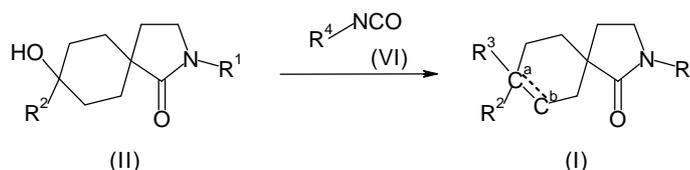


Resulta preferente un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.



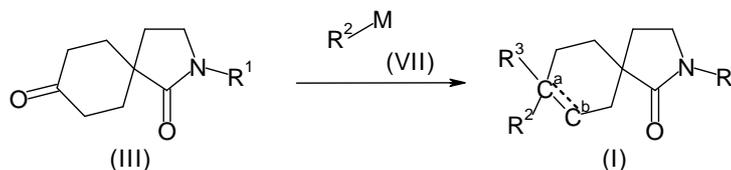
que comprende:

- 5 a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (VI),



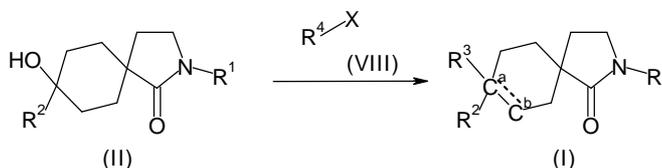
10 Preferentemente en presencia de una base, particularmente trietilamina, en un solvente, particularmente tolueno, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del solvente, particularmente entre 60°C y la temperatura de reflujo del solvente, en la que R¹, R² y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, R³ es R⁴-A-, A es -NR⁶C(O)O-, R⁶ es hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono.

- b) la reacción de un compuesto de fórmula (III) en presencia de un compuesto de fórmula (VII),



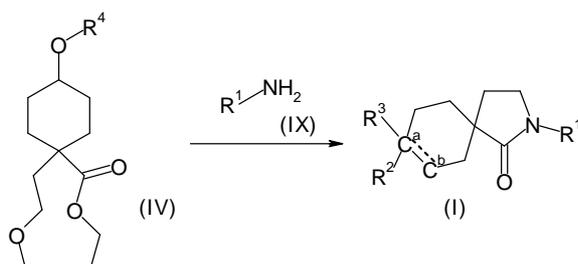
15 Preferentemente en un solvente, particularmente éter dietílico, y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo del solvente, particularmente entre -10°C y la temperatura de reflujo del solvente, en el que R¹ es tal como se ha definido anteriormente, R³ es R⁴-A-, A es -O-, R⁴ es hidrógeno, R² es tal como se ha definido anteriormente, con la condición de que R² no sea hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b sea un enlace sencillo carbono-carbono, M sea Li o MgX y X sea halógeno, particularmente bromo o cloro,

- c) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (VIII),



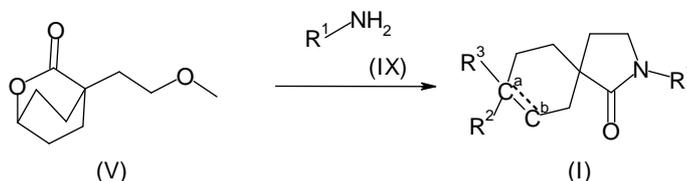
20 Preferentemente en presencia de una base, particularmente hidruro sódico, en un solvente, particularmente DMF o THF, y a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del solvente, particularmente entre -10°C y 70°C, en el que R¹ y R² son tal como se ha definido anteriormente, R³ es R⁴-A-, A es -O-, R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono y X es halógeno, particularmente bromo o cloro,

- d) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un compuesto de fórmula (IV),



5 Preferentemente en presencia de un ácido de Lewis, particularmente cloruro de dimetil-aluminio, en un solvente, particularmente tolueno, y a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del solvente, particularmente a la temperatura de reflujo del solvente, en el que R^1 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente, R^3 es $\text{R}^4\text{-A-}$, A es $-\text{O-}$, R^2 es hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono.

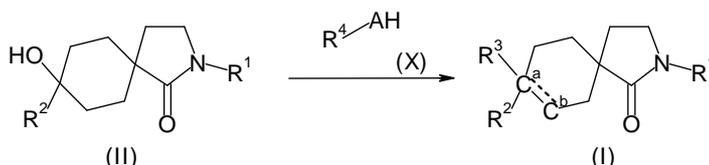
e) la reacción de un compuesto de fórmula (V) en presencia de un compuesto de fórmula (IX),



10 Preferentemente en presencia de un ácido de Lewis, particularmente cloruro de dimetil-aluminio, en un solvente, particularmente tolueno, y a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del solvente, particularmente a la temperatura de reflujo del solvente, en el que R^1 es tal como se ha definido anteriormente, R^3 es $\text{R}^4\text{-A-}$, A es $-\text{O-}$, R^4 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono.

o

15 f) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (X),



20 Preferentemente en presencia de los compuestos trifenilfosfina y azodicarboxilato, particularmente azodicarboxilato de dietilo, en un solvente, particularmente THF, y a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del solvente, particularmente a la temperatura de reflujo del solvente, en el que R^1 es tal como se ha definido anteriormente, R^2 es hidrógeno, R^3 es $\text{R}^4\text{-A-}$, A es $-\text{O-}$ o $-\text{S-}$, R^4 es tal como se ha definido anteriormente, con la condición de que R^4 no es hidrógeno y el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono.

Los intermediarios preferentes se seleccionan de entre:

Etil éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico,

25 etil éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico,

etil éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico,

4-(2-Metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona,

etil éster de ácido trans-4-benciloxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico,

carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi)fenil]-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo,
 1-(2-metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de cis-etilo,
 1-(2-metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de trans-etilo,
 [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico,

- 5 (5 α ,8 β)-8-fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
 4-(2-Metoxi-etil)-1-metil-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona,
 (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
 2-(4-Ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona,
 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
 10 2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona,
 2-(4-Propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, y
 2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona.

Un objetivo adicional de la invención son compuestos según la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

- 15 De manera similar, un objetivo de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, y un portador terapéuticamente inerte.

También son un objetivo de la presente invención los compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades que están provocadas por trastornos asociados, por ejemplo, con el enzima lipasa sensible a hormonas.

- 20 Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.

- También resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, disfunción miocárdica o inflamación.
 25

Resultan particularmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes.

Resultan adicionalmente preferentes los compuestos según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.

- 30 Una realización preferente adicional de la presente invención es la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad.

- Además, una realización preferente adicional de la presente invención es la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, disfunción miocárdica o inflamación.
 35

Resulta particularmente preferente la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes.

Resulta adicionalmente preferente la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.

Un objetivo adicional de la presente invención comprende un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, preparada según cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos.

5 También es un objetivo de la invención un compuesto de fórmula I para uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipemia, la aterosclerosis o la obesidad, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.

También resulta preferente un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, disfunción miocárdica o inflamación, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.

10 Resulta particularmente preferente un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.

15 Resulta adicionalmente preferente un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente.

También es una realización de la presente invención la utilización de un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

20 También es una realización particular de la presente invención un compuesto según la fórmula (I) tal como se ha indicado anteriormente para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o de la esteatohepatitis no alcohólica.

Procedimientos de ensayo

Producción de lipasa sensible a hormonas de longitud completa humana-His⁶:

25 1) Clonación: Se preparó ADNc a partir de ARN poliA⁺ cerebral humano comercial y se utilizó como molde en PCR solapante para generar un ORF de HSL humano del ongitud completa con una etiqueta His⁶ 3'. Dicha inserción de longitud completa se clonó en el vector pFast-BAC y se verificó la secuencia del ADN de varios clones individuales. El ADN de un clon de longitud completa correcto con la etiqueta His⁶ 3' se utilizó para transformar la cepa *E. coli* DH10BAC. El ADN de bácmido resultante se utilizó para generar una solución madre titulada de baculovirus para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada es conforme a la entrada Swissprot Q05469, con la
30 etiqueta C-terminal adicional His⁶.

2) Purificación de proteínas: Cultivo: 5,5 litros, células High-5 que expresan HSL-His6 de longitud completa humana, 48 horas, que contenían E-64 25 µM. Recuento celular: $1,78 \times 10^{10}$ células/ml, 90% viables.

35 Se descongelaron las células. En hielo, las células se suspendieron en tampón Base que contenía glicerol al 10%, Tris-Cl 25 mM, NaCl 300 mM, imidazol 10 mM, 2-mercaptoetanol 10 mM, 2 µg de pepstatina/ml, 2 µg de leupeptina/ml, 2 µg de antipaina/ml, pH 8,0 a 4°C en un volumen final de 475 ml con $3,75 \times 10^7$ células/ml. Se realizó un lavado a 3 x 30 segundos, se añadió Lubrol PX a una concentración final de 0,2%, seguido de agitación durante 15 minutos a 4°C y centrifugación a 25 kxg, 60 minutos, 4°C. Se mezclaron las proteínas solubles con 60 ml de Ni-NTA agarosa prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), seguido de agitación por volteo, 45 minutos, 4°C, centrifugación a 1.000 rpm durante 5 minutos y deajo reposar la resina durante 5 minutos. Se extrajo el
40 sobrenadante, se lavó la resina en el recipiente de centrifugación utilizo 5 volúmenes de tampón Base que contenía 0,2% de Lubrol PX. Se centrifugó nuevamente, y después se descartó el sobrenadante. Se vertió la resina sobre una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lavó con 5 volúmenes de tampón Base que contenía 0,2% de Lubrol PX. A continuación, se lavó con 30 volúmenes de tampón Base que contenía imidazol 60 mM, pH 7,5, a 4°C. Se eluyó la proteína con 5 volúmenes de Tris-Cl 25 mM, NaCl 300 mM, imidazol 200 mM, 2-mercaptoetanol 10 mM, pH 7,5 a 4°C mediante la agitación por volteo de la
45 resina con tampón durante 30 minutos a 4°C. Se capturó la resina en una unidad de filtro de membrana de 0,2 µm desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recogió el eluido en el depósito. Se concentró el eluido utilizo un dispositivo de centrifugación de filtro de 30 k de MWCO (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022) hasta 20 ml. A continuación, se dializó durante la noche a 4°C, dos veces frente a 2 litros de glicerol al 10%, Tris-Cl 25 mM, NaCl 300 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,2 mM, pH 7,5 a 4°C. Se filtraron las proteínas utilizo una unidad de filtro de 0,22 µm
50 desechable (Millipore SCGP00525). Se calculó la concentración de proteínas a partir de la absorbancia a 280 nm, utilizo $280=0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$. El rendimiento total fue de 235 mg. Se almacenaron las proteínas a -80°C.

Ensayo de inhibición de enzima lipasa sensible a hormonas humana (HSL):

Se midió la actividad del enzima HSL mediante un ensayo colorimétrico utilizo tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol (Aldrich, St. Louis, MO) como sustrato. Típicamente, se preparó tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol (DMPT) 1,5 mM en MOPS 100 mM, pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos, mediante sonicación a 4°C hasta alcanzar una suspensión homogénea. Se diluyeron los compuestos de ensayo (solución madre 2 mM en DMSO) 3 veces en serie en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyeron 24 veces en solución que contenía DMPT 1,5 mM y se añadieron 18 µl a cada pocillo de microplacas de 384 pocillos (Corning Costar). Se añadieron doce microlitros por pocillo de HSL humana (15 µg/ml) y se incubó la mezcla de reacción a 37°C durante 20 minutos. Se añadieron seis microlitros de ácido ditio-bis(2-nitrobenzoico) 12 mM (DTNB) en DMSO más SDS al 1,2% y Triton X-100 al 0,6% y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se realizó un seguimiento de la producción de producto mediante la lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector Envision (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

Ensayo celular:

Se utilizó el ensayo siguiente para medir el efecto de los compuestos en la inhibición de la lipólisis en células intactas (adipocitos).

Se sembraron en placas de 96 pocillos células preadipocitos 3T3-L1 a una densidad de 20.000 células/pocillo en 200 µl de medio de crecimiento (DMEM/suero bovino al 10%/1x antibiótico-antimicótico) hasta la confluencia. Cuarenta y ocho horas después de alcanzar la confluencia, se extrajo el medio y las células se diferenciaron en adipocitos con medio de diferenciación (DMEM/FBS al 10%/1x antibiótico-antimicótico MÁS: IBMX 1 µM (3-isobutil-1-metilxantina) inhibidor de fosfodiesterasas, dexametasona 1 µM, rosiglitazona 1 µM, insulina 10 µg/ml). Se incubaron las células en dicho medio durante 3 días y después se cambió el medio por medio post-diferenciación (DMEM/FBS al 10% MÁS: 10 µg/ml de insulina) y se incubaron las células durante 3 días adicionales. A continuación, se cambió el medio por medio de mantenimiento (DMEM/FBS al 10%). Se alimentaron las células cada 3 días con medio de mantenimiento hasta la utilización. Se llevó a cabo el ensayo de lipólisis el día 9-14 tras iniciarse la diferenciación en las placas de 96 pocillos.

Se llevó a cabo el ensayo de lipólisis de la manera siguiente: se lavaron los adipocitos 2x con 200 µl de tampón Krebs-Ringer-bicarbonato Hepes (KRBH)/BSA al 3%. Los compuestos de ensayo se utilizaron a 10 mM en DMSO y se diluyeron inicialmente a 5 mM en DMSO. A continuación, se diluyeron en serie 5 veces en DMSO (5 mM a 320 pM). Seguidamente se diluyó cada compuesto 200 veces en KRBH/BSA al 3% (DMSO al 0,5%, final). Las soluciones resultantes presentaban concentraciones finales comprendidas entre 25 µM y 1,6 pM. Se añadieron ciento cincuenta µl de los compuestos diluidos a cada pocillo (por triplicado) y las células se preincubaron durante 30 minutos a 37°C. Se añadió forskolina (50 µM, final) a los pocillos y las células se incubaron durante 120 minutos a 37°C. Se recogieron cien µl en una nueva placa de 96 pocillos para el análisis del glicerol. Se determinó la cantidad de glicerol producida utilizo un kit de determinación de glicerol (Sigma).

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
1	0,47
2	0,15
3	0,61
4	0,24
5	2,37
6	0,1
7	0,07
8	0,27
9	0,19

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
10	0,06
11	0,04
12	0,06
13	0,09
14	0,02
15	0,07
16	0,1
17	0,08
18	0,06

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
19	0,14
20	0,1
21	0,1
22	0,06
23	0,19
24	0,37
25	0,08
26	0,11
27	0,18

ES 2 538 005 T3

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (μM)
28	0,08
29	0,08
30	0,25
31	23,75
32	0,9
33	6
34	0,8
35	16,5
37	0,21
38	0,24
39	0,56
40	4,59
41	0,39
42	0,32
43	0,74
44	1,48
45	1,11
46	4,24
47	6,75
48	1,71
50	0,2
51	0,02
52	2,27
53	0,03
54	0,64
55	0,02
56	0,57
57	0,07
58	0,95

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (μM)
59	1,6
60	0,03
61	2,09
62	0,02
63	0,6
64	0,03
65	0,44
66	0,03
67	11,11
68	0,03
69	0,56
70	0,13
71	0,04
72	0,71
73	0,15
74	0,8
75	0,03
76	0,19
77	0,05
78	0,9
79	0,03
80	0,91
81	0,02
82	0,46
83	0,07
84	4,3
85	2,29
86	0,13
87	3,82

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (μM)
88	0,042
89	3,19
90	0,023
91	0,896
92	0,03
93	0,02
94	0,08
95	0,24
96	0,06
97	1,82
98	2,5
99	0,03
100	0,36
101	0,11
102	0,1
103	0,02
104	0,02
105	0,03
106	1,35
107	2,03
108	0,02
109	2,22
110	0,19
111	0,1
112	0,02
113	2,18
114	0,03
115	0,68
116	0,01

ES 2 538 005 T3

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
117	0,02
118	0,1
119	0,03
120	0,1
121	0,1
122	0,05
123	0,42
124	0,02
125	1,81
126	0,01
127	0,12
128	0,05
129	0,02
130	0,05
131	0,09
132	0,02
133	0,03
133a	0,05
133b	0,03
134	1,18
135	0,02
136	2,76
137	0,01
138	0,1
139	0,04
140	0,16
141	0,03
142	0,01
143	1,48

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
144	0,01
145	0,39
146	0,02
147	0,03
148	0,02
149	1,65
150	0,02
151	1,85
152	0,05
153	0,05
154	0,03
155	0,009
156	0,06
157	0,25
158	0,34
159	0,02
160	0,3
161	0,01
162	0,22
163	0,79
164	0,02
164a	0,02
164b	0,02
165	0,02
165a	0,02
165b	0,03
166	0,04
167	0,04
168	0,07

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
169	0,05
170	0,05
171	0,03
172	0,02
173	0,05
174	0,06
175	0,04
176	0,02
177	0,03
177a	0,04
177b	0,04
178	0,15
179	0,03
180	0,03
181	0,02
181a	0,02
182	0,03
183	0,07
184	0,02
185	0,05
186	0,02
187	0,65
188	0,08
189	0,1
190	0,01
191	0,05
192	0,05
193	0,03
194	0,02

ES 2 538 005 T3

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
195	0,11
196	0,01
197	0,02
198	0,01
199	0,01
200	0,02
201	0,05
202	0,01
203	0,01
204	0,02
205	0,01
206	0,01
207	0,09
208	0,03
209	0,03
210	0,05
211	0,01
212	0,01
213	0,39
214	0,05
215	0,59
216	0,01
217	0,05
218	0,04
219	0,011
220	0,02
221	1,16
222	0,103
223	0,05

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
224	0,15
225	0,06
226	0,02
227	0,7
228	0,02
229	0,13
230	0,4
231	0,02
232	0,29
233	0,02
234	0,04
235	0,63
236	0,02
237	0,27
238	0,02
239	0,14
240	0,02
241	0,09
242	0,01
243	0,3
244	0,03
245	0,28
246	0,64
247	0,07
248	0,34
249	0,02
250	0,6
251	0,01
252	0,23

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
253	0,02
254	0,41
255	0,01
256	0,69
257	0,01
258	0,07
259	0,08
260	0,06
261	0,01
262	0,07
263	0,02
264	0,2
265	0,04
266	0,37
267	0,03
268	0,02
269	0,01
270	0,01
271	0,03
272	0,02
273	0,02
274	0,02
275	0,08
276	0,01
277	0,04
278	0,02
279	0,02
280	0,98
281	0,01

ES 2 538 005 T3

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
282	0,4
283	0,01
284	0,36
285	0,01
286	0,19
287	0,01
288	0,8
289	0,02
290	0,02
291	0,02
292	0,01
293	0,02
294	0,02
295	0,04
296	0,55
297	0,02
298	0,59
299	0,01
300	0,3
301	0,01
302	0,51
303	0,01
304	0,33
305	0,03
306	0,01
307	0,2
308	0,01
309	0,01
310	0,01

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
311	0,03
312	0,01
313	0,28
314	0,02
315	0,18
316	0,02
317	0,2
318	0,03
319	0,01
320	0,01
321	0,01
322	0,02
323	0,01
324	0,02
325	0,01
326	0,01
327	0,03
328	0,01
329	0,17
330	0,04
331	0,012
332	0,007
333	0,008
334	0,008
335	0,05
336	0,21
337	0,08
338	0,25
339	0,12

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (µM)
340	0,04
341	1,35
342	0,03
343	0,02
344	0,01
345	0,02
346	0,02
347	0,01
348	0,01
349	0,01
350	0,01
351	0,01
352	0,03
353	0,01
354	0,05
355	0,05
356	0,1
357	0,05
358	0,05
359	0,03
360	0,01
361	0,11
362	0,01
363	0,03
364	0,01
365	0,05
366	0,29
367	0,08
368	0,08

ES 2 538 005 T3

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (μM)
369	0,02
370	0,08
371	0,02
372	0,017

Ejemplos	IC ₅₀ de HSL hum. (μM)
373	0,07
374	0,4
375	0,0142

5

Los compuestos indicados anteriormente presentan valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,005 μM y 1.000 μM, los compuestos preferentes presentan valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,01 μM y 50 μM, los compuestos particularmente preferentes presentan valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,01 μM y 0,5 μM. Estos resultados se obtuvieron mediante la utilización del ensayo de inhibición del enzima HSL anteriormente indicado (μM se refiere a "micromolar").

10

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como oralmente (por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blyas, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (por ejemplo en forma de pulverizaciones nasales) o rectalmente (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo parenteralmente, tal como intramuscularmente o intravenosamente (por ejemplo en forma de soluciones para inyección).

15

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

20

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

25

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

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

30

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

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservadores, solubilizadores, sustancias incrementadoras de la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales modificadoras de la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipemia, la aterosclerosis y la obesidad. La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de entre aproximadamente 0,5 mg y 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividido en preferentemente 1 a 3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, de las mismas cantidades. Sin embargo, resultará evidente que el límite superior proporcionado anteriormente puede excederse en el caso de que se demuestre que se encuentra indicado.

40

La invención se ilustra posteriormente mediante Ejemplos, que no presentan carácter limitativo.

45

En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan en forma de una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden separarse mediante métodos descritos en la presente memoria o mediante

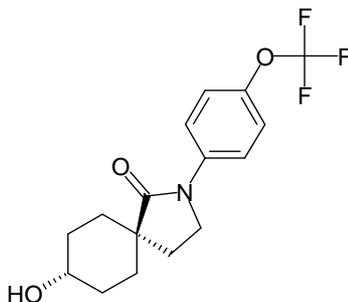
métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la cromatografía quiral o la cristalización.

El presente invento se dirige solo a los ejemplos específicos abarcados por la fórmula general de la presente reivindicación 1. Todas las otras estructuras son modalidades de referencia.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: Etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

- 10 Se disolvió etil-ciclohexanona-4-carboxilato (54,8 g) en tolueno (120 ml). A continuación, se añadieron etilenglicol (24,8 ml) y monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico (612 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se extrajo azeotrópicamente el agua con un aparato de Dean-Stark. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo/agua y se basificó con solución acuosa 2 M de NaOH hasta pH 9. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (39,5 g, 57%). MS (m/e)=215,3 [MH⁺].

Etapa 2: Etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

- 20 Se añadió gota a gota durante un periodo de 45 minutos una solución de etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (39,5 g) en THF (200 ml) a -5°C (baño de hielo/metanol) a una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF, 184,3 ml) en THF (300 ml). Se continuó la agitación durante 2,5 horas a 0°C. La mezcla de reacción se enfrió a -5°C y se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos 2-bromoetil-metiléter (34,6 ml). Se continuó la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl acuoso (al 25%, 300 ml) gota a gota durante un periodo de 45 minutos a pH 1. Se continuó la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (25,2 g, 60%). MS (EI) = 288,0 [M⁺].

Etapa 3: Etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico

- 35 Se disolvió etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico (14 g) en THF (200 ml). Se enfrió la mezcla a -78°C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió LS-selétrido (1 M en THF, 49 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Se continuó la agitación durante 3 horas a -78°C. Se añadió gota a gota más LS-selétrido (1 M en THF, 49 ml) durante un periodo de 30 minutos a -78°C. Se continuó la agitación durante 3 horas a -78°C. Se calentó la mezcla de reacción a 0°C y se añadió HCl acuoso 1 M (100 ml). Se continuó la agitación durante 1 hora a 0°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (9,55g, 68%). MS (m/e)=231,2 [MH⁺].

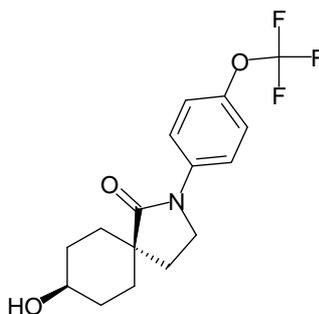
Etapa 4: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se añadió 4-(trifluorometoxi)-anilina (3,05 ml [nº de reg. CAS 461-82-5]) a una solución de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (3,49 g) en tolueno (80 ml). Se agitó la mezcla

5 durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de dimetil-aluminio (1 M en hexano, 30,3 ml) durante un periodo de 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,96 g, 79%). MS (m/e)=330,1 [MH⁺].

Ejemplo 2

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10

Etapa 1: Etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decano-8-carboxílico

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 1, a partir de etil-ciclohexanona-4-carboxilato. MS (m/e)=215,3 [MH⁺].

Etapa 2: Etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 2, a partir de etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decano-8-carboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 1). MS (EI) = 288,0 [M⁺].

Etapa 3: Etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico

20 Se disolvió etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico (1,60 g) en 2-propanol (25 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro sódico (331 mg) en 3 partes durante 10 minutos. Se continuó la agitación durante 2 horas a 0°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla inseparable de diastereómeros cis y trans (proporción: 3/1) en forma de un líquido amarillo pálido (1,58 g, 98%). Se utilizó esta mezcla sin purificación adicional. MS (EI) = 230,0 [M⁺].

25 Etapa 4: 4-(2-Metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona

30 Se disolvió una mezcla de etil-ésteres de ácidos 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico cis y trans (1,58 g) en DMF (25 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 549 mg) en cuatro partes durante un periodo de 15 minutos a la solución fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. A continuación, se añadió bromuro de bencilo (1,22 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C y después durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (757mg, 60%). MS (m/e)=185,1 [MH⁺].

35

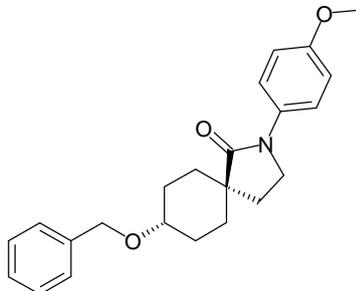
A partir de dicha reacción, también se aisló etil-éster de ácido trans-4-benciloxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (originada a partir de la bencilación de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico; ver el Ejemplo 3, etapa 1).

Etapa 5: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenida en el Ejemplo 2, etapa 4) con 4-(trifluorometoxi)-anilina [nº de reg. CAS 461-82-5]. MS (m/e)=330,3 [MH⁺].

Ejemplo 3

5 (5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: Etil-éster de ácido trans-4-benciloxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico

10 Se disolvió una mezcla de etil-ésteres de ácidos cis y trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (500 mg, obtenidos en el Ejemplo 2, etapa 3) en DMF (10 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 174 mg) en dos partes durante un periodo de 5 minutos a la solución fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. A continuación, se añadió bromuro de bencilo (0,387 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C y después durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (135mg, 20%). MS (m/e)=321,3 [MH⁺].

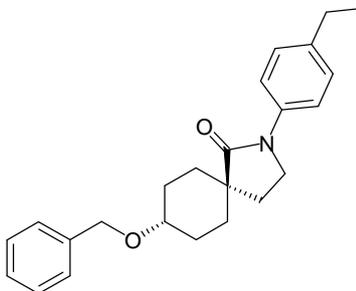
20 A partir de esta reacción, también se aisló 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (originada de la lactonización de etil-éster de ácido cis-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico; ver el Ejemplo 2, etapa 4).

Etapa 2: (5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-benciloxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 3, etapa 1) y 4-anisidina [nº de reg. CAS 104-94-9]. MS (m/e)=366,2 [MH⁺].

25 **Ejemplo 4**

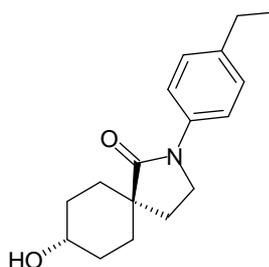
(5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-etil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-benciloxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 3, etapa 1) y 4-etilanilina [nº de reg. CAS 589-16-2]. MS (m/e)=364,4 [MH⁺].

Ejemplo 5

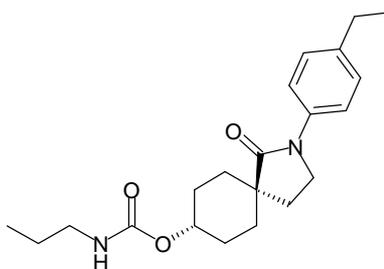
(5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Se disolvió en etanol (15 ml), (5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-etil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (262 mg, obtenido en el Ejemplo 4). Se añadió paladio sobre carbono activado (77 mg, Pd al 10%) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla en hidrógeno bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre dicalita speed plus (Acros Organics) y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (192 mg, 82%). MS (m/e)=274,4 [MH⁺].

10 **Ejemplo 6**

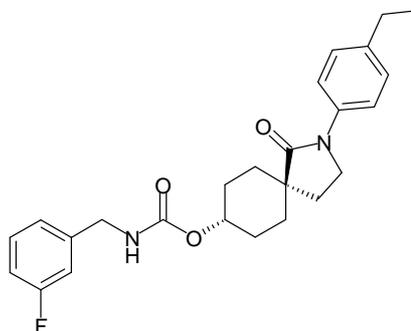
[(5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il] éster de ácido propil-carbámico



15 Se disolvieron en tolueno (2 ml) (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (55 mg, obtenido en el Ejemplo 5), isocianato de n-propilo (0,06 ml, [nº de reg. CAS 110-78-1]) y trietilamina (0,03 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (65mg, 90%). MS (m/e)=359,5 [MH⁺].

20 **Ejemplo 7**

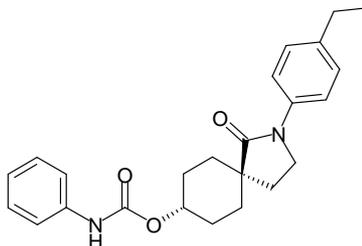
[(5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il] éster de ácido (3-fluoro-bencil)-carbámico



25 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 5) e isocianato de 3-fluorobencilo [nº de reg. CAS 102422-56-0]. MS (m/e)=425,2 [MH⁺].

Ejemplo 8

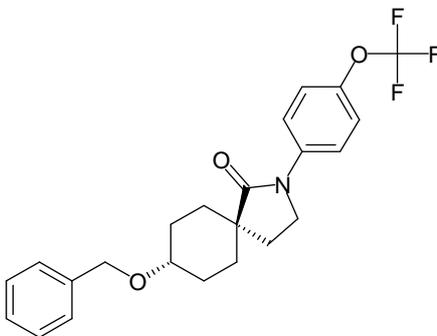
[(5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido fenil-carbámico



- 5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 5) e isocianato de fenilo [nº de reg. CAS 103-71-9]. MS (m/e) = 415,2 [MNa⁺].

Ejemplo 9

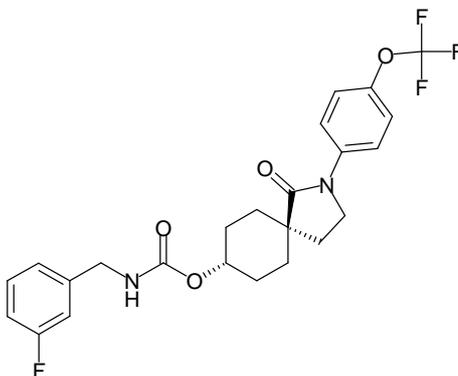
(5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Se disolvió en THF (3 ml) (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (33 mg, obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 18 mg) a la solución fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió bromuro de bencilo (0,052 ml) gota a gota durante un periodo de 2 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 45°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (15mg, 36%). MS (m/e)=420,2 [MH⁺].

20 **Ejemplo 10**

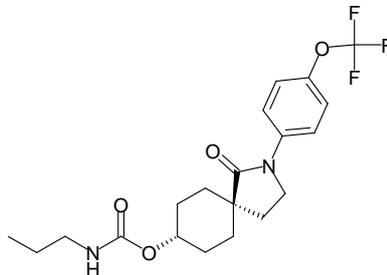
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (3-fluoro-bencil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de 3-fluorobencilo [nº de reg. CAS 102422-56-0]. MS (m/e) = 503,2 [MNa⁺].

Ejemplo 11

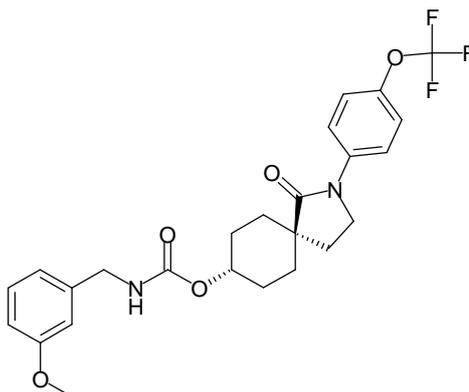
- 5 [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido propil-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de n-propilo [nº de reg. CAS 110-78-1]. MS (m/e)=415,2 [MH⁺].

- 10 **Ejemplo 12**

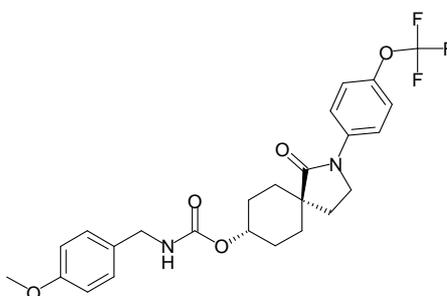
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (3-metoxi-bencil)-carbámico



- 15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de 3-metoxibencilo [nº de reg. CAS 57198-56-8]. MS (m/e) = 515,2 [MNa⁺].

Ejemplo 13

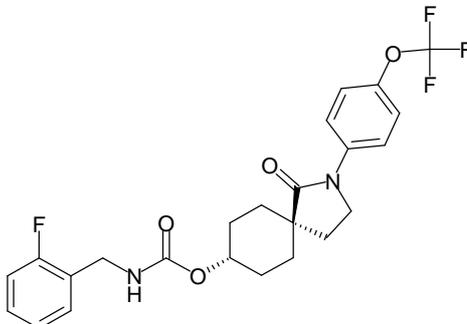
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (4-metoxi-bencil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de 4-metoxibencilo [nº de reg. CAS 56651-60-6]. MS (m/e) = 515,2 [MNa⁺].

Ejemplo 14

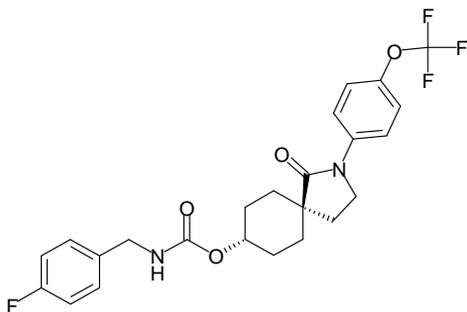
- 5 [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (2-fluoro-bencil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de 2-fluorobencilo [nº de reg. CAS 132740-44-4]. MS (m/e) = 503,2 [MNa⁺].

Ejemplo 15

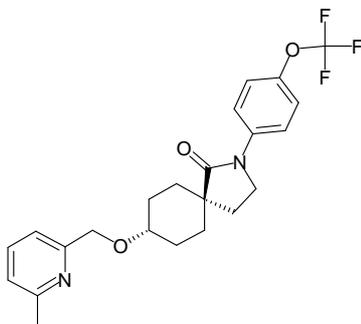
- 10 [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (4-fluoro-bencil)-carbámico



- 15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de 4-fluorobencilo [nº de reg. CAS 132740-43-3]. MS (m/e) = 503,2 [MNa⁺].

Ejemplo 16

- (5 α ,8 β)-8-(6-(Metil-piridín-2-ilmetoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

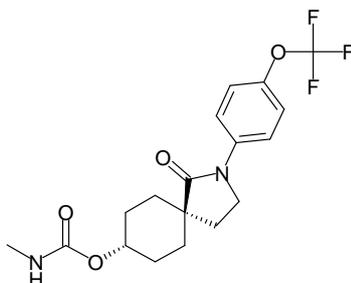


- 20 Se disolvió en THF (4,5 ml) (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (75 mg, obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 46mg) a la solución fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación,

se añadió 2-(bromometil)-6-metilpiridina (212 mg, [nº de reg. CAS 68470-59-7]) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (71 mg, 72%). MS (m/e)=435,3 [MH⁺].

Ejemplo 17

[(5α,8β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metil-carbámico

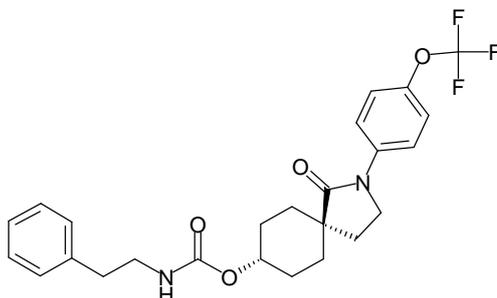


10

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5α,8β)--8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de metilo [nº de reg. CAS 624-83-9]. MS (m/e) = 409,1 [MNa⁺].

Ejemplo 18

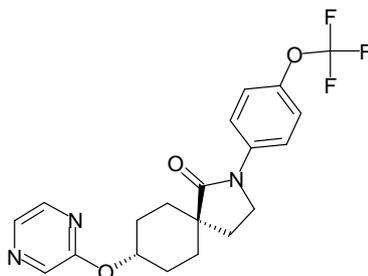
15 [(5α,8β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido fenil-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5α,8β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de fenilo [nº de reg. CAS 1943-82-4]. MS (m/e) = 499,2 [MNa⁺].

Ejemplo 19

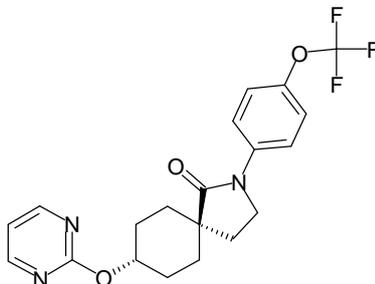
(5α,8β)--8-(Pirazín-2-iloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 16, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y 2-yodopirazina [nº de reg. CAS 32111-21-0]. MS (m/e)=408,3 [MH⁺].

Ejemplo 20

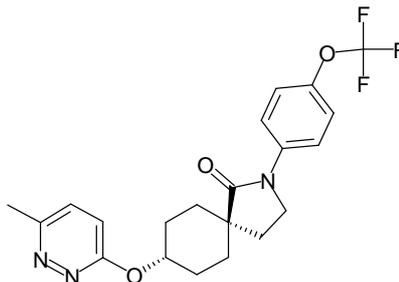
- 5 (5 α ,8 β)-8-(Pirimidín-2-iloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 16, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y 2-bromopirimidina [nº de reg. CAS 4595-60-2]. MS (m/e)=408,2 [MH⁺].

- 10 **Ejemplo 21**

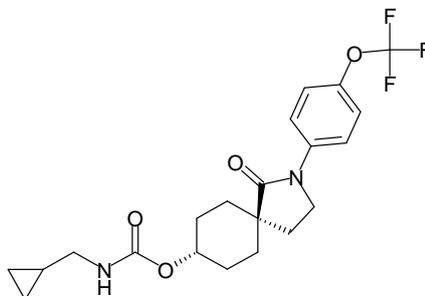
(5 α ,8 β)-8-(6-Metil-piridazín-3-iloxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 16, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y 3-cloro-6-metilpiridazina [nº de reg. CAS 1121-79-5] con la modificación siguiente: la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 12 horas (en lugar de 50°C). MS (m/e) = 444,1 [MNa⁺].

Ejemplo 22

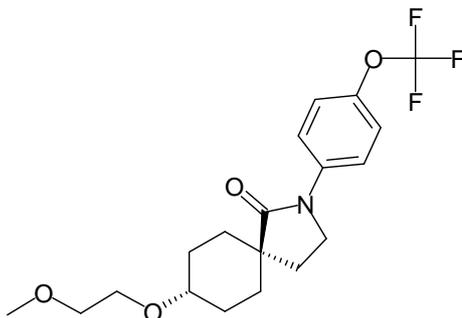
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (ciclopropilmetil)-carbámico



- 20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) e isocianato de ciclopropilmetilo [nº de reg. CAS 25694-89-7, que se preparó según Journal of Medicinal Chemistry 39(5):1157-1163, 1996]. MS (m/e) = 449,2 [MNa⁺].

Ejemplo 23

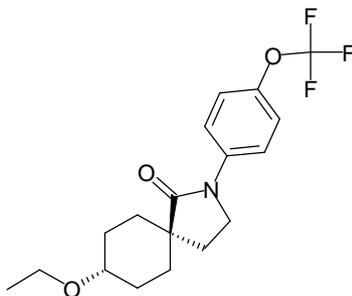
(5 α ,8 β)-8-(2-Metoxi-etoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 16, a partir de (5 α ,8 β)-(5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y metiléter 2-bromoetilico [nº de reg. CAS 6482-24-2], con la modificación siguiente: se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 4 horas (en lugar de 50°C durante 12 horas). MS (m/e)=388,2 [MH⁺].

Ejemplo 24

(5 α ,8 β)-8-Etoxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

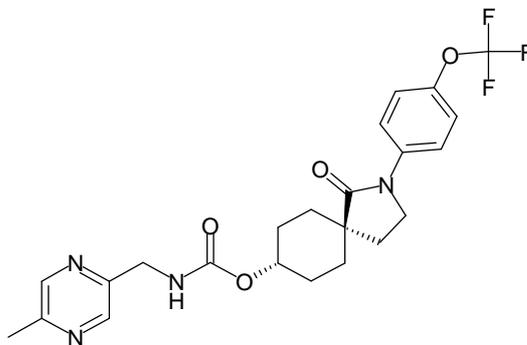


10

- Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 16, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) mediante alquilación con yodoetano. MS (m/e)=358,3 [MH⁺].

Ejemplo 25

- 15 (5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (5-metil-pirazín-2-ilmetil)-carbámico



Etapas 1: Carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo]

- 20 Se disolvió en diclorometano (9 ml) (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (500 mg, obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y se enfrió a -10°C en un baño de hielo/metanol. Se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción fría una solución de trifosgeno (180

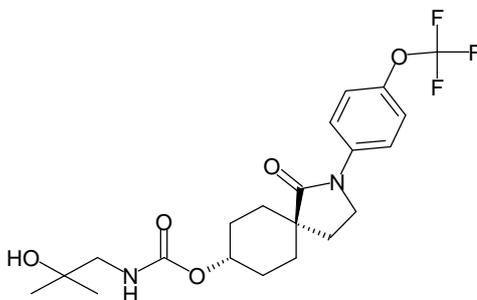
mg) y piridina (0,147 ml) en diclorometano (9 ml). Se continuó la agitación a 0°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un líquido marrón pálido (547 mg, 64%) y se utilizó sin purificación adicional. MS (m/e)=392,2 [MH⁺].

Etapas 2: [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (5-metil-pirazín-2-ilmetil)-carbámico

Se disolvió en THF (5 ml) carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (142 mg, obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1). A continuación, se añadieron a la mezcla de reacción N-etildiisopropilamina (0,12 ml) y 2-(aminometil)-5-metilpirazina (54 mg, [n° de reg. CAS 132664-85-8]). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con NH₄Cl saturado. A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (68mg, 39%). MS (m/e)=479,2 [MH⁺].

Ejemplo 26

[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (2-hidroxi-2-metil-propil)-carbámico

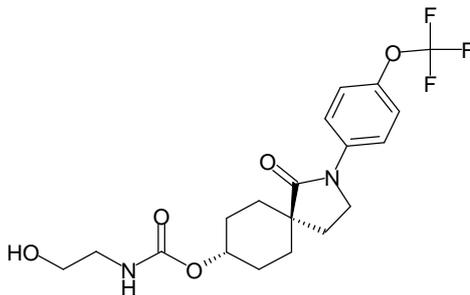


20

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 25, etapa 2, a partir de carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1) y 1-amino-2-metil-2-propanol [n° de reg. CAS 2854-16-2]. MS (m/e)=445,2 [MH⁺].

Ejemplo 27

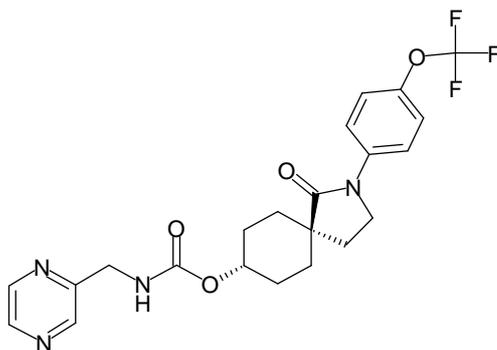
25 [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 25, etapa 2, a partir de carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1) y etanolamina [n° de reg. CAS 141-43-5]. MS (m/e)=417,3 [MH⁺].

30 **Ejemplo 28**

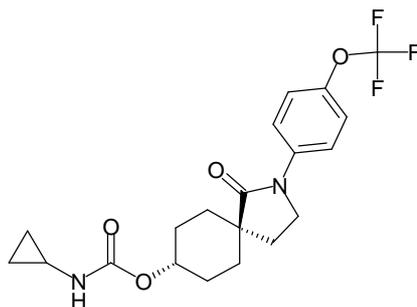
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (pirazín-2-ilmetil)-carbámico



- Una solución de carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (135 mg, obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos a una suspensión de N-etildiisopropilamina (0,70 ml) e hidrocloreuro de 2-aminometilpirazina (100 mg, [n° de reg. CAS 39204-49-4]) en DMF (5 ml). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con NH₄Cl saturado. A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 mg, 16%). MS (m/e)=465,3 [MH⁺].

Ejemplo 29

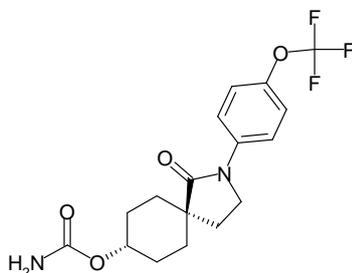
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido ciclopropil-carbámico



- Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 25, etapa 2, a partir de carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1) y ciclopropilamina [n° de reg. CAS 765-30-0]. MS (m/e) = 435,2 [MNa⁺].

Ejemplo 30

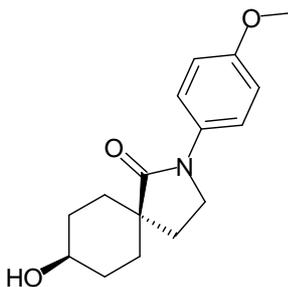
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido carbámico



- Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 25, etapa 2, a partir de carbonocloridato de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2-azaspiro[4.5]decán-8-ilo] (obtenido en el Ejemplo 25, etapa 1) y solución de hidróxido amónico (al 25%). MS (m/e) = 395,1 [MNa⁺].

Ejemplo 31

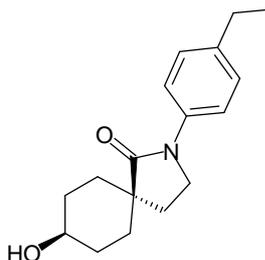
((5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se añadió 4-anisidina (50 mg, [nº de reg. CAS 104-94-9]) a una solución de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-
 5 biciclo[2.2.2]octán-3-ona (50 mg, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) en tolueno (5 ml). Se agitó la mezcla
 durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota durante un periodo de 2
 minutos cloruro de dimetil-aluminio (1 M en hexano, 0,54 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo reflujo
 durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se
 lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se
 10 evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano
 en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina (74 mg,
 99%). MS (m/e)=276,4 [MH⁺].

Ejemplo 32

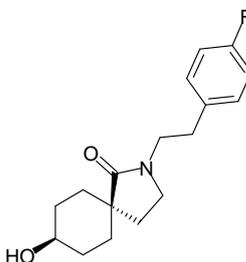
((5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-
 biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-etilanilina [nº de reg. CAS 589-16-2]. MS
 (m/e)=274,3 [MH⁺].

Ejemplo 33

((5 α ,8 β)-2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

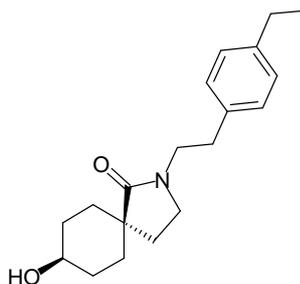


20

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-
 biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-fluorofenetilamina [nº de reg. CAS 1583-88-
 6]. MS (m/e)=292,3 [MH⁺].

Ejemplo 34

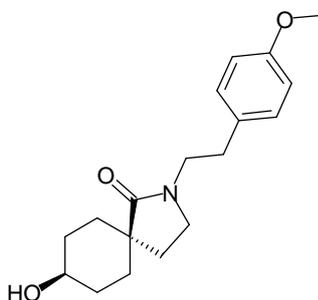
25 ((5 α ,8 β)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-on



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-etilfenilamina [nº de reg. CAS 64353-29-3]. MS (m/e)=302,5 [MH⁺].

5 **Ejemplo 35**

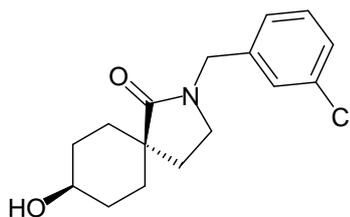
(5α,8β)-8-Hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 2-(4-metoxifenil)-etilamina [nº de reg. CAS 55-81-2]. MS (m/e)=304,3 [MH⁺].

Ejemplo 36

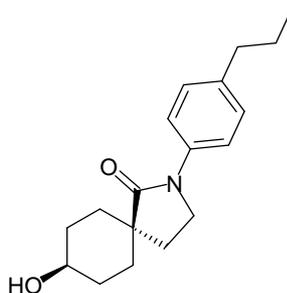
(5α,8β)-2-(3-Cloro-bencil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 3-clorobencilamina [nº de reg. CAS 4152-90-3]. MS (m/e)=294,2 [MH⁺].

Ejemplo 37

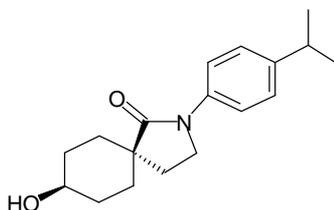
(5α,8β)-8-Hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-propilanilina [nº de reg. CAS 2696-84-6]. MS (m/e)=288,3 [MH⁺].

5 **Ejemplo 38**

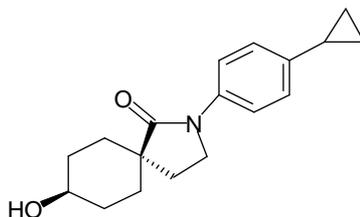
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-isopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-isopropilanilina [nº de reg. CAS 99-88-7]. MS (m/e)=288,1 [MH⁺].

Ejemplo 39

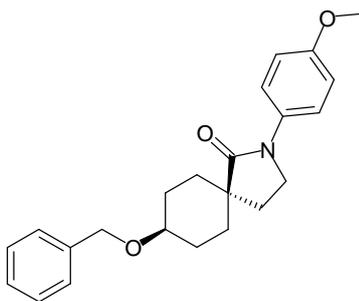
(5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 31, a partir de 4-(2-metoxi-etil)-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 4) y 4-ciclopropilanilina [nº de reg. CAS 3158-71-2]. MS (m/e)=286,3 [MH⁺].

Ejemplo 40

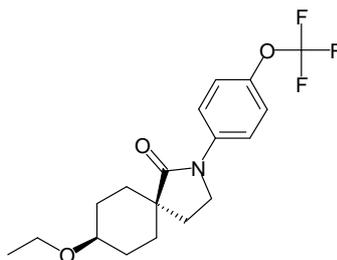
(5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se disolvió en DMF (3 ml) (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (54 mg, obtenido en el Ejemplo 31). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 16mg) a la solución fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de bencilo (0,035 ml) gota a gota durante un periodo de 2 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora con un rendimiento reducido (4 mg, 5%). MS (m/e)=366,3 [MH⁺].

Ejemplo 41

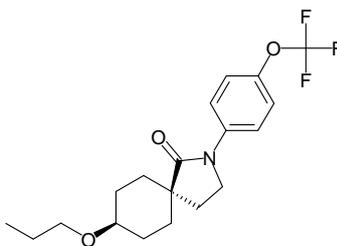
(5 α ,8 β)-8-Etoxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 46 mg) a una solución de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (70 mg, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 5) en THF (4 ml). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yoduro de etilo (0,074 ml) gota a gota durante un periodo de 2 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se calentó a 45°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (60mg, 79%). MS (m/e)=358,2 [MH⁺].

Ejemplo 42

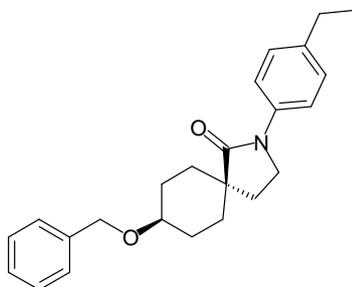
(5 α ,8 β)-8-Propoxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 41, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 5) y yoduro de propilo. MS (m/e)=372,2 [MH⁺].

Ejemplo 43

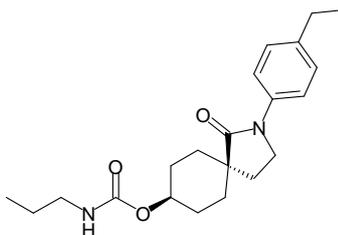
- 5 (5 α ,8 β)-8-Benciloxi-2-(4-etil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 41, a partir de (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 32) y bromuro de bencilo. MS (m/e)=364,3 [MH⁺].

Ejemplo 44

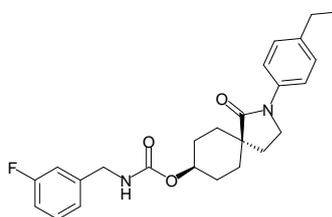
- 10 [(5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido propil-carbámico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 32) e isocianato de n-propilo [nº de reg. CAS 110-78-1]. MS (m/e)=359,3 [MH⁺].

- 15 **Ejemplo 45**

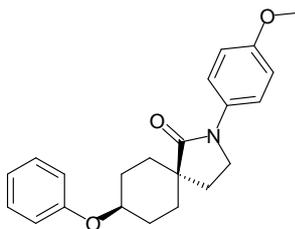
[(5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido (3-fluoro-bencil)-carbámico



- 20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, a partir de (5 α ,8 β)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 32) e isocianato de 3-fluorobencilo [nº de reg. CAS 102422-56-0]. MS (m/e)=425,2 [MH⁺].

Ejemplo 46

(5 α ,8 β)-2-(4-Metoxi-fenil)-8-fenoxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-(2-Metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de cis-etilo

Se añadieron fenol (123 mg), trifetilfosfina (581 mg) y azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno, 1,0 ml) a una solución de una mezcla 3:1 de etil-ésteres de ácidos cis y trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (300 mg, obtenidos en el Ejemplo 2, etapa 3) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más trifetilfosfina (171 mg) y azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno, 0,30 ml). La mezcla se recalentó a 70°C durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título con una configuración cis en forma de un líquido amarillo (53 mg, al 13%). El compuesto del título se utilizó sin análisis adicional.

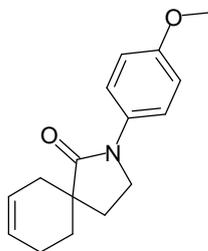
Conjuntamente con el compuesto deseado, también se aisló en la etapa de purificación (ver el Ejemplo 48) 1-(2-metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de trans-etilo originado a partir de etil-éster de ácido cis-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico.

Etapa 2: (5 α ,8 β)-2-(4-Metoxi-fenil)-8-fenoxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de 1-(2-metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de cis-etilo (obtenido en el Ejemplo 46, etapa 1) y 4-anisidina [nº de reg. CAS 104-94-9]. MS (m/e)=352,2 [MH⁺].

Ejemplo 47

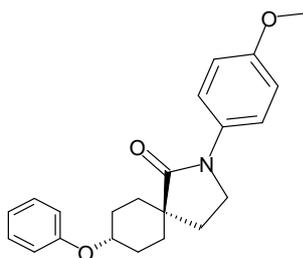
2-(4-Metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona



Se obtuvo este material al intentar aplicar condiciones de Mitsunobu al sistema de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 31) análogamente al Ejemplo 46, etapa 1. Sin embargo, dichas condiciones de reacción resultaron en la eliminación y se obtuvo 2-(4-metoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona con un rendimiento de 61%. MS (m/e)=258,3 [MH⁺].

Ejemplo 48

(5 α ,8 β)-2-(4-Metoxi-fenil)-8-fenoxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-(2-Metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de trans-etilo

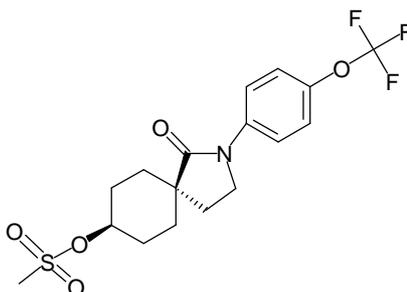
Se obtuvo el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 46, etapa 1, a partir de una mezcla de etil-ésteres de ácidos cis y trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenidos en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con fenol bajo condiciones de Mitsunobu. Se utilizó el compuesto del título (178 mg, 42%) sin análisis adicional.

Etapa 2: (5 α ,8 β)-2-(4-Metoxi-fenil)-8-fenoxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de 1-(2-metoxietil)-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de trans-etilo (obtenido en el Ejemplo 48, etapa 1) y 4-anisidina [nº de reg. CAS 104-94-9]. MS (m/e)=352,4 [MH⁺].

Ejemplo 49

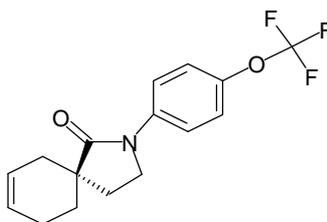
[(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico



Se añadió trietilamina (0,273 ml) a una solución de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (60 mg, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 5) en diclorometano (6 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metilsulfonilo (0,021 ml) gota a gota durante un periodo de 1 minuto. Se continuó la agitación durante 3 horas a 0°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (74 mg, 100%) y se utilizó sin purificación adicional. MS (m/e)=408,2 [MH⁺].

Ejemplo 50

2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona

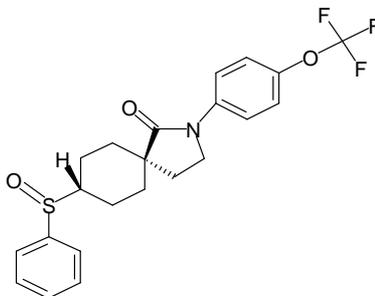


Se aisló el compuesto del título a modo de producto principal a partir de una reacción en la que se intentó el intercambio del mesilato del material de partida [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico con un ion tiolato. Se añadió tiofenolato sódico (17 mg) a una solución de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico (35 mg, obtenido en el Ejemplo 49) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de

reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (15 mg, 56%). MS (m/e)=312,3 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 51

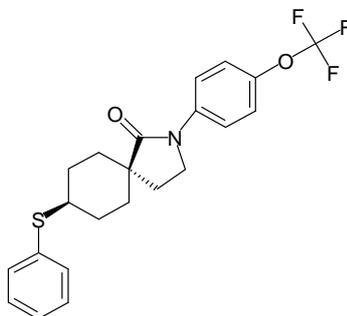
(5 α ,8 β)--8-Bencenosulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se aisló el compuesto del título en forma de un producto lateral a partir de la reacción indicada en el Ejemplo 50, en la que se intentó el intercambio del mesilato del material de partida [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico (obtenido en el Ejemplo 49) con un ion tiolato. A partir de esta reacción, se aisló (5 α ,8 β)--8-bencenosulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona con un rendimiento reducido, de 13%. MS (m/e)=438,3 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 52

(5 α ,8 β)--8-Fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: [(5 α ,8 β)--1-Oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico

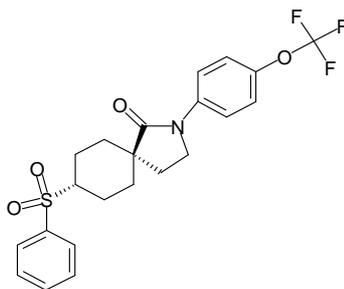
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 49, a partir de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo. MS (m/e)=408,2 $[\text{MH}^+]$.

Etapa 2: (5 α ,8 β)--8-Fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título utilizando condiciones de reacción similares a las indicadas en el Ejemplo 50 para el compuesto diastereomérico: se disolvió en DMF (5 ml) [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico (42 mg, obtenido en el Ejemplo 52, etapa 1). A esta solución se añadió tiofenolato sódico (29 mg) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo 1:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (28 mg, 62%) MS (m/e)=422,1 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 53

(5 α ,8 β)--8-Bencenosulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1 (5 α ,8 β)-8-Fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

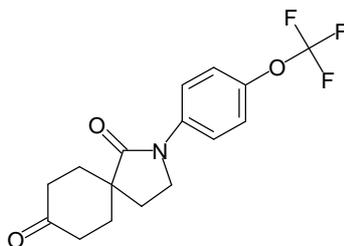
Se añadió tiosulfato sódico (22mg) a una solución de [(5 α ,8 β)-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]éster de ácido metanosulfónico (34mg, obtenido en el Ejemplo 49) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título (5 α ,8 β)-8-fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de una mezcla inseparable, conjuntamente con 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona (proporción aproximada de 1/1) en forma de un sólido amarillo pálido (15 mg, 22%). Se utilizó esta mezcla sin purificación ni análisis adicionales.

Etapa 2: ((5 α ,8 β)-8-Bencenosulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

La mezcla que contenía (5 α ,8 β)-8-fenilsulfanil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (15 mg, obtenido en el Ejemplo 53, etapa 1) se disolvió en diclorometano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (7 mg) a la solución fría. La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo=6:4), proporcionando (5 α ,8 β)-8-bencenosulfonil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un sólido incoloro (4,3 mg, 53%). MS (m/e)=454,2 [MH⁺].

Ejemplo 54

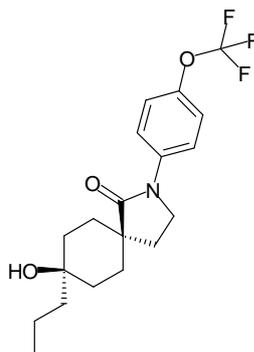
2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decano-1,8-diona



A una solución de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (1,29 g, obtenido en el Ejemplo 1, etapa 4) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidín-1-oxilo (102 mg) en diclorometano (80 ml) se añadió una solución de bromuro de potasio (75 mg) en agua (13 ml). Se añadieron hipoclorito sódico (8,99 ml) y bicarbonato sódico (990 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,25 g, 97%). MS (m/e)=328,2 [MH⁺].

Ejemplo 55

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

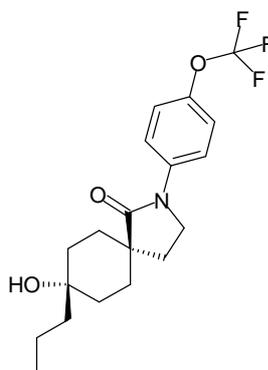


- Se enfrió a 0°C cloruro ceroso (III) anhidro (565 mg) en THF (12 ml) y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos cloruro de propilmagnesio (2,0 M en éter dietílico, 1,15 ml) a la suspensión fría. La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. A continuación, se añadió 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decano-1,8-diona (250 mg, obtenido en el Ejemplo 54) en dos partes durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con ácido acético (1 ml). A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (94 mg, 33%). MS (m/e) = 394,2 [MNa⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5α,8β)--8-hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (116 mg, 41%) (ver el Ejemplo 56).

Ejemplo 56

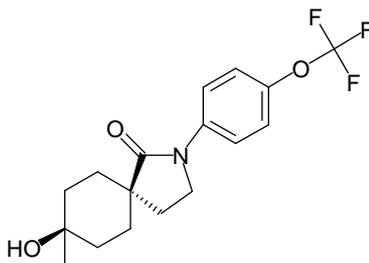
- 15 (5α,8β)--8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se aisló el compuesto del título a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo 55, en forma de un sólido incoloro (116 mg, 41%). MS (m/e)=372,2 [MH⁺].

Ejemplo 57

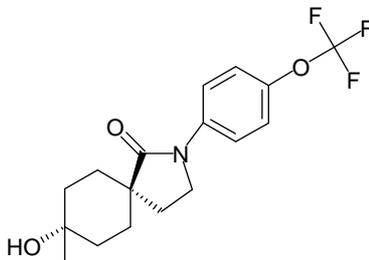
- 20 (5α,8β)--8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54), mediante reacción con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=344,3 [MH⁺].

Ejemplo 58

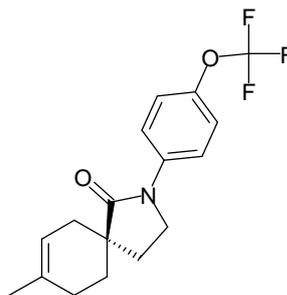
- 5 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54), mediante reacción con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=344,3 [MH⁺].

10 **Ejemplo 59**

- 8-Metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona



Etapa 1: 4-(2-Metoxi-etil)-1-metil-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona

- 15 Se disolvió en THF (5 ml) bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 1,22 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos una solución de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico (350 mg, obtenido en el Ejemplo 1, etapa 2) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (67 mg, 22%). ¹H-RMN (□, CDCl₃): 3,55 (t, 2H); 3,31 (s, 3H); 1,86 (t, 2H); 1,84-1,73 (m, 8H); 1,39 (s, 3H).

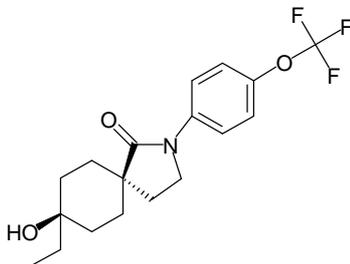
Etapa 2: 8-Metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona

- 25 Se añadió 4-(trifluorometoxi)-anilina (0,065 ml, [nº de reg. CAS 461-82-5]) a una solución de 4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2-oxa-biciclo[2.2.2]octán-3-ona (64 mg, obtenido en el Ejemplo 59, etapa 1) en tolueno (5 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos cloruro de dimetil-aluminio (1 M en hexano, 0,65 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando 8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-ona en forma de un sólido amarillo pálido a modo de producto principal (81 mg, 77%). MS (m/e)=326,4 [MH⁺].

A partir de esta reacción, también se aisló una pequeña cantidad de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 57) (6 mg, 5%).

Ejemplo 60

(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

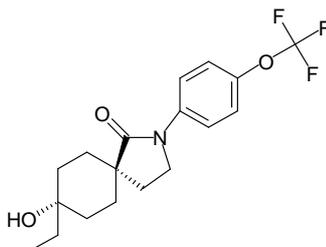


5

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54) mediante reacción con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=358,2 [MH⁺].

Ejemplo 61

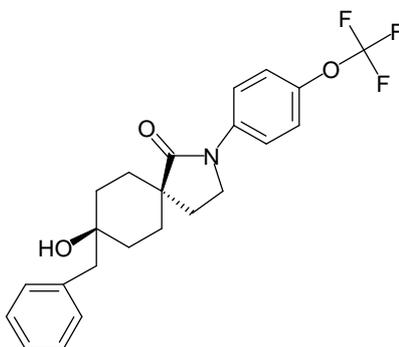
10 (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54), mediante reacción con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=358,2 [MH⁺].

15 **Ejemplo 62**

(5 α ,8 β)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

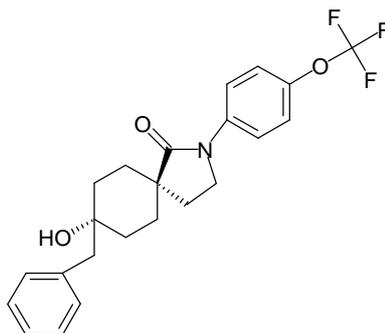


20

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54), mediante reacción con bromuro de bencil-magnesio (1 M en THF). MS (m/e)=420,2 [MH⁺].

Ejemplo 63

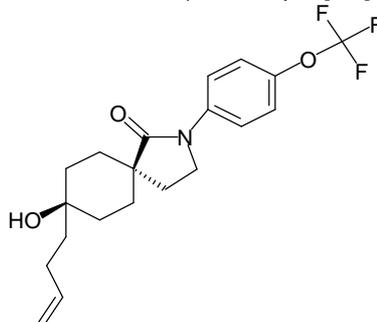
(5 α ,8 β)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54), mediante reacción con bromuro de bencilmagnesio (1 M en THF). MS (m/e)=420,2 [MH⁺].

Ejemplo 64

(5 α ,8 β)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

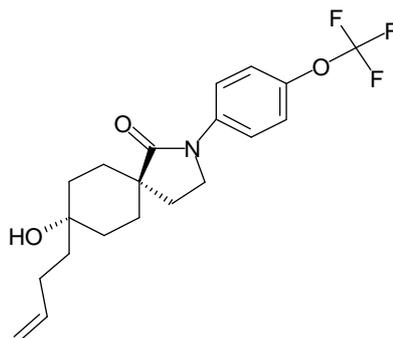


10 Se añadieron limaduras de magnesio (44 mg) a THF (10 ml), seguido de cinco gotas de una solución de ciclopropano de bromometilo (0,20 ml, [nº de reg. CAS 7051-34-5]) en THF (5 ml). Se añadieron tres cristales de yodo a la solución roja resultante y el resto de la solución de ciclopropano de bromometilo en THF se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se calentó a 60°C y la mezcla se volvió incolora. Se continuó la agitación durante 1 hora a 45°C. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cloruro
15 ceroso (III) anhidro (271 mg). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. A continuación, se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción fría una solución de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8,diona (90 mg, obtenido en el Ejemplo 54) en THF (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y después durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con ácido acético (0,30 ml). Seguidamente se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución saturada de NaHCO₃ y solución
20 hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo). En lugar del compuesto esperado (□□□□)-8-ciclopropilmetil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, se aisló (□□□□)-8-but-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona a modo de producto principal en forma de un sólido incoloro (34 mg, 32%). MS (m/e)=384,1 [MH⁺].

25 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5 α ,8 β)-8-but-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (11 mg, 10%) (ver el Ejemplo 65).

Ejemplo 65

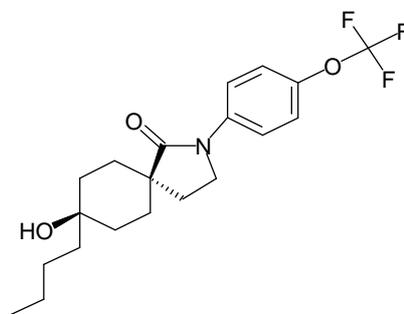
(5 α ,8 β)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se aisló el compuesto del título a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo 64, en la que se trató 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) con bromuro de ciclopropilmetil-magnesio. Se obtuvo (5 α ,8 β)--8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]

5 **Ejemplo 66**

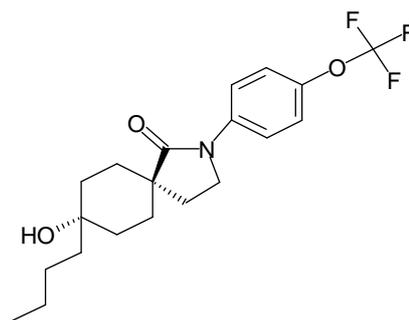
(5 α ,8 β)--8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) y cloruro de butil-magnesio (2 M en THF/tolueno). MS (m/e)=386,4 [MH⁺].

Ejemplo 67

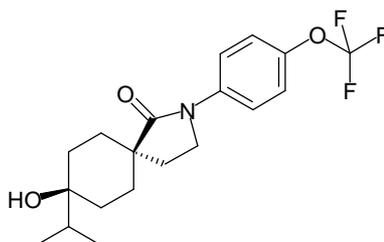
(5 α ,8 β)--8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título tal como se describe en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) mediante reacción con cloruro de butil-magnesio (2 M en THF/tolueno). MS (m/e)=386,4 [MH⁺].

Ejemplo 68

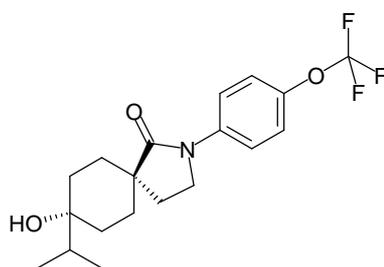
(5 α ,8 β)--8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) mediante reacción con bromuro de isopropil-magnesio (1 M en THF). MS (m/e)=372,2 [MH⁺].

5 **Ejemplo 69**

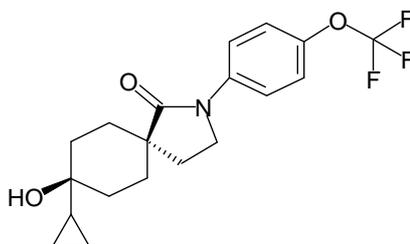
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado para el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) mediante reacción con bromuro de isopropil-magnesio (1 M en THF). MS (m/e)=372,2 [MH⁺].

Ejemplo 70

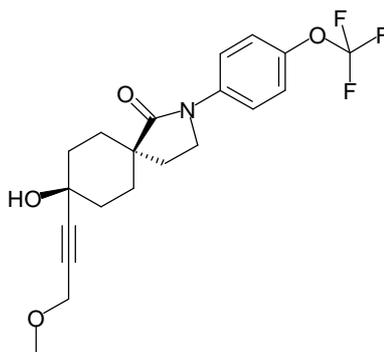
(5 α ,8 β)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) mediante reacción con bromuro de ciclopropil-magnesio (0,5 M en THF) con un rendimiento muy bajo. MS (m/e)=370,4 [MH⁺].

Ejemplo 71

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

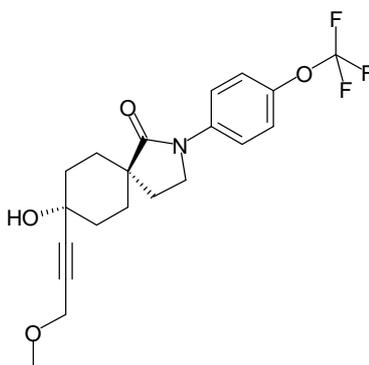


- Se disolvió éter metilpropargílico (0,041 ml) en éter dietílico (10 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 0,51 ml). Se continuó con la agitación a 0°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos una solución de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 54) en éter dietílico (7 ml). A continuación, se agitó la mezcla bajo reflujo durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo/agua y se acidificó con NH₄Cl saturado. Se extrajo dos veces la fase acuosa con éter dietílico y las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, diclorometano/acetonitrilo=95/5), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (29 mg, 12%). MS (m/e)=398,2 [MH⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5α,8β)-8-hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (32 mg, 13%) (ver el Ejemplo 72).

Ejemplo 72

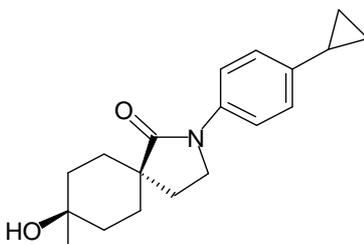
- 15 (5α,8β)--8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se aisló el compuesto del título a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo 71 (tratamiento de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) con 3-metoxi-prop-1-in-1-ilitio). Se obtuvo este material en forma de un sólido blanquecino (32 mg, 13%). MS (m/e)=398,2 [MH⁺].

- 20 **Ejemplo 73**

(5α,8β)--2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1 (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3) mediante tratamiento con 4-ciclopropil-anilina [nº de reg. CAS 3158-71-2]. MS (m/e)=286,4 [MH⁺].

5 Etapa 2: 2-(4-Ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

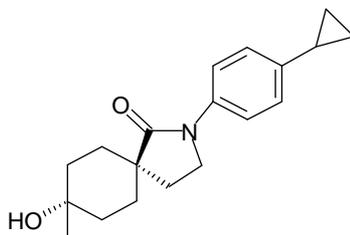
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 54 mediante oxidación de (5 α ,8 β)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 73, etapa 1). MS (m/e)=284,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 73, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=300,1 [MH⁺].

Ejemplo 74

(5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

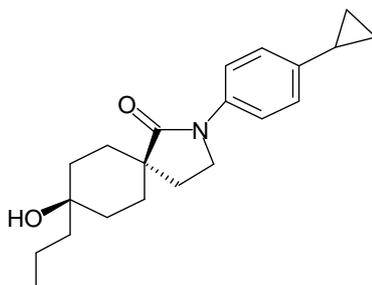


15

Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 73, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=300,1 [MH⁺].

Ejemplo 75

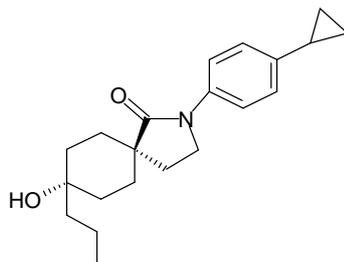
- 20 (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 73, etapa 2) y cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e)=328,2 [MH⁺].

25 **Ejemplo 76**

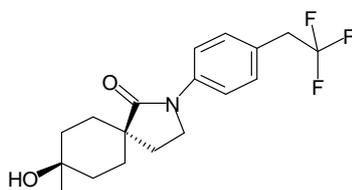
(5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 73, etapa 2) mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e)=328,2 [MH⁺].

5 **Ejemplo 77**

5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapas 1: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3) mediante tratamiento con 4-(2,2,2-trifluorometil)-anilina [nº de reg. CAS 131395-17-0]. MS (m/e)=328,3 [MH⁺].

Etapas 2: 2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

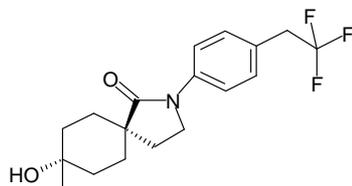
15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 1). MS (m/e)=326,2 [MH⁺].

Etapas 3: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=342,1 [MH⁺].

20 **Ejemplo 78**

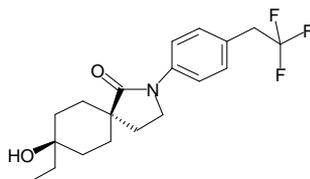
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=342,1 [MH⁺].

Ejemplo 79

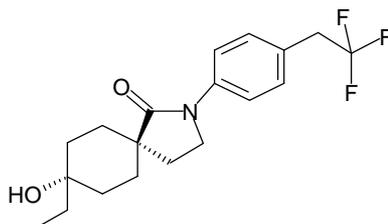
(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 77, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=356,4 [MH⁺].

5 **Ejemplo 80**

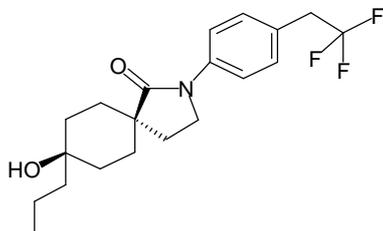
(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2) mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=356,4 [MH⁺].

Ejemplo 81

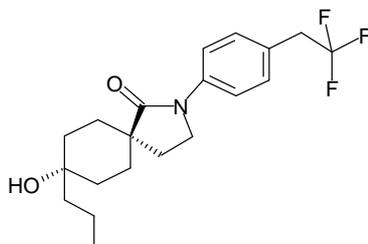
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2) mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e)=370,1 [MH⁺].

Ejemplo 82

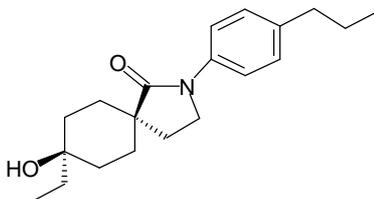
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 177, etapa 2) mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e)=370,1 [MH⁺].

Ejemplo 83

(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 2-(4-Propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

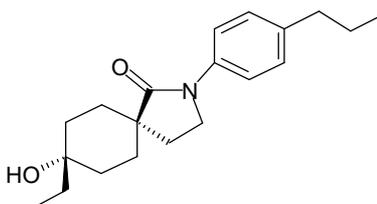
- 5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 54 mediante oxidación de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 37). MS (m/e)=286,2 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 83, etapa 1) mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e) = 298,5 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 84

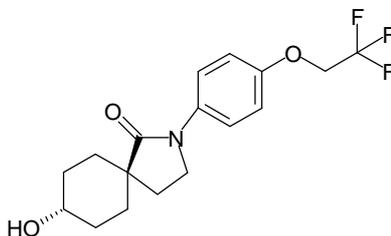
(5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Se preparó el compuesto del título tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 83, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e)=316,3 [MH⁺].

Ejemplo 85

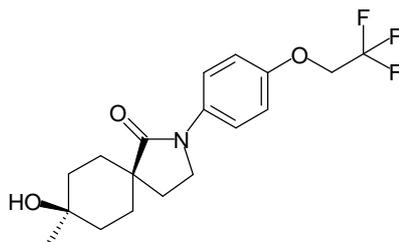
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3) mediante tratamiento con 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-anilina [nº de reg. CAS 57946-61-9]. MS (m/e)=344,4 [MH⁺].

Ejemplo 86

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 2-[4-(2,2,2-Trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

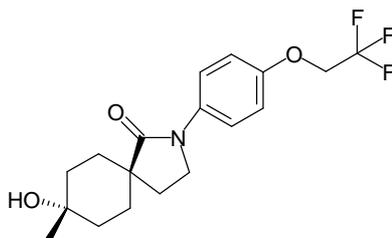
5 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 85). MS (m/e)=342,1 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1) mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e) = 340,2 [(M-H₂O)H⁺].

10 **Ejemplo 87**

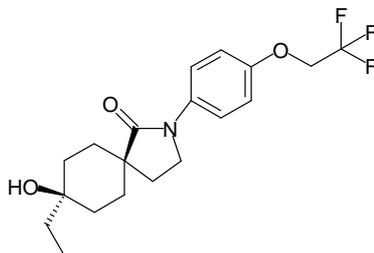
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e) = 358.3 [MH⁺].

Ejemplo 88

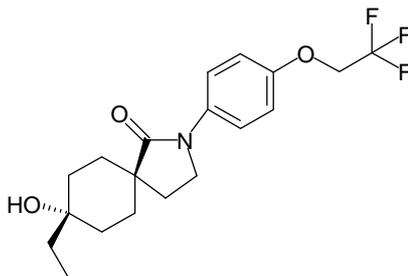
(5 α ,8 β)-8-Etil-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e) = 372,2 [MH⁺].

Ejemplo 89

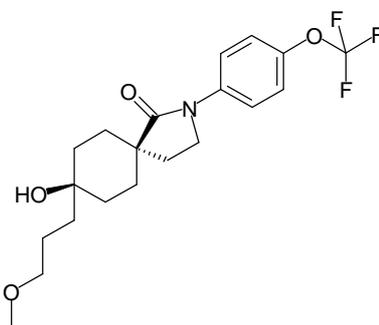
(5 α ,8 β)-8-Etil-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e) = 372,2 [MH⁺].

5 **Ejemplo 90**

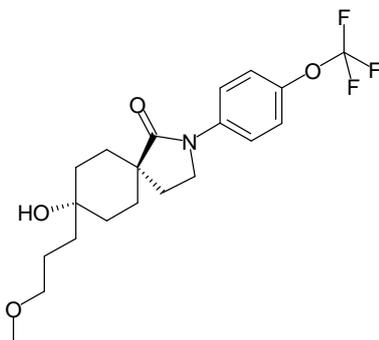
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se disolvió en etanol (5 ml) (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (29 mg, obtenida en el Ejemplo 71). Se añadió palado sobre carbono activado (10 mg, Pd al 10%) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicalita Speed Plus (Across Organics) y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 mg, 41%). MS (m/e)=402,4 [MH⁺].

15 **Ejemplo 91**

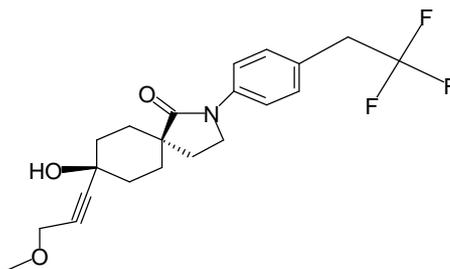
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 90, a partir de (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 72), mediante hidrogenación. MS (m/e)=402,4 [MH⁺].

20 **Ejemplo 92**

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

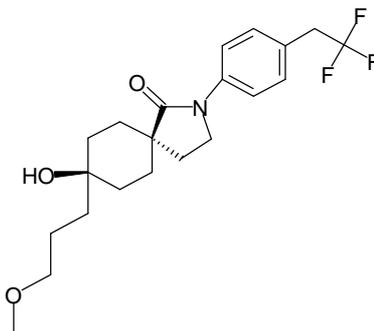


Se disolvió diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,42 ml) en THF (13 ml) y se enfrió a -78°C en un baño de acetona/CO₂. Se añadió gota a gota una solución de éter metilpropargílico (42 µl) en THF (3 ml) durante un periodo de 2 minutos a la mezcla fría. Se continuó la agitación durante 10 minutos a -78°C. A continuación, se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos a -78°C una solución de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-Etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2) en THF (4 ml). Se calentó la mezcla a -30°C y se continuó la agitación durante 45 minutos a esta temperatura. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con solución saturada de NH₄Cl. A continuación, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (67 mg, 22%). MS (m/e): 396,2 [MH⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-ínil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-Etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un sólido incoloro (53 mg, 18%). MS (m/e): 396,2 [MH⁺].

Ejemplo 93

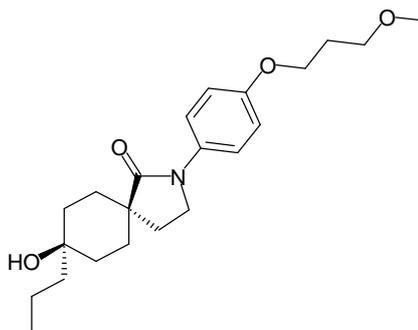
(5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 90, a partir de (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-ínil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 92), mediante hidrogenación. MS (m/e): 400,3 [MH⁺].

Ejemplo 94

(5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

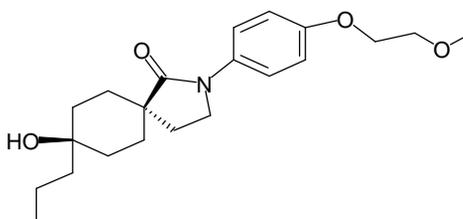
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanecarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3) mediante tratamiento con 4-(3-metoxi-propoxi)-fenilamina (Nº de reg. CAS 100131-95-1; ver, por ejemplo, Collins *et al.*; British Journal of Pharmacology y Chemotherapy 13:238-43, 1958). MS (m/e): 334,3 [MH⁺].

Etapa 2: 2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 94, etapa 1). MS (m/e): 332,2 [MH⁺].

10 Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 94, etapa 2), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 358,4 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 9515 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-onaEtapa 1: 8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

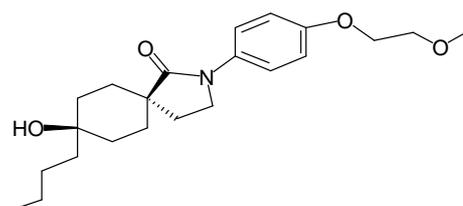
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanecarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3), mediante tratamiento con 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina (nº de reg. CAS 33311-29-4, disponible comercialmente). MS (m/e): 320,2 [MH⁺].

Etapa 2: 2-[4-(2-Metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 95, etapa 1). MS (m/e): 318,3 [MH⁺].

25 Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

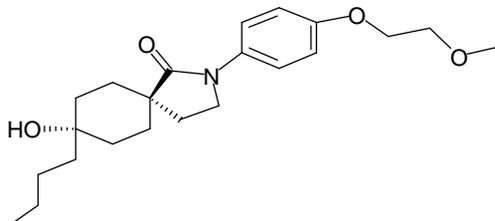
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 95, etapa 2), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 362,3 [MH⁺].

Ejemplo 9630 (5 α ,8 α)-8-Butil-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 95, etapa 2), mediante reacción con cloruro de Butilmagnesio (2 M en THF/tolueno). MS (m/e): 376,4 [MH⁺].

Ejemplo 97

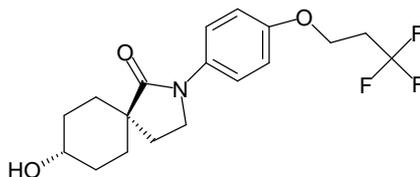
- 5 (5 α ,8 β)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 95, etapa 2), mediante reacción con cloruro de butilmagnesio (2 M en THF/tolueno). MS (m/e): 376,4 [MH⁺].

- 10 **Ejemplo 98**

- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-Nitro-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benceno

- 15 A una solución de 3,3,3-trifluoro-propán-1-ol (6,22 g) en acetonitrilo (200 ml) mantenido a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón se añadió 1-fluoro-4-nitro-benceno (10,1 g) y Cs₂CO₃ (28,7 g) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se dividió entre AcOEt y agua helada. Las capas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice; eluyente: AcOEt/heptano: gradiente de 3% a 5%), proporcionando 1-nitro-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benceno en forma de líquido amarillo pálido (3,5 g). MS (EI, m/e): 235,0 (M⁺).

Etapa 2: 4-(3,3,3-Trifluoro-propoxi)-fenilamina

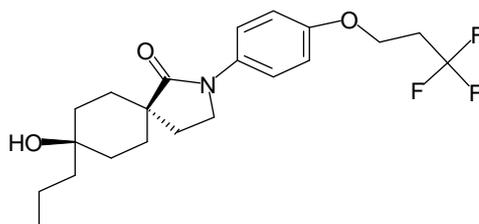
- 25 Se hidrogenó sobre Pd/C a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 12 horas 1-nitro-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benceno (1,4 g) en metanol (50 ml). Se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el solvente al vacío, proporcionando la 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina deseada (0,45 g) en forma de un sólido marrón pálido. MS (ESI, m/e): 206,1 (MH⁺).

Etapa 3: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3) mediante tratamiento con 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilamina. MS (m/e): 358,2 [MH⁺].

- 30 **Ejemplo 99**

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 2-[4-(3,3,3-Trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

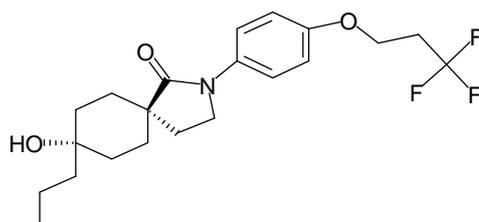
5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 98, etapa 3). MS (m/e): 356,1 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 99, etapa 1), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e): 400,3 [MH⁺].

10 **Ejemplo 100**

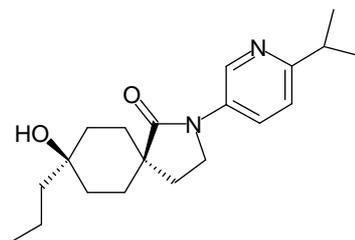
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 99, etapa 1), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 400,2 [MH⁺].

Ejemplo 101

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropil-piridín-3-il)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-Hidroxi-2-(6-isopropil-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4 from 4-Hidroxi-1-(2-metoxi-Etil)-ciclohexanocarboxílico acid Etil ester (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) mediante tratamiento con 6-isopropilpiridín-3-amine [Nº de reg. CAS 405103-02-8]. MS (m/e): 289.1 [MH⁺].

Etapa 2: 2-(6-Isopropil-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-(6-isopropil-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 101, etapa 1). MS (m/e): 287,1 [MH⁺].

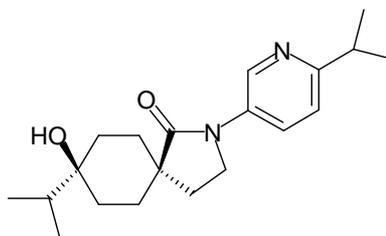
Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente cloruro ceroso (III) anhidro (310 mg) en tetrahidrofurano (8,0 ml). A continuación, se añadió 2-(6-isopropil-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 101, etapa 2) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico, 0,63 ml). Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción más cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico, 0,17 ml) y se continuó la agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y después se acidificó con solución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (48 mg, 21%). MS (m/e): 331,3 [MH⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5 α ,8 β)-8-hidroxi-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un aceite amarillo pálido (45 mg, 19%). MS (m/e): 331,3 [MH⁺].

Ejemplo 102

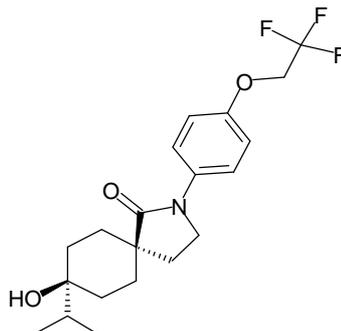
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 101, etapa 3, a partir de 2-(6-isopropil-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 101, etapa 2), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 331,2 [MH⁺].

Ejemplo 103

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25

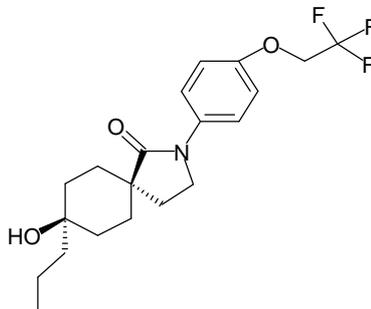
Se agitó cloruro ceroso (III) anhidro (260 mg, [nº de reg. CAS 7790-86-5]) durante 60 minutos a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (9 ml). A continuación, se añadió 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 90 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,53 ml) durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con solución saturada de NH₄Cl. A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (137 mg, 59%). MS (m/e): 368,2 [(M-H₂O)H⁺].

35

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5 α ,8 β)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (71 mg, 31%) (ver el Ejemplo 107).

Ejemplo 104

8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

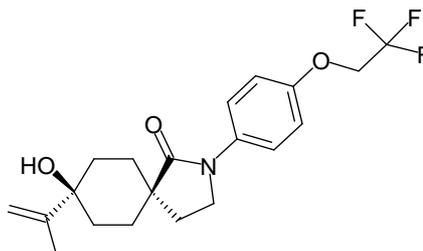


5

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 368,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 105

10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



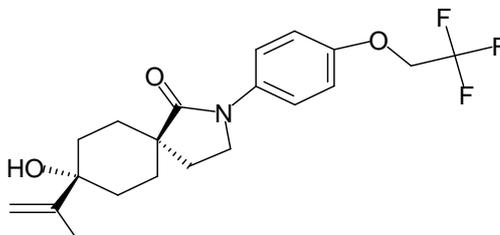
15

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 103, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1), con la modificación siguiente: se realizó la adición de bromuro de isopropenilmagnesio (0,5M en THF) a -78°C (baño de acetona/CO₂). MS (m/e): 366,2 [(M-H₂O)H⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5 α ,8 β)-8-hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 106).

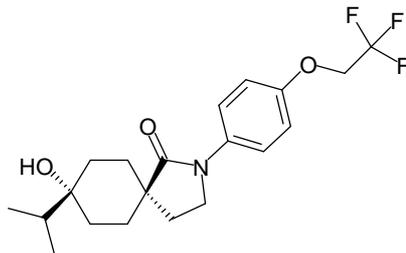
Ejemplo 106

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

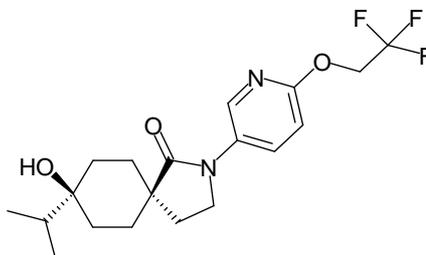


20

El compuesto del título se aisló a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo 105 (tratamiento de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1) con bromuro de isopropenilmagnesio). MS (m/e): 384,2 [MH⁺].

Ejemplo 107(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 El compuesto del título se aisló a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo (tratamiento de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1) con cloruro de isopropilmagnesio) en forma de un sólido incoloro (71 mg, 31%). MS (m/e): 386,2 [MH⁺].

Ejemplo 108(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona10 Etapa 1: 5-Nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina

- En un matraz de cuatro cuellos de 250 ml se combinó hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 4,16 g) con DMF (60 ml). Se enfrió la suspensión a 0°C y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (10,4 g, [nº de reg. CAS 75-89-8]) gota a gota durante un periodo de 20 minutos a la suspensión fría. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Después, se añadió una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (15 g, [nº de reg. CAS 4548-45-2]) en DMF (70 ml) gota a gota durante un periodo de 20 minutos a la mezcla de reacción fría. Se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20,52 g, 93%). MS (EI, m/e): 222,0 [M⁺].

Etapa 2: 6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina

- Se disolvió 5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (20,5g, obtenida en el Ejemplo 108, etapa 1) en metanol (160 ml). Se añadió paladio sobre carbono activado (1,96g, Pd al 10%) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante 72 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicalita Speed Plus (Acros Organics), se lavó con acetato de etilo y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido marrón (16,49 g, 91%). MS (m/e): 193,1 [MH⁺].

Etapa 3: 8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 30 Se añadió 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (5,11 g, obtenida en el Ejemplo 108, etapa 2) a una solución de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (5,10 g, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) en tolueno (160 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió cloruro de dimetil-aluminio (1 M en hexano, 66,4 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas y después a 95°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla inseparable de diastereómeros cis y

trans en forma de un aceite marrón (9,56 g, 100%). Se utilizó esta mezcla sin purificación adicional. MS (m/e): 345,1 [MH⁺].

Etapa 4: 2-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

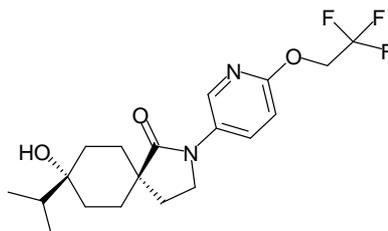
5 Se añadió DMSO (5,19 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos a una solución de 8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (9,53 g, obtenida en el Ejemplo 108, etapa 3) en diclorometano (100 ml) que se enfrió a -78°C en un baño de CO₂/acetona. Tras 5 minutos, se añadió cloruro de oxalilo (3,04 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y se continuó la agitación durante 30 minutos a -78°C. A continuación, se añadió trietilamina (17 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción, y tras 5 minutos, se dejó que la mezcla se calentase a 20°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 2 M de HCl (150 ml) a pH 3. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (6,19 g, 80%). MS (m/e): 343,2 [MH⁺].

15 **Etapa 5: (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4), mediante reacción con bromuro de isopropilmagnesio (1M en THF). MS (m/e): 369,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 109

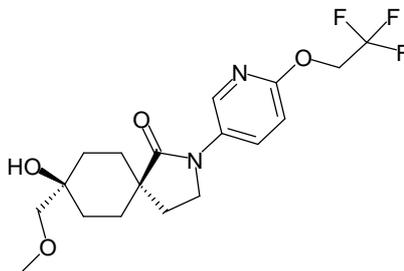
20 **(5α,8β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**



El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4), mediante reacción con bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF). MS (m/e): 387,3 [MH⁺].

25 **Ejemplo 110**

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3α,6α)-8-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

30 Se disolvieron 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4) y yoduro de trimetilsulfonio (249 mg) en DMSO (6,0 ml). Se añadió una solución de terc-butóxido de potasio (127 mg) en DMSO (6,0 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (200 mg, 76%). MS (m/e): 357,2 [MH⁺].

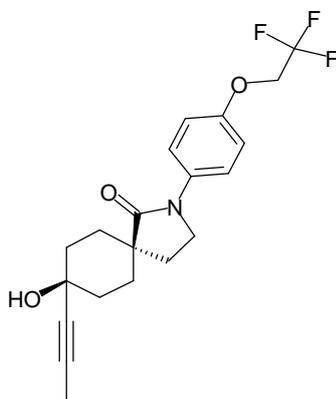
En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (3 α ,6 β)-8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona en forma de un sólido incoloro (28 mg, 11%). MS (m/e): 357,2 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 Se disolvió (3 α ,6 α)-8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (196 mg, obtenida en el Ejemplo 110, etapa 1) en THF (10 ml). A continuación, se añadió metilato sódico (5,4 M en metanol, 1,53 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. Se agitó la mezcla bajo reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (197 mg, 91%). MS (m/e): 389,3 [MH⁺].

Ejemplo 111

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-prop-1-ynil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15

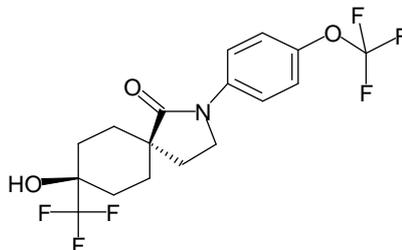
- Se enfrió un matraz de tres cuellos de 25 ml a -78°C (en un baño de acetona/CO₂) y se condensó propino (exceso) en el matraz. A continuación, se añadió THF frío (10 ml). A -78°C, se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,29 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos a la mezcla fría y se continuó la agitación durante 10 minutos. Se añadió una solución de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (100 mg, obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1) en THF (4 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. Se continuó la agitación a -70°C durante una hora adicional y después se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se acidificó con solución saturada de NH₄Cl. Se extrajo dos veces la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (30mg, 27%). MS (m/e): 364,1 [MH⁺].

20

25

Ejemplo 112

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



30

- Se añadió (trifluorometil)-trimetilsilano (2 M en THF, 0,67 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a una solución de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 54) en THF (26 ml) a 0°C. A continuación, se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (231 mg) a la mezcla fría y se continuó la agitación a 0°C durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las

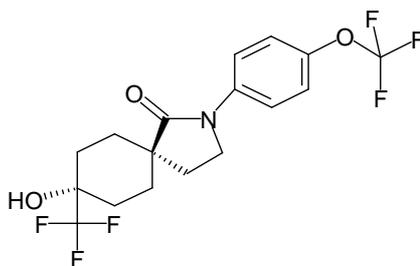
35

capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (92 mg, 38%). MS (m/e): 398,2 [MH^+].

- 5 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (31 mg, 13%) (ver el Ejemplo 113).

Ejemplo 113

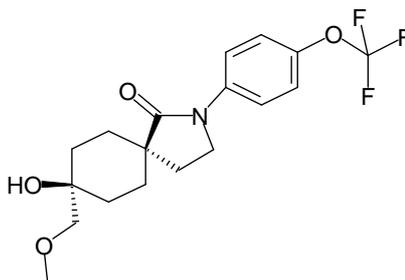
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 El compuesto del título se aisló a partir de la reacción proporcionada en el Ejemplo 112 (tratamiento de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54) con (trifluorometil)-trimetilsilano) en forma de un sólido incoloro (31 mg, 13%). MS (m/e): 398,2 [MH^+].

Ejemplo 114

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15

Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

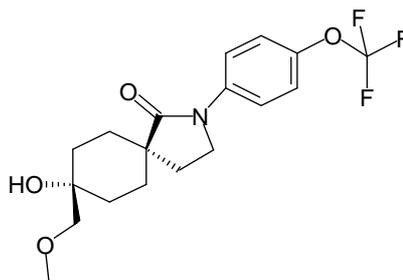
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1 from 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 54). MS (m/e): 342.1 [MH^+].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2 from (3 α ,6 α)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenido en el Ejemplo 114, etapa 1) mediante tratamiento con sodium metilate. MS (m/e): 374.2 [MH^+].

Ejemplo 115

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3 α ,6 β)-8-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

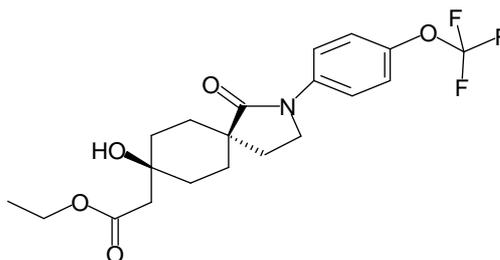
5 El compuesto del título puede obtenerse de la reacción indicada en el Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 54), en forma de un producto secundario. MS (m/e): 342,1 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 β)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 115, etapa 1). MS (m/e): 374,2 [MH⁺].

10 **Ejemplo 116**

Etil-éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético

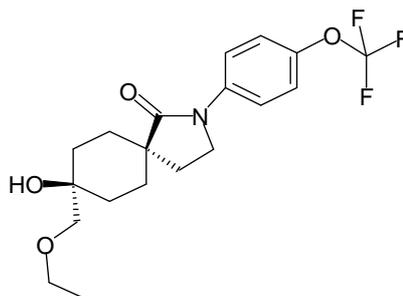


15 Se añadió bromoacetato de etilo (0,11 ml, [nº de reg. CAS 105-36-2]) gota a gota durante un periodo de 5 minutos a una solución de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rutenio (II) (44 mg) en THF (30 ml) a 0°C. A continuación, se añadió 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (300 mg, obtenida en el Ejemplo 54) a la mezcla fría y se continuó la agitación durante 10 minutos. Seguidamente, se añadió dietil-zinc (1 M en hexanos, 2,0 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C y después durante 5 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y se basificó con solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (106mg, 28%). MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

25 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló etil-éster de ácido [(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético en forma de un sólido incoloro (122 mg, 32%). MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 117

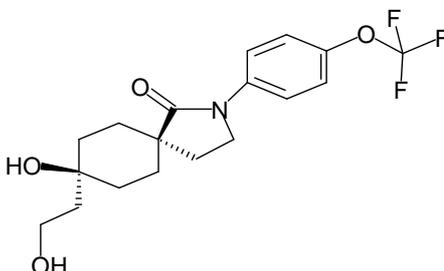
(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 114, etapa 1) mediante reacción con etilato sódico (3 M en etanol). MS (m/e): 388,3 [MH⁺].

5 **Ejemplo 118**

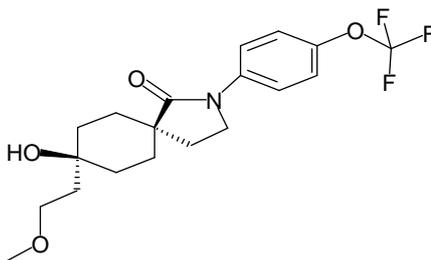
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-hidroxi-Etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se disolvió en THF (10 ml) etil-éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético (207mg, obtenido en el Ejemplo 116). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de litio (22 mg). Se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C y después durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (139mg, 75%). MS (m/e): 374,2 [MH⁺].

Ejemplo 119

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

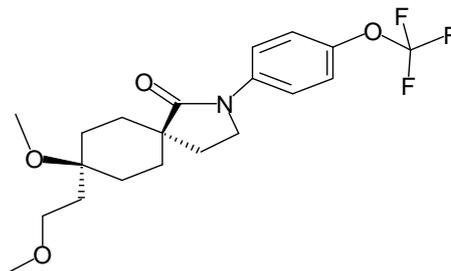


Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 32 mg) a una solución de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (100 mg, obtenida en el Ejemplo 118) en DMF (5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 45 minutos. A continuación, se añadió yodometano (18 μ l) gota a gota durante un periodo de 1 minuto y se continuó la agitación durante 90 minutos a 0°C. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (65 mg, 63%). MS (m/e): 388,2 [MH⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el "compuesto dimetilado" (5 α ,8 α)-8-metoxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (36 mg, 33%) (ver el Ejemplo 120).

Ejemplo 120

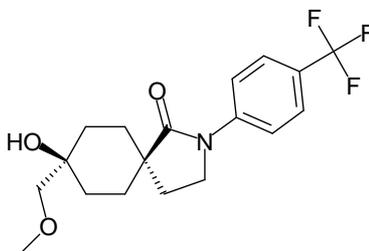
(5 α ,8 α)-8-Metoxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se aisló de la reacción proporcionada en el Ejemplo 119 (a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 118) mediante alquilación con yodometano) en forma de un sólido incoloro (36 mg, 33%). MS (m/e): 402,3 [MH⁺].

Ejemplo 121

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Etapa 1: etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 1, a partir de etil-ciclohexanone-4-carboxilato [nº de reg. CAS 17159-79-4]. MS (m/e): 215,3 [MH⁺].

Etapa 2: etil-éster de ácido 8-cianometil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico

- 15 Se añadió una solución de etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico (1,0 g, obtenido en el Ejemplo 121, etapa 1) en THF (8 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a -5°C (baño de hielo/metanol) a una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 4,67 ml) en THF (12 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -5°C y se añadió una solución de bromoacetonitrilo (0,65 ml, [nº de reg. CAS 590-17-0]) en THF (4 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 horas. La reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl (50 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido marrón (528 mg, 45%). MS (m/e): 254,2 [MH⁺].

Etapa 3: 1,4-Dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

- 30 Se disolvió etil-éster de ácido 8-cianometil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico (525 mg, obtenido en el Ejemplo 121, etapa 2) en metanol (10 ml) y ácido acético (5 ml). Se añadió óxido de platino (IV) (235 mg) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicalita Speed Plus (Across Organics) y se evaporó el solvente. El residuo se vertió en hielo/agua y se basificó con solución acuosa 2 M de NaOH. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (169mg, 39%). MS (m/e): 212,2 [MH⁺].

Etapa 4: 2-(4-Trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

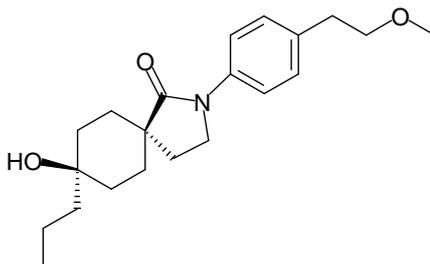
Se disolvió en DMF (5 ml) a temperatura ambiente 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (60 mg, obtenida en el Ejemplo 121, etapa 3). A continuación, se añadieron 4-yodobenzotrifluoruro (155 mg, [nº de reg. CAS 455-13-0]), N,N'-dimetiletilendiamina (sym) (50 mg), yoduro cuproso (81 mg) y K₃PO₄ (181 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 70°C durante 16 horas y bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se añadió HCl (2 M, 50 ml) a la mezcla. Se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51mg, 58%). MS (m/e): 312,3 [MH⁺].

Etapa 5: (3α,6α)-8-(4-Trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 121, etapa 4). MS (m/e): 326,2 [MH⁺].

Etapa 6: (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-(4-trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 121, etapa 5), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 358,2 [MH⁺].

Ejemplo 122(5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-onaEtapa 1: 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3), mediante tratamiento con 4-(2-metoxietil)-anilina [nº de reg. CAS 84803-56-5, disponible comercialmente]. MS (m/e): 304,3 [MH⁺].

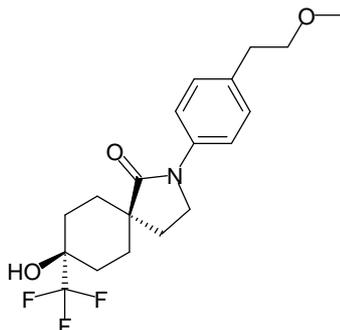
Etapa 2: 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 122, etapa 1). MS (m/e): 302,4 [MH⁺].

Etapa 3: (5α,8α)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 122, etapa 2), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e): 346,2 [MH⁺].

Ejemplo 123(5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3), mediante tratamiento con 4-(2-metoxietil)-anilina [nº de reg. CAS 84803-56-5]. MS (m/e): 304,3 [MH⁺].

Etapa 2: 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 123, etapa 1). MS (m/e): 302,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5α,8α)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

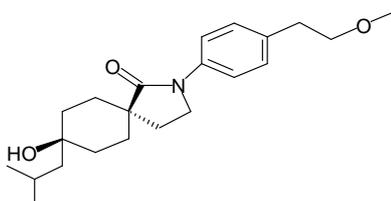
10 Se añadió (trifluorometil)-trimetilsilano (2 M en THF, 1,04 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos a una solución de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 123, etapa 2) en THF (12 ml) a 0°C. A continuación, se añadió trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (262 mg) a la mezcla fría. Se continuó la agitación a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo.

15 Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (140 mg, 45%). MS (m/e): 372,2 [MH⁺].

20 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5α,8β)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un sólido incoloro (147 mg, 48%). MS (m/e): 372,2 [MH⁺].

Ejemplo 124

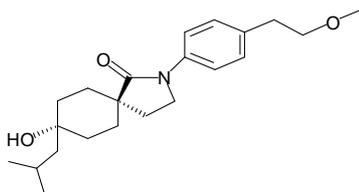
(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento bajo (9%), análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 123, etapa 2), mediante reacción con isocloruro de butilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 360,4 [MH⁺].

Ejemplo 125

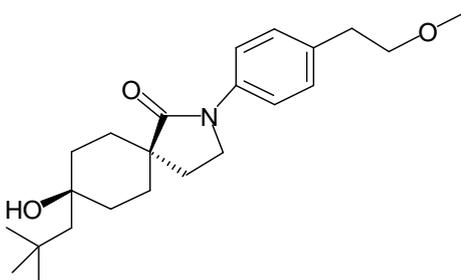
(5α,8β)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó con un rendimiento bajo (6%), tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 123, etapa 2), mediante reacción con isocloruro de butilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 360,4 [MH⁺].

5 **Ejemplo 126**

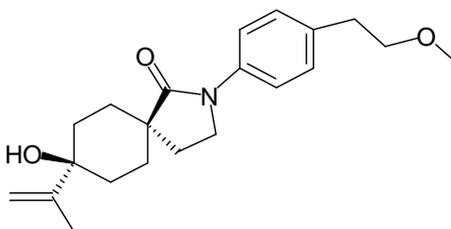
(5α,8α)-8-(2,2-Dimetil-propil)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento bajo (6%), análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 123, etapa 2) mediante reacción con cloruro de neopentilmagnesio (1M en éter dietílico). MS (m/e): 374,3 [MH⁺].

Ejemplo 127

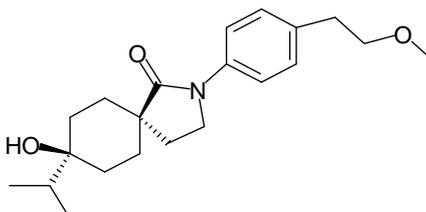
(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropenil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 123, etapa 2), mediante reacción con bromuro de isopropenilmagnesio (0,5M en THF). MS (m/e): 344,4 [MH⁺].

Ejemplo 128

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

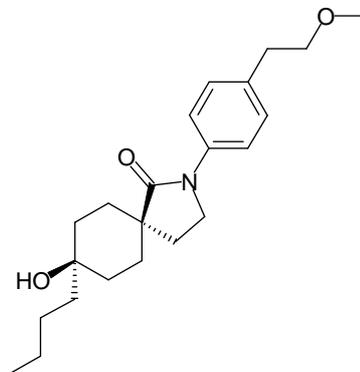


20 Se disolvió en etanol (18 ml) (5α,8α)-8-hidroxi-8-isopropenil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (100 mg, obtenida en el Ejemplo 127). Se añadió paladio sobre carbono activado (38 mg, Pd al 10%) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo hidrógeno

durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita Speed Plus (Across Organics) y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (18 mg, 18%). MS (m/e): 346,2 [MH⁺].

5 **Ejemplo 129**

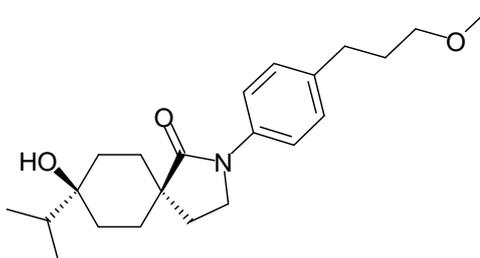
(5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 123, etapa 2), mediante reacción con n-cloruro de butilmagnesio (al 20% en peso en THF/tolueno). MS (m/e): 342,3 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 130

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(3-metoxipropil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapas 1: 3-(4-bromo-fenil)-propán-1-ol

15 A una suspensión de ácido 3-(4-bromofenil)-propiónico (3,0 g, [nº de reg. CAS 1643-30-7]) en éter dietílico (50 ml) se añadió hidruro de litio-aluminio (746 mg) en tres partes. A continuación, la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se añadió solución saturada de sulfato sódico (3 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. Se continuó la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se obtuvo un precipitado blanco. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (2,62 g, 93%), que se utilizó sin purificación adicional. MS (EI): 215,0 [M⁺].

Etapas 2: 1-bromo-4-(3-metoxi-propil)-benceno

25 Se disolvió en THF (35 ml) 3-(4-bromo-fenil)-propán-1-ol (2,60 g, obtenido en el Ejemplo 130, etapa 1). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 967 mg) en cuatro partes a la mezcla fría. Se continuó la agitación a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añadió yodometano (1,13 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (2,61 g, 94%). MS (EI): 229,0 [M⁺].

Etapas 3: 10-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

Se disolvió en DMF (18 ml) a temperatura ambiente 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (276 mg, obtenida en el Ejemplo 121, etapa 3). A continuación, se añadieron 1-bromo-4-(3-metoxi-propil)-benceno (599 mg, obtenido en el Ejemplo 130, etapa 2), N,N'-dimetiletildiamina (sym) (230 mg), yoduro cuproso (373 mg) y K_3PO_4 (832 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas.

5 La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (460 mg, 93%) y se utilizó sin purificación adicional. MS (m/e): 360,2. $[MH^+]$.

Etapa 4: 2-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

10 Se disolvió 10-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (460 mg, obtenida en el Ejemplo 130, etapa 3) en tetrahidrofurano (12 ml). A continuación, se añadió ácido hidroclicórico (2 M, 6,40 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano

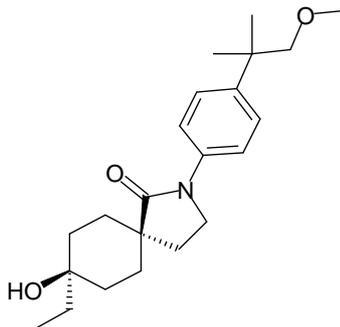
15 en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (128mg, 32%). MS (m/e): 316,2 $[MH^+]$.

Etapa 5: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-(4-(3-metoxipropil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(3-metoxi-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 130, etapa 4), mediante reacción con bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF). MS (m/e): 342,3 $[(M-H_2O)H^+]$.

Ejemplo 131

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25

Etapa 1: 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

30 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido trans-4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 1, etapa 3), mediante tratamiento con 4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenilamina [nº de reg. CAS 1021439-70-2; para la síntesis ver Tegley *et al.*, PCT Int. Appl. 2005, patente WO nº 2005021532, o Bonnet *et al.*, PCT Int. Appl. 2008, documento WO nº 2008117175 A2]. MS (m/e): 332,4 $[MH^+]$.

Etapa 2: 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

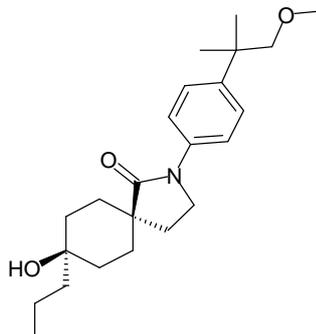
35 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 131, etapa 1). MS (m/e): 330,2 $[MH^+]$.

Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 131, etapa 2), mediante reacción con bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico). MS (m/e): 342,3 $[(M-H_2O)H^+]$.

Ejemplo 132

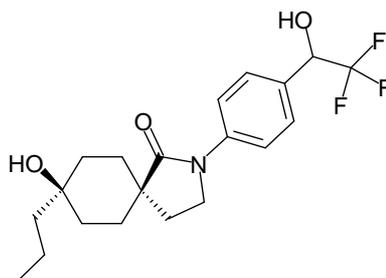
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 131, etapa 2), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico). MS (m/e): 356,4 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 133

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-Hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Etapa 1: etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 1, a partir de etil-ciclohexanona-4-carboxilato [nº de reg. CAS 17159-79-4]. MS (m/e): 215,3 [MH⁺].

Etapa 2: etil-éster de ácido 8-cianometil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico

- 15 Se añadió una solución de etil-éster de ácido 1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico (1,0 g, obtenido en el Ejemplo 133, etapa 1) en THF (8 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 4,67 ml) en THF (12 ml) mantenida a -5°C (baño de hielo/metanol). Se continuó la agitación durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -5°C y se añadió una solución de bromoacetronitrilo (0,65 ml, [nº de reg. CAS 590-17-0]) en THF (4 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Seguidamente, se continuó la agitación durante 20 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl (50 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido marrón (528 mg, 45%). MS (m/e): 254,2 [MH⁺].

Etapa 3: 1,4-Dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

- 30 Se disolvió etil-éster de ácido 8-cianometil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decán-8-carboxílico (525 mg, obtenido en el Ejemplo 133, etapa 2) en metanol (10 ml) y ácido acético (5 ml). Se añadió óxido de platino (IV) (235 mg) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró sobre dicalita Spped Plus (Across Organics) y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se vertió en hielo/agua y se basificó con solución acuosa 2 M de NaOH. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el

residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (169mg, 39%). MS (m/e): 212,2 [MH⁺].

Etapa 4: 10-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

5 Se disolvió en DMF (22 ml) a temperatura ambiente 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (352 mg, obtenida en el Ejemplo 133, etapa 3). A continuación, se añadieron 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol (755 mg, [nº de reg. CAS 857521-44-9; para la síntesis ver Beyer *et al.*, solicitud internacional PCT nº WO 20055061497 A1, 2005], N,N'-dimetiletilendiamina (sym) (294 mg), yoduro cuproso (476 mg) y K₃PO₄ (1,06 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 80°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se añadió más 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol (252 mg). La mezcla se calentó nuevamente a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (415mg, 62%). MS (m/e): 386,4 [MH⁺].

15 **Etapa 5: 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona**

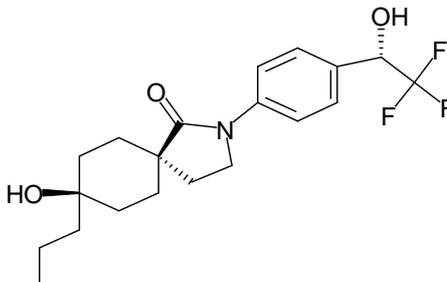
20 Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) 10-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (402 mg, obtenida en el Ejemplo 133, etapa 4). A continuación, se añadió ácido hidroclicórico (2 M, 5,22 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (265 mg, 73%). MS (m/e): 342,1 [MH⁺].

Etapa 6: (5α,8α)-8-hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 133, etapa 5), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e): 368,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 133a

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



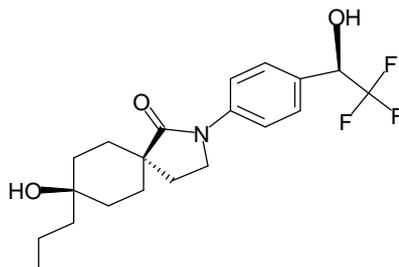
30

Se separó la mezcla racémica (5α,8α)-8-hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (57 mg, obtenida en el Ejemplo 133, etapa 6) mediante HPLC preparativa quirral (Chiralpack AD, etanol al 40% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (23 mg, 40%).

35 Alternativamente, dicho compuesto puede prepararse siguiendo la secuencia indicada de manera general en el Ejemplo 133, etapas 1 a 6, en el que se utiliza el enantioméricamente puro 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol apropiado (para la síntesis ver J. Org. Chem. 74:1605-1610, 2009) en la etapa 4. MS (m/e): 386,2 [MH⁺].

Ejemplo 133b

40 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

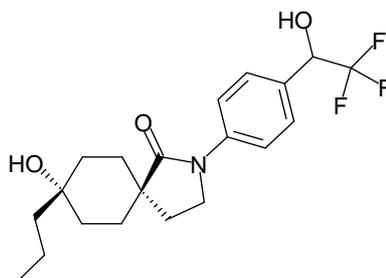


5 Se separó la mezcla racémica (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (57 mg, obtenida en el Ejemplo 133, etapa 6) mediante HPLC preparativa quiral (Chiralpack AD, etanol al 40% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (22mg, 35%).

Alternativamente, dicho compuesto puede prepararse siguiendo la secuencia indicada de manera general en el Ejemplo 133, etapas 1 a 6, en el que se utiliza el enantioméricamente puro 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol apropiado (para la síntesis ver J. Org. Chem. 74:1605-1610, 2009) en la etapa 4. MS (m/e): 386,2 [MH⁺].

10 **Ejemplo 134**

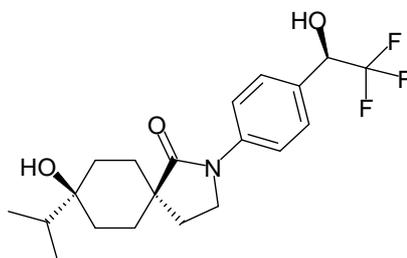
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-Hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



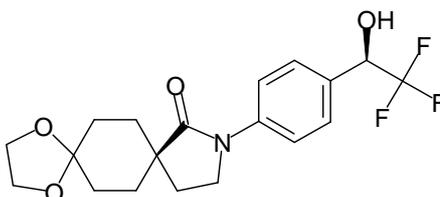
15 El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 133, etapa 5), mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico). MS (m/e): 386,4 [MH⁺].

Ejemplo 135

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



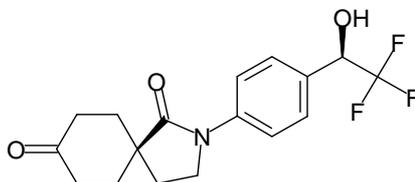
Etapa 1: 10-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona



20

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 4, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (5,01 g) (indicado en el Ejemplo 133, etapa 3) y (1R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (9,07 g) (síntesis descrita en J. Org. Chem. 74:1605–1610, 2009) en forma de un sólido blanco (4,9 g). MS (m/e): 386,1[MH⁺].

5 Etapa 2: 2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (4,09 g) mediante tratamiento con HCl 2 M (64 ml) en THF (127 ml) en forma de un sólido blanco (4,06 g). MS (m/e): 342,130[MH⁺].

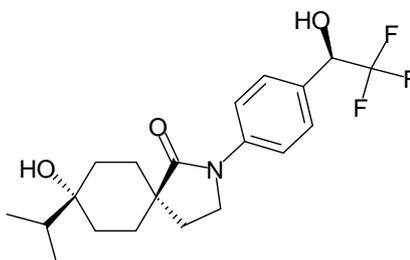
10 Etapa 3: (5α,8α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 103, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 368,2 [(M-H₂O)H⁺].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto trans (5α,8β)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 136).

Ejemplo 136

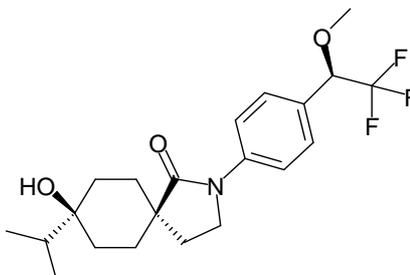
(5α,8β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se aisló a partir de la reacción final que proporciona el Ejemplo 135 (tratamiento de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 135, etapa 2) con cloruro de isopropilmagnesio). MS (m/e): 386,2 [MH⁺].

Ejemplo 137

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

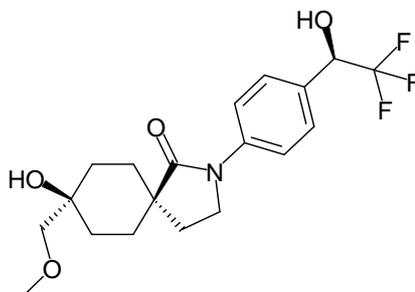


25 Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 7 mg) a una solución de (5α,8α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (45 mg, obtenida en el Ejemplo 135) en DMF (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yodometano (8,0 μl) gota a gota durante un periodo de 1 minuto y se continuó la agitación durante 1 hora. La

mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (38 mg, 82%). MS (m/e): 382,2 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 138

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

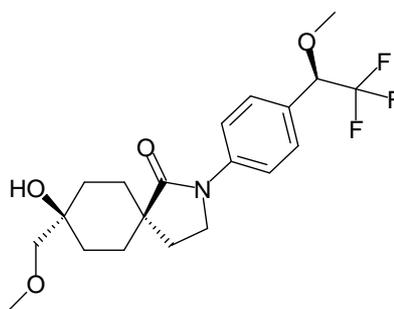
10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 135, etapa 2). MS (m/e): 338,4 $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})\text{H}^+]$.

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenido en el Ejemplo 138, etapa 1)

Ejemplo 139 mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 388,3 $[\text{MH}^+]$.

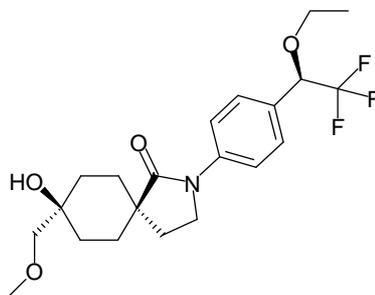
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 137 a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 138, etapa 2) mediante alquilación con yodometano $[\text{N}^\circ$ de reg. CAS 74-88-4]. MS (m/e): 402,4 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 140

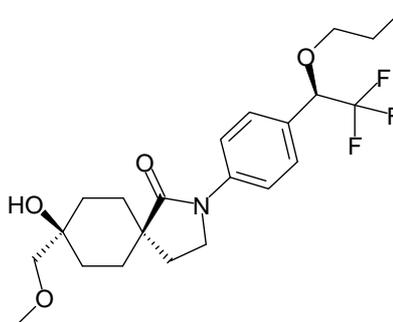
(5 α ,8 α)-2-(4-((R)-1-Etoxi-2,2,2-trifluoroetil)fenil)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 137, a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 138, etapa 2) mediante alquilación con 1-yodoetano [n $^{\circ}$ de reg. CAS 75-03-6]. MS (m/e): 416,4 [MH $^{+}$].

5 **Ejemplo 141**

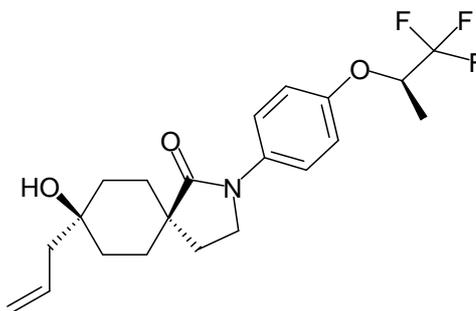
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-propoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 137, a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 138, etapa 2) mediante alquilación con 1-yodopropano [n $^{\circ}$ de reg. CAS 107-08-4]. MS (m/e): 430,4 [MH $^{+}$].

Ejemplo 142

(5 α ,8 α)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15

Etapa 1: 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina

20 Se añadió hidruro sódico (55%, 3,22 g) a DMF (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. A continuación, se añadió (R)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (8,5 g) [CAS n $^{\circ}$ 17628-73-8] durante un periodo de 1 hora y se continuó la agitación durante 30 minutos a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno [CAS n $^{\circ}$ 350-46-9] (10 g) en DMF (15 ml) durante un periodo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura interna entre 5 $^{\circ}$ C y 15 $^{\circ}$ C. Tras la adición, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se acidificó y se dividió entre acetato de etilo

y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo en metanol (150 ml) y se añadió Pd sobre carbono (Pd al 10%, 1 g). A continuación, se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina cruda en forma de un líquido oscuro (14,5 g). MS (m/e): 206,1 (MH^+).

Etapa 2: 8-Hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*)

Se añadió 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina (7,57 g) a una solución de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (5,0 g, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) en tolueno (150 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió cloruro de dimetil-aluminio (1 M en hexano, 65,1 ml) gota a gota durante un periodo de 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas y después se mantuvo a 95°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla inseparable de diastereómeros *cis* y *trans* en forma de un sólido marrón pálido (5,79 g). Se utilizó esta mezcla sin purificación adicional. MS (m/e): 358,3 [MH^+].

Etapa 3: 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

A una solución de 8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (5,79 g) y radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidín-1-oxilo (TEMPO) (506 mg) en CH_2Cl_2 (85 ml) se añadió una solución de bromuro de potasio (482 mg) en agua (16 ml). A continuación, se añadió hipoclorito sódico (al 13%, 42,5 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos, seguido de bicarbonato sódico (NaHCO_3) (4,08 g). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. TLC mostró un resto de material de partida. Se añadió más TEMPO (125 mg) y solución de hipoclorito sódico (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el solvente. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (5,47 g). MS (m/e): 356,1 (MH^+).

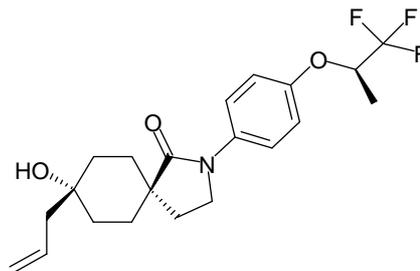
Etapa 4: (5 α ,8 α)-8-alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se enfrió cloruro ceroso (III) anhidro (166 mg) en THF (7,0 ml) a 0°C en un baño de hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadió una solución de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (150 mg) en THF (3,0 ml) durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción fría y se continuó la agitación durante 35 minutos. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C en un baño de acetona/ CO_2 y se añadió bromuro de alil-magnesio (1,0 M en éter dietílico, 0,68 ml) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. Se continuó la agitación a -78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución saturada de NH_4Cl . A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano en acetonitrilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (66 mg, 39%). MS (m/e): 380,3 [($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) H^+].

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto *trans* (5 α ,8 β)-8-alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 143).

Ejemplo 143

(5 α ,8 β)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



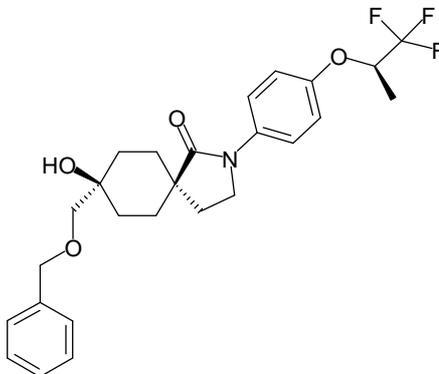
45

El compuesto del título se aisló a partir de la etapa final de reacción que proporciona el Ejemplo 142 (tratamiento de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el

Ejemplo 142, etapa 3) con bromuro de alil-magnesio) en forma de un sólido marrón pálido (66 mg, 32%). MS (m/e): 398,2 [MH⁺].

Ejemplo 144

(5 α ,8 α)-8-(Benciloximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5

Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

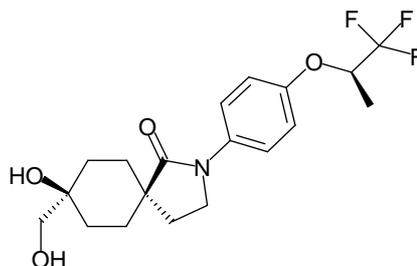
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 142, etapa 3). MS (m/e): 370,2 [MH⁺].

10 Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-(benciloximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 144, etapa 1), mediante reacción con fenil-metanolato sódico (1,0M en alcohol bencilico). MS (m/e): 478,3 [MH⁺].

15 **Ejemplo 145**

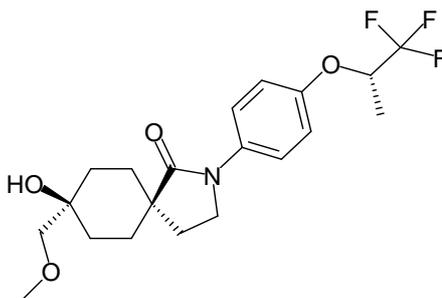
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(hidroximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 5, a partir de (5 α ,8 α)-8-(Benciloximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 144, etapa 2) mediante hidrogenación. MS (m/e): 388,3 [MH⁺].

Ejemplo 146

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina

Se preparó este material análogamente al Ejemplo 142, etapa 1, a partir de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol [CAS nº 17628-73-8] y 1-fluoro-4-nitro-benceno [CAS nº 350-46-9]. MS (m/e): 206,1 (MH⁺).

5 **Etapa 2: 8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*)**

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 142, etapa 2, y se utilizó en forma cruda, sin análisis adicional en la etapa de reacción posterior.

Etapa 3: 2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

- 10 A una solución de 8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (5,79 g) y radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidín-1-oxilo (TEMPO) (506 mg) en CH₂Cl₂ (85 ml) se añadió una solución de bromuro de potasio (482 mg) en agua (16 ml). A continuación, se añadió hipoclorito sódico (13%, 42,5 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos, seguido de bicarbonato sódico (NaHCO₃) (4,08 g). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. TLC mostró un resto de material de partida. Se añadió más TEMPO (125 mg) y solución de hipoclorito sódico (10 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en hielo/agua y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂.
 15 Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el material crudo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido.
 20 (5,47 g). MS (m/e): 356,1 (MH⁺).

Etapa 4: (3α,6α)-8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

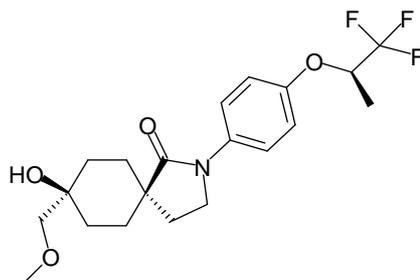
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona. MS (m/e): 352,3 [(M-H₂O)H⁺].

25 **Etapa 5: (5α,8α)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 146, etapa 4), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 402,3 [MH⁺].

Ejemplo 147

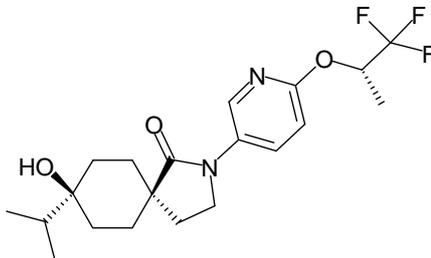
- 30 **(5α,8α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 144, etapa 1), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 402,4 [MH⁺].

Ejemplo 148

- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 5-nitro-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina

- 10 En un matraz de 4 cuellos, se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (71,9 g) y (S)-1,1,1-trifluoropropán-2-ol (54,3 g) disponibles comercialmente en DMF (610 ml) y se añadió hidruro sódico (20 g, 55%) a una temperatura de entre 16°C y 18°C (enfriamiento con hielo). Tras la adición, se dejó la mezcla bajo agitación durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo y se dejó que se hidrolizase. La suspensión se calentó a la temperatura ambiente durante un periodo de 12 horas y se filtró el sólido y se lavó con agua adicional y después con una cantidad reducida de hexanos (50 ml). Se secó adicionalmente el sólido marrón al vacío, proporcionando el compuesto del título. (81,9 g). ¹H-RMN (\square , CDCl₃): 9,06 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,87 (m, 1H); 1,54 (m, 3H).

Etapa 2: 6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina

- 20 Se añadieron 5-nitro-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (81,9 g) y paladio sobre carbono (Pd al 10%, 0,0065 mol-eq) a MeOH y la mezcla se hidrogenó hasta cesar la incorporación de hidrógeno. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite oscuro. MS (m/e): 207,0 (MH⁺).

Etapa 3: 8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Se obtuvo este material análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de 6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina (23,3 g) y etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (20 g, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) en forma de un aceite marrón (39,3 g). MS (m/e): 359,3 (MH⁺).

- 25 Etapa 4: 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

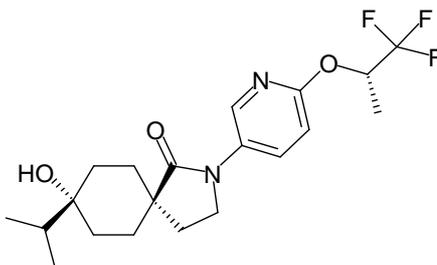
Se obtuvo este material análogamente al Ejemplo 108, etapa 4, a partir de 8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (39,3 g) mediante oxidación de Swern en forma de un sólido blanquecino (27,4 g). MS (m/e): 357,2 (MH⁺).

- 30 Etapa 5: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 383,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 149

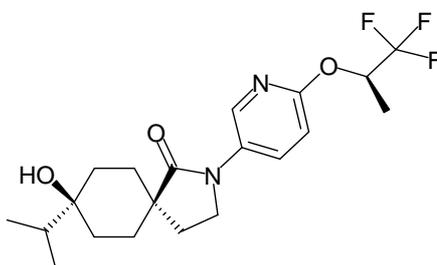
- 35 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 148, etapa 4), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 401,3 [MH⁺].

5 **Ejemplo 150**

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina

10 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 148, etapas 1 y 2, a partir de 2-cloro-5-nitropiridina y (R)-1,1,1-trifluoropropán-2-ol en forma de un aceite oscuro. Rf: 0,43 (éter/heptano 2:1).

Etapa 2: 8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de 6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina y etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) y se utilizó crudo, sin análisis posterior.

15 Etapa 3: 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

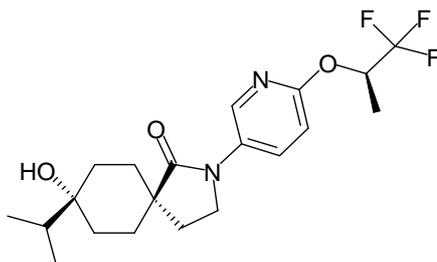
Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 108, etapa 4, a partir de 8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (39,3 g), mediante oxidación de Swern en forma de un sólido blanquecino (27,4 g). MS (m/e): 357,1 (MH⁺).

20 Etapa 4: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 383,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 151

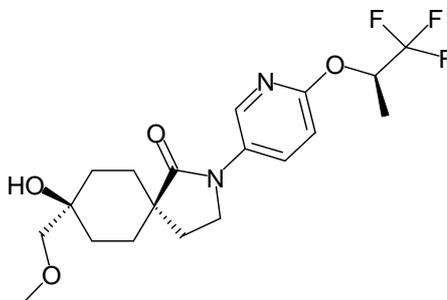
25 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha indicado en el Ejemplo 56, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 150, etapa 3), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 401,3 [MH⁺].

Ejemplo 152

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3α,6α)-8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

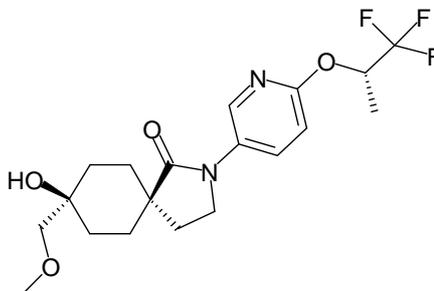
- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 150, etapa 3). MS (m/e): 371,1 [MH⁺].

Etapa 2: (5α,8α)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]-decán-1-ona

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 152, etapa 1), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 403,4 [MH⁺].

Ejemplo 153

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20

Etapa 1: (3α,6α)-8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

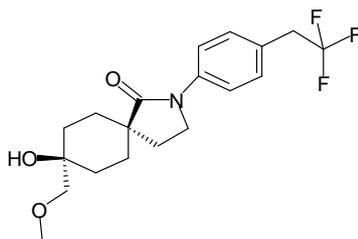
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 148, etapa 4). MS (m/e): 371,1 [MH⁺].

5 Etapa 2: (5α,8α)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]-decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 153, etapa 1), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 403,4 [MH⁺].

Ejemplo 154

10 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3α,6α)-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

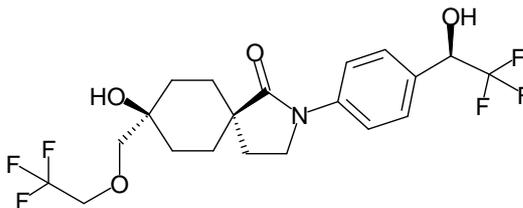
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 77, etapa 2). MS (m/e): 340,1 [MH⁺].

15 Etapa 2: (5α,8α)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 154, etapa 1), mediante tratamiento con metilato sódico. MS (m/e): 372,2 [MH⁺].

Ejemplo 155

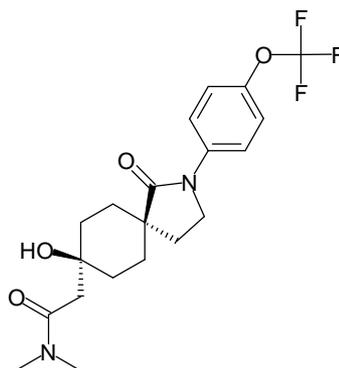
20 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Se añadió DMF (5 ml) a hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 49,5 mg). La suspensión se enfrió a 0°C y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (0,082 ml) gota a gota durante un periodo de 2 minutos a la mezcla fría. Se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C. A continuación, se añadió (3α,6α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (80 mg, obtenido en el Ejemplo 138, etapa 1) a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 10 minutos a 0°C y después se calentó la reacción a 70°C durante 20 horas. Se vertió la mezcla en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (34 mg, 33%). MS (m/e): 456,3 [MH⁺].

Ejemplo 156

2-[(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetil-acetamida



Etapa 1: ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético

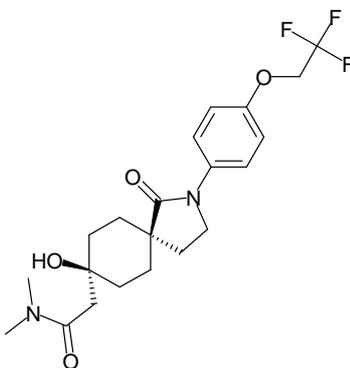
5 Se añadió hidróxido de litio (15 mg) a una solución de etil-éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético (130 mg, obtenido en el Ejemplo 116) en metanol (13 ml) y se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl a pH 1. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (90 mg, 74%). MS (m/e): 388,2 [MH⁺].

Etapa 2: 2-[(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetil-acetamida

15 Se disolvió en THF (6 ml) ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético (80 mg, obtenido en el Ejemplo 156, etapa 1). A continuación, se añadieron diisopropiletilamina (0,14 ml), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropoxi)-3-etilcarbodiimida (79 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (56 mg) e hidrocloreto de dimetilamina (35 mg) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl. A continuación, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas con solución acuosa 1 M de NaOH y con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (46 mg, 54%). MS (m/e): 415,2 [MH⁺].

Ejemplo 157

2-[(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il]-N,N-dimetilacetamida



25

Etapa 1: etil-éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 116, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 86, etapa 1). MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Etapa 2: ácido {(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-acético

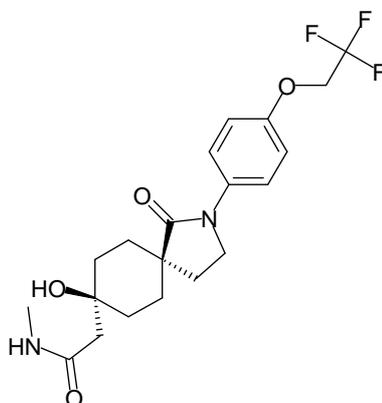
Se añadió hidróxido de litio (35 mg) a una solución de etil-éster de ácido {(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-acético (300 mg, obtenido en el Ejemplo 157, etapa 1 [o el "metil-éster" correspondiente]) en THF (5 ml) y agua (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl a pH 1. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (274 mg, 94%). MS (m/e): 402,3 [MH⁺].

10 Etapa 3: 2-((5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 156, etapa 2, a partir de ácido {(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-acético (obtenido en el Ejemplo 157, etapa 2), mediante acomplamiento con dimetilamina. MS (m/e): 429,3 [MH⁺].

15 Ejemplo 158

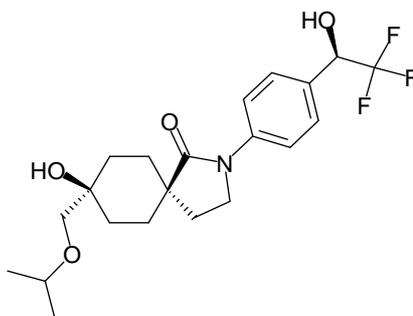
2-((5 α ,8 α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N-metilacetamida



Se disolvió en THF (9 ml) ácido {(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-acético (135 mg, obtenido en el Ejemplo 157, etapa 2). A continuación, se añadieron diisopropilamina (0,23 ml), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropoxi)3-etilcarbodiimida (129 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (92 mg) e hidrocloreto de metilamina (57 mg) a la mezcla de reacción y se agitaron las reacciones durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo/agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl. A continuación, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa 1 M de NaOH y con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en metanol), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (72 mg, 52%). MS (m/e): 415,3 [MH⁺].

Ejemplo 159

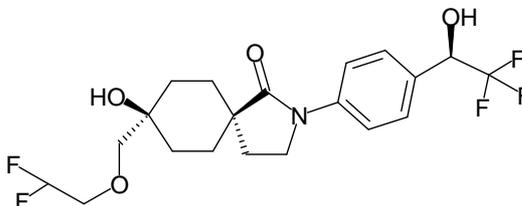
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 138, etapa 1), mediante reacción con isopropóxido sódico [nº de reg. CAS 683-60-3]. MS (m/e): 416,4 [MH⁺].

Ejemplo 160

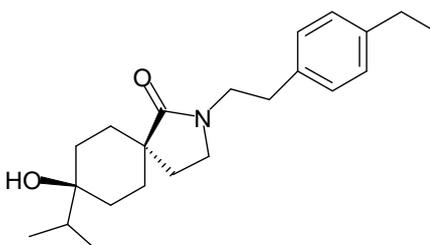
- 5 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 155, a partir de (3 α ,6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (obtenida en el Ejemplo 138, etapa 1), mediante reacción con 2,2-difluoroetóxido sódico. MS (m/e): 438,3 [MH⁺].

Ejemplo 161

(5 α ,8 α)-2-(4-Etilfenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 2-(4-etilfenil)-etilamine [nº de reg. CAS 64353-29-3]. MS (m/e): 302,3 [MH⁺].

Etapa 2: 2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

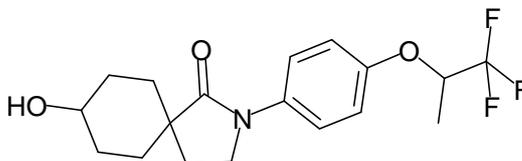
- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenido en el Ejemplo 161, etapa 1). MS (m/e): 300,3 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-Etilfenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó con un rendimiento bajo (6%) análogamente al Ejemplo 103, a partir de 2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 161, etapa 2), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF). MS (m/e): 344,2 [MH⁺].

Ejemplo 162

8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benceno

Se calentó bajo reflujo durante 10 horas una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno (4,24 g, nº de reg. CAS 350-46-9), 1,1,1-trifluoro-propán-2-ol (4,56 g, nº de reg. CAS 374-01-6) y carbonato de cesio (13,04 g) en CH₃CN (50 ml). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl conc. y después se distribuyó entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y se evaporó, proporcionando el compuesto del título (6,74 g), que se utilizó sin purificación adicional. Rf: 0,38 (gel de sílice, éter/heptano 1:4)

Etapa 2: 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina

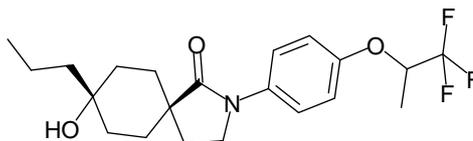
Se disolvió en MeOH (70 ml) 1-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benceno (6,74 g). Se añadió Pd sobre carbono (Pd al 10%, 500 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró la suspensión y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido marrón (5,8 g). Rf: 0,38 (gel de sílice, éter/heptano 1:1). MS (m/e): 206,1 (MH⁺).

Etapa 3: 8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-Etil)-ciclohexanocarboxílico (210 mg, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina (308 mg) en forma de una mezcla de diastereómeros cis y trans (230 mg). MS (m/e): 358,2 (MH⁺).

Ejemplo 163

(5α,8β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20

Etapa 1: 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

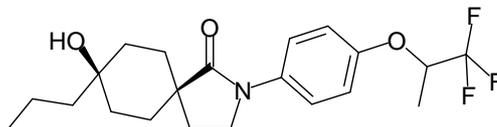
Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 108, etapa 4, mediante oxidación de Swern de 8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (230 mg, obtenida en el Ejemplo 162, etapa 3), en forma de un sólido incoloro (230 mg). Rf: 0,3 (gel de sílice, éter/heptano 1:1).

Etapa 2: (5α,8β)-8-hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (230 mg), mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio, en forma de un sólido incoloro (66mg): MS (m/e): 400,2 (NH⁺).

Ejemplo 164

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

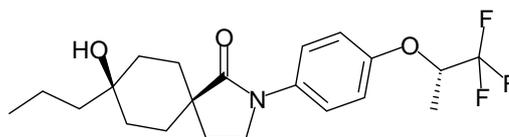


Este material se aisló de la reacción llevada a cabo en el Ejemplo 163, etapa 2, en forma de un sólido incoloro (77 mg). MS (m/e): 400,2 (NH⁺).

Ejemplo 164a

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

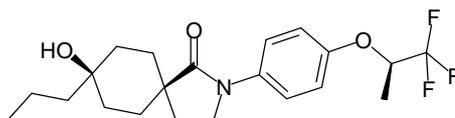
35



5 El compuesto del título (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 146, etapa 3), mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio. MS (m/e): 400,2 (MH⁺).

Ejemplo 164b

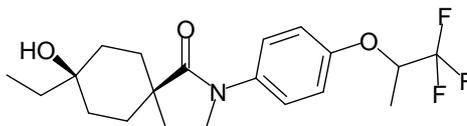
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 142, etapa 3), mediante tratamiento con cloruro de propilmagnesio. MS (m/e): 400,2 (MH⁺).

Ejemplo 165

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

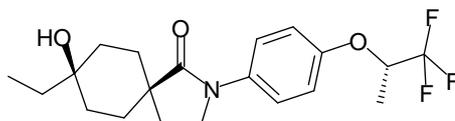


15

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 163, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio en forma de un sólido incoloro (57mg): MS (m/e): 386,2 (MH⁺).

Ejemplo 165a

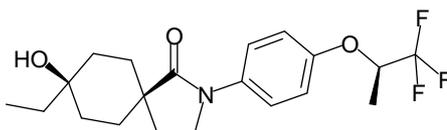
20 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 El compuesto del título (5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona puede obtenerse análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 146, etapa 3), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio. MS (m/e): 386,4 (MH⁺).

Ejemplo 165b

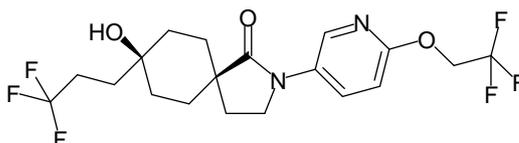
(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título (5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona puede obtenerse análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 142, etapa 3), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio. MS (m/e): 386,4 (MH⁺).

Ejemplo 166

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: solución de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)magnesio

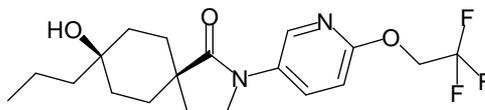
- 10 Se añadieron limaduras de magnesio (57 mg) a un matraz de 2 cuellos de fondo redondo. El matraz se calentó y se evacuó y después se purgó con argón. Se añadió THF seco (1 ml) y después se añadió 1/10 de una solución de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano en THF (total de 525 mg, 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano en 0,5 ml de THF). Se inició la reacción mediante calentamiento con una pistola de calentamiento. Tras el inicio, se añadió gota a gota el resto de la solución del haluro y se continuó el calentamiento durante una hora.
- 15 Se decantó la solución de Grignard de los sólidos residuales y se utilizó inmediatamente en la etapa de reacción siguiente.

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4) y solución recién preparada de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)magnesio. MS (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ejemplo 167

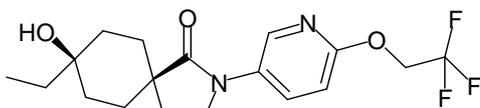
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4, y solución comercial de cloruro de n-propilmagnesio. MS (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ejemplo 168

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

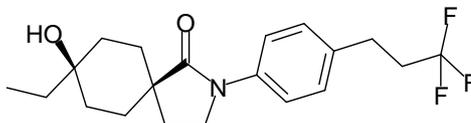


30

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4), y solución comercial de bromuro de etilmagnesio. MS (m/e): 373,1 (MH⁺).

Ejemplo 169

- 5 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 10 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 1, etapa 4, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (1,58 g, obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3) y 4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenilamina (1,71 g, accessible según procedimientos descritos de manera general en la literatura: Meazza G. *et al.*, Pestic. Sci. 35:137-144, 1992). Se utilizó 8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona sin caracterización adicional.

Etapa 2: 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

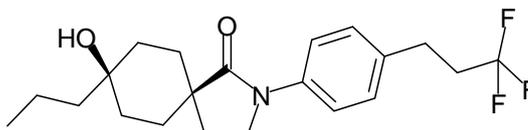
- 15 Se llevó a cabo la oxidación de crude 8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona cruda tal como se ha indicado en el Ejemplo 108, etapa 4, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,77 g en 2 etapas). Rf: 0,23 (gel de sílice, éter/diclorometano 1:19).

Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg) y solución comercial de bromuro de etilmagnesio (0,65 mL, 3 M en éter dietílico) en forma de un sólido incoloro (60 mg). MS (m/e): 370,2 (MH⁺).

Ejemplo 170

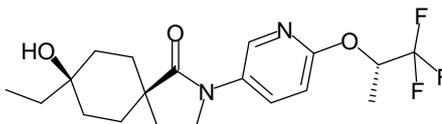
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 169, etapa 2) y solución comercial de cloruro de propilmagnesio (0,65 mL, 2 M en éter dietílico), en forma de un sólido incoloro (50 mg). MS (m/e): 384,3 (MH⁺).

Ejemplo 171

- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

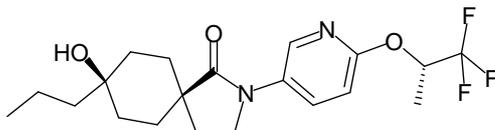


- 30

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 148, etapa 4), mediante tratamiento con solución de bromuro de etilmagnesio (1,4 ml, 3 M en éter dietílico) en forma de un sólido (87 mg). MS (m/e): 387,3 (MH⁺).

Ejemplo 172

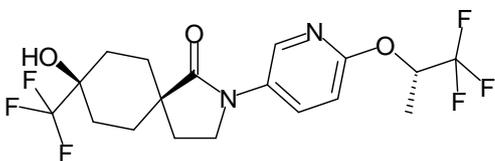
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 148, etapa 4), mediante tratamiento con solución de cloruro de propilmagnesio (1,4 ml; 2 M en éter dietílico), en forma de un sólido (92 mg). MS (m/e): 401,3 (MH⁺).

Ejemplo 173

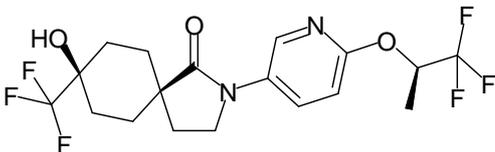
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 148, etapa 4), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (130 mg). MS (m/e): 427,2 (MH⁺).

Ejemplo 174

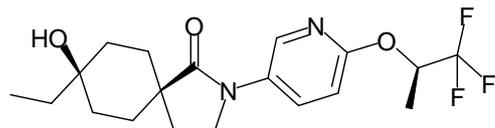
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 150, etapa 3), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (110 mg). MS (m/e): 427,2 (MH⁺).

Ejemplo 175

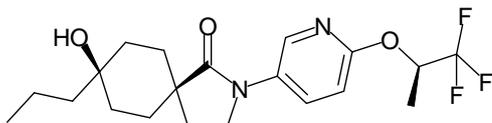
- 25 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 30 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 150, etapa 3), mediante tratamiento con solución de bromuro de etilmagnesio (1,4 mL, 3 M en éter dietílico), en forma de un sólido (128 mg). MS (m/e): 387,2 (MH⁺).

Ejemplo 176

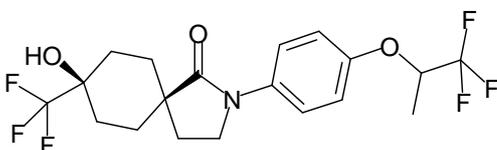
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (250 mg, obtenida en el Ejemplo 150, etapa 3), mediante tratamiento con solución de cloruro de propilmagnesio (0,7 ml, 2 M en éter dietílico), en forma de un sólido (68 mg). MS (m/e): 401,3 (MH⁺).

Ejemplo 177

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

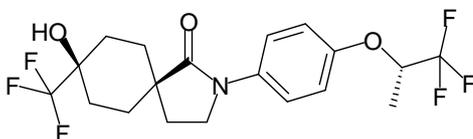


10

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 163, etapa 1), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (36 mg). MS (m/e): 426,2 (MH⁺).

Ejemplo 177a

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

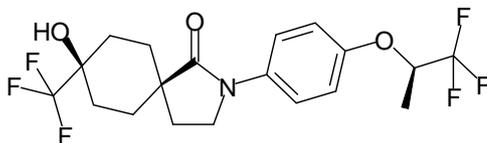


20

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 146, etapa 3), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (93 mg). MS (m/e): 426,2 (MH⁺).

Ejemplo 177b

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

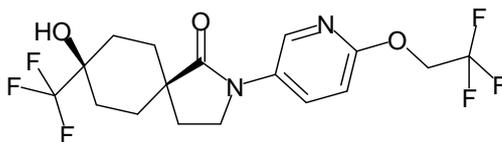


25

Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 142, etapa 3), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (74 mg). MS (m/e): 426,2 (MH⁺).

Ejemplo 178

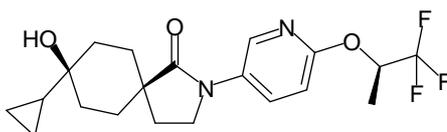
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (110 mg, obtenida en el Ejemplo 108, etapa 4), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio en forma de un sólido (25 mg). MS (m/e): 413,2 (MH⁺).

Ejemplo 179

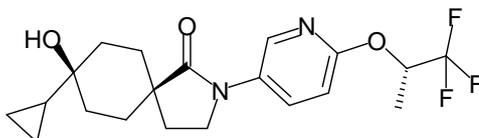
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 150, etapa 3), mediante tratamiento con solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,7 ml, 0,5M en THF) en forma de un sólido (113 mg). MS (m/e): 399,1 (MH⁺).

Ejemplo 180

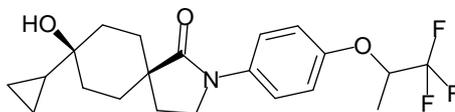
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 148, etapa 4), mediante tratamiento con solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,7 ml, 0,5 M en THF) en forma de un sólido (68 mg). MS (m/e): 399,1 (MH⁺).

Ejemplo 181

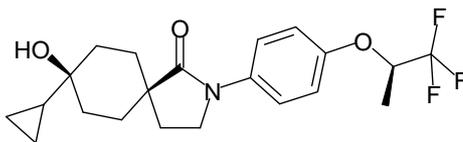
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (235 mg, obtenida en el Ejemplo 163, etapa 1), mediante tratamiento con solución de bromuro de etilmagnesio (0,8 ml, 3 M en éter dietílico) en forma de un sólido (51 mg). MS (m/e): 398,3 (MH⁺).

Ejemplo 181a

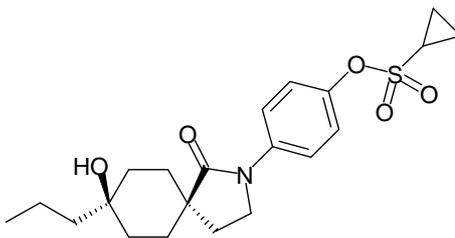
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título (5 α ,8 α)-8-ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona puede obtenerse análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 142, etapa 3), mediante tratamiento con bromuro de ciclopropilmagnesio. MS (m/e): 398,2 [MH⁺].

Ejemplo 182

Ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo

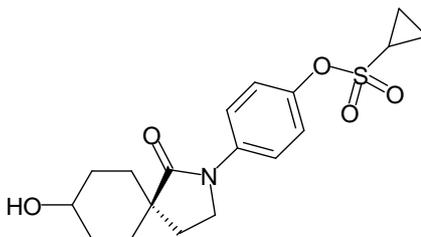


Etapas 1: 4-amino-fenil-éster de ácido ciclopropanosulfónico

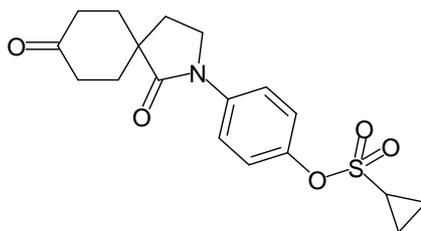
- 10 Se preparó este material a partir de 4-nitro-fenil-éster de ácido ciclopropanosulfónico (J. F. King *et al.*, Phosphorus, Sulfur y Silicon y the Related Elements 1-4:445, 1993) (1,096 g) mediante hidrogenación sobre Pd al 10%/C como catalizador, en etanol/AcOEt como solvente (10 ml/15 ml) durante 16 horas, y a presión atmosférica y temperatura ambiente. Aceite amarillo (0,55 g). MS (m/e): 214,2 [MH⁺].

Etapas 2: 4-(8-Hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil-éster de ácido ciclopropanosulfónico

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 4-amino-fenil-éster de ácido ciclopropanosulfónico en forma de una mezcla de diastereómeros cis y trans. MS (m/e): 366,137 [MH⁺].



- 20 **Etapas 3: ciclopropanosulfonato de 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo**



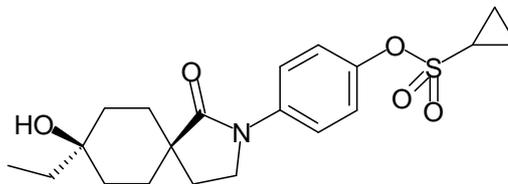
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 4-(8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil éster de ácido ciclopropanosulfónico (obtenido en el Ejemplo 182, etapa 2), en forma de sólido blanquecino. MS (m/e): 364,121 [MH⁺].

Etapa 4: ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de ciclopropanosulfonato de 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 408,184 [MH⁺].

Ejemplo 183

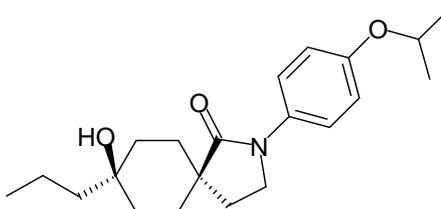
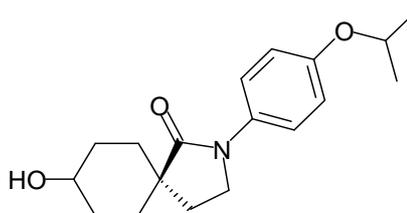
Ciclopropanosulfonato de 4-((5 α ,8 α)-8-etil-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo



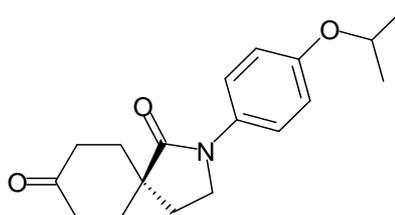
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de ciclopropanosulfonato de 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo (obtenido en el Ejemplo 182, etapa 3), mediante reacción con cloruro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 184

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decan-1-ona

Etapa 1: 8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 4-isopropoxi-fenilamina, en forma de una mezcla de diastereómeros cis y trans. Sólido blanco. MS (m/e): 304,190 [MH⁺].

Etapa 2: 2-(4-Isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decan-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanquecino. MS (m/e): 302,174 [MH⁺].

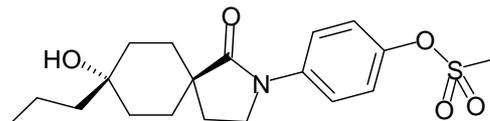
Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico), aunque sin utilización de cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 346,238 [(MH⁺).

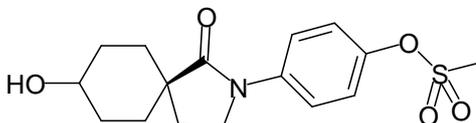
Ejemplo 185

Metanosulfonato de 4-((5 α ,8 β))-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo

10



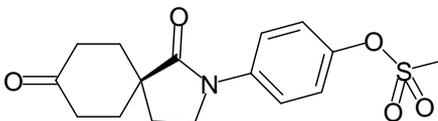
Etapa 1: 4-(8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil-éster de ácido metanosulfónico



15

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 4-amino-fenil-éster de ácido metanosulfónico (síntesis: S. Kobayashi *et al.*; Synlett. 2000, página 883), en forma de una mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*. MS (m/e): 340,121 [MH⁺].

Etapa 2: 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil-éster de ácido metanosulfónico



20

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 4-(8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil-éster de ácido metanosulfónico, en forma de un sólido marrón pálido. MS (m/e): 338,105 [MH⁺].

Etapa 3: metanosulfonato de 4-((5 α ,8 β))-8-hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo

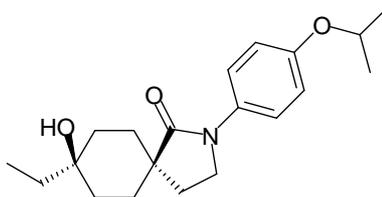
25

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]dec-2-il)-fenil-éster de ácido metanosulfónico, mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, y se aisló de la mezcla de reacción en forma de un sólido blanco. Rf: 0,6 (placa de capa fina, gel de sílice; cloruro de metileno/acetronitrilo 4/1 como eluyente).

Ejemplo 186

(5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

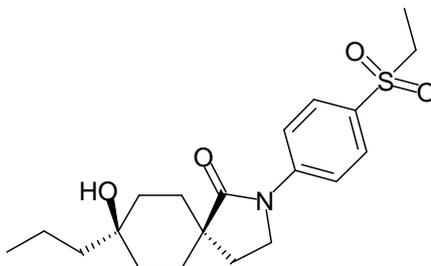
30



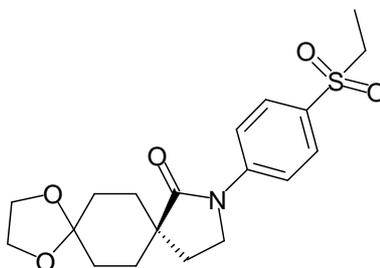
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con cloruro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 332,222 [MH⁺].

5 **Ejemplo 187**

(5 α ,8 α)-2-(4-Etanosulfonil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

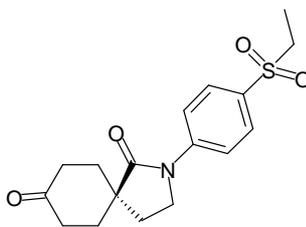


Etapa 1: 10-(4-etanosulfonil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona



- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 4, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3) y 1-bromo-4-etilsulfonilbenzeno en forma de un sólido amarillo pálido. MS (m/e): 380,153 [MH⁺].

Etapa 2: 2-(4-etanosulfonil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



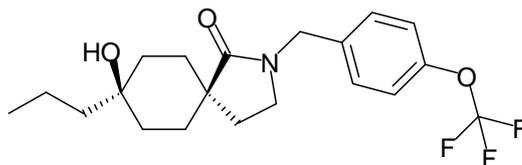
- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-(4-etanosulfonil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona, en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. MS (m/e): 336,126 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-etanosulfonil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

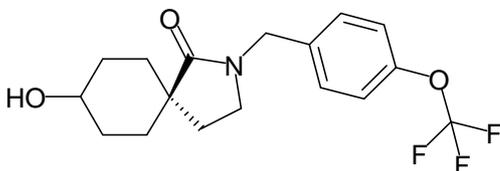
- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-etanosulfonil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanquecino. MS (m/e): 380,187 [MH⁺].

Ejemplo 188

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometoxi)encil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



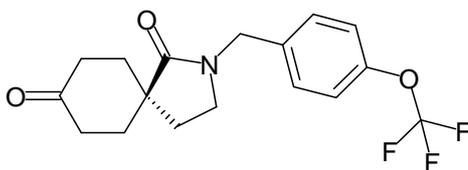
Etapa 1: 8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 4-trifluorometoxibencilamina en forma de una mezcla de diastereómeros cis y trans.

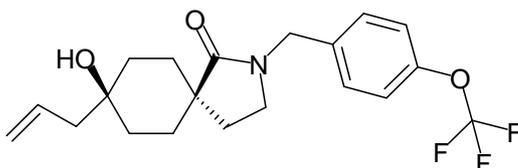
Aceite viscoso amarillo pálido. MS (m/e): 344,147 [MH⁺].

Etapa 2: 2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un aceite viscoso marrón pálido. MS (m/e): 342,131 [(MH⁺).

Etapa 3: (5α,8α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



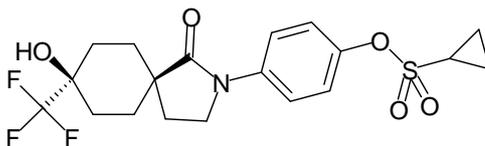
- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con bromuro de alilmagnesio (1M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de una goma de color amarillo pálido. MS (m/e): 384,176 [MH⁺].

Etapa 4: (5α,8α)-8-hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 Se hidrogenó sobre Pd sobre carbono (10 mg, Pd al 10%) (5α,8α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en metanol (10 ml), a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 2 horas hasta completar la reacción. Se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el solvente al vacío, proporcionando el compuesto del título (87 mg) en forma de una goma. MS (m/e): 386,2 [MH⁺].

25 Ejemplo 189

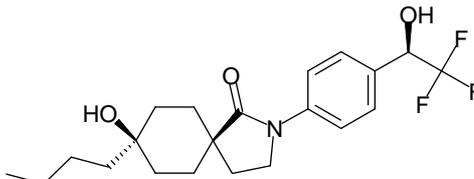
Ciclopropanosulfonato de 4-((5α,8α)-8-hidroxi-1-oxo-8-(trifluorometil)-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenilo



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 112, a partir de ciclopropanosulfonato de 4-(1,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo (obtenido en el Ejemplo 182, etapa 3) y (trifluorometil)-trimetilsilano, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 434,124 [MH⁺].

5 **Ejemplo 190**

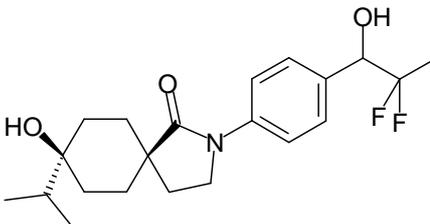
(5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



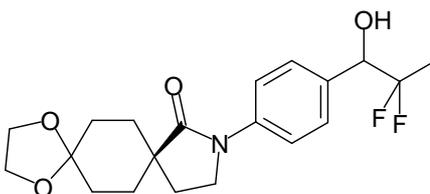
10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 135, etapa 2), mediante reacción con cloruro de butilmagnesio (2 M en THF), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 401,212 [MH⁺].

Ejemplo 191

(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



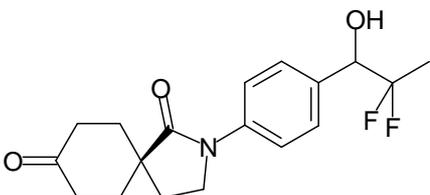
Etapa 1: 10-[4-(2,2-Difluoro-1-hidroxi-propil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro [4.2.4.2]tetradecán-9-ona



15

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 4, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (0,8 g) (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3) y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-propán-1-ol (1,14 g) (síntesis: R. Mogi et al, Journal of Fluorine Chemistry 10:1098, 2007) y se utilizó directamente en producto crudo en la etapa siguiente.

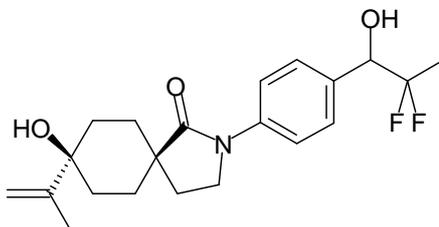
20 Etapa 2: 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



ES 2 538 005 T3

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-[4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 338,156 [MH⁺].

5 Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



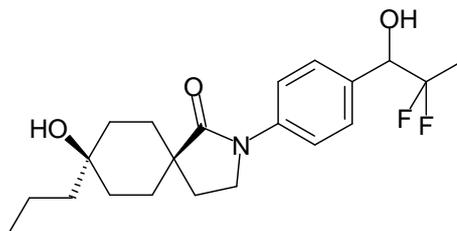
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 379[M⁺].

10 Etapa 4: (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

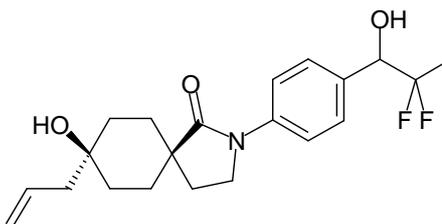
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 382,218 [MH⁺].

Ejemplo 192

15 (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5 α ,8 α)-8-alil-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



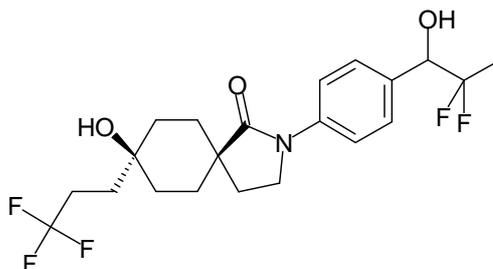
20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 191, etapa 2), mediante reacción con cloruro de alilmagnesio (2M en éter dietílico), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 380,202 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-8-alil-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 382,218 [MH⁺].

Ejemplo 193

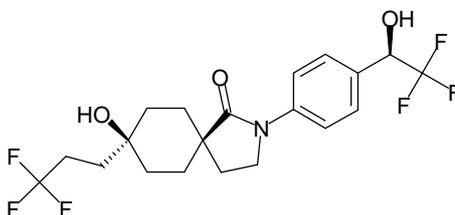
(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxi-propil)fenil)-8-hidroxi-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxiopropil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 191, etapa 2), mediante reacción con bromuro de (3,3,3-trifluoro-propil)-magnesio, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 436,190 [MH⁺].

5 **Ejemplo 194**

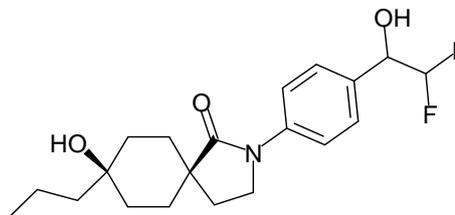
(5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 135, etapa 2), mediante reacción con bromuro de (3,3,3-trifluoro-propil)-magnesio, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 440,3 [MH⁺].

Ejemplo 195

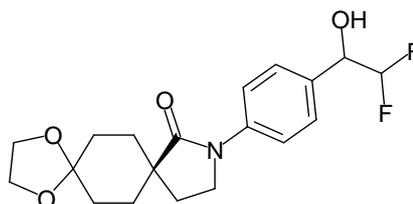
(5α,8α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 **Etapla 1: 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanona (1.6 g) (para la síntesis ver, por ejemplo, G.K. Prakash et al, Journal of Fluorine Chemistry 112:357, 2001) mediante reducción estándar con NaBH₄ (0,515 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y 2 horas de reacción, en forma de aceite incoloro (1,23 g). MS (m/e)= 236 [MH⁺].

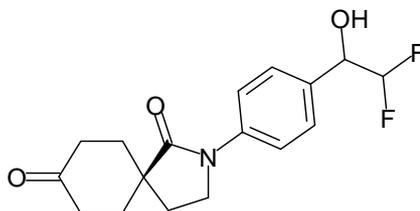
20 **Etapla 2: 10-[4-(2,2-difluoro-1-Hidroxi-Etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona**



ES 2 538 005 T3

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 4, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3) y 1-(4-bromo-fenil)-2,2-difluoro-etanol, en forma de sólido amarillo. MS (m/e): 368,166 [MH⁺].

Etapa 3: 2-[4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



5

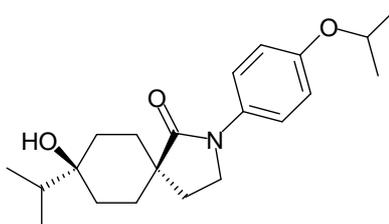
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-[4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona, en forma de un aceite amarillo pálido. MS (m/e): 324,140 [MH⁺].

Etapa 4: (5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

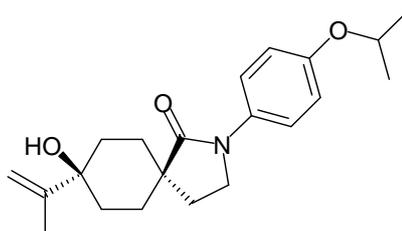
- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-[4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con cloruro de propilmagnesio (2 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 368,202 [MH⁺].

Ejemplo 196

- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



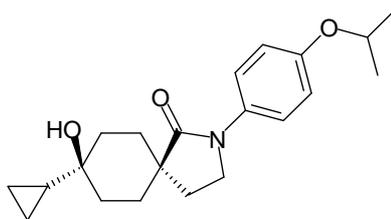
- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF) en forma de sólido blanquecino. MS (m/e): 344,221 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 346,237 [MH⁺].

Ejemplo 197

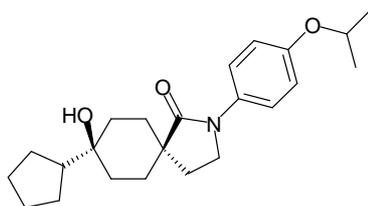
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 343 [M⁺].

5 **Ejemplo 198**

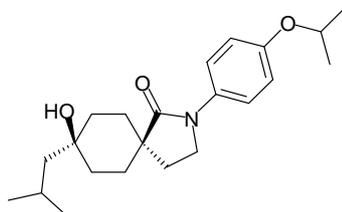
(5α,8α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 372,25 [MH⁺].

Ejemplo 199

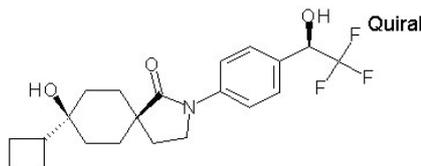
(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenido en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con cloruro de isobutilmagnesio (2 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 360,252 [MH⁺].

Ejemplo 200

(5α,8α)-8-Ciclobutil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

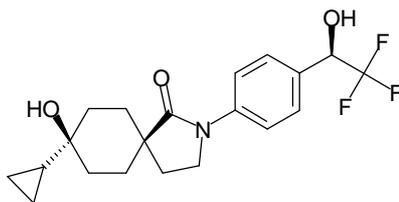


20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 135, etapa 2), mediante reacción con ciclocloruro de butilmagnesio (1,6 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 398,194 [MH⁺].

Ejemplo 201

ES 2 538 005 T3

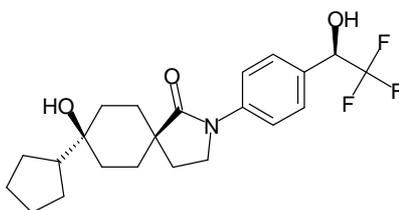
(5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 135, etapa 2), mediante reacción con cloruro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 384,2 [MH⁺].

Ejemplo 202

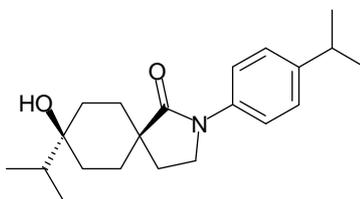
(5 α ,8 α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



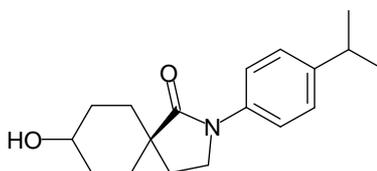
10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 135 etapa 2), mediante reacción con cloruro de ciclopentilmagnesio (2 M en THF), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 411 [M⁺].

Ejemplo 203

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

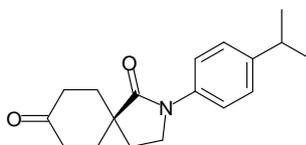


15 **Etapla 1: 8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**



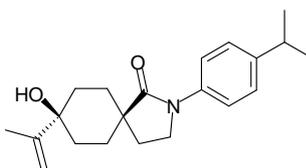
20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 108, etapa 3, a partir de etil-éster de ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxílico (obtenido en el Ejemplo 2, etapa 3), mediante tratamiento con 4-isopropilanilina, en forma de una mezcla de diastereómeros cis y trans. Sólido marrón pálido. MS (m/e): 288,1 [MH⁺].

Etapla 2: 2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 54, mediante oxidación de 8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de sólido rojo pálido. MS (m/e): 286,18 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5

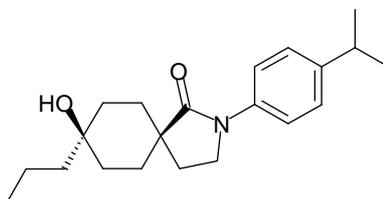
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en éter dietílico), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 329,228 [MH⁺].

Etapa 4: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-(prop-1-en-2-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e) 330,243 [MH⁺].

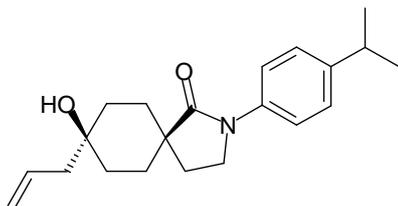
Ejemplo 204

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15

Etapa 1: (5 α ,8 α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



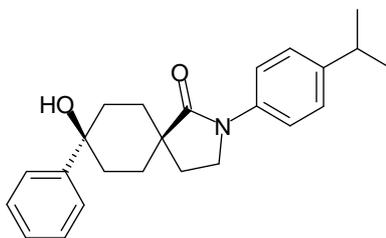
20

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 203, etapa 2), mediante reacción con cloruro de alilmagnesio (1 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 328,227 [MH⁺].

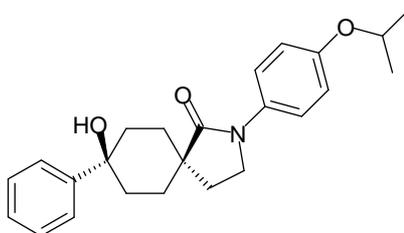
Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e) 330,243 [MH⁺].

Ejemplo 205

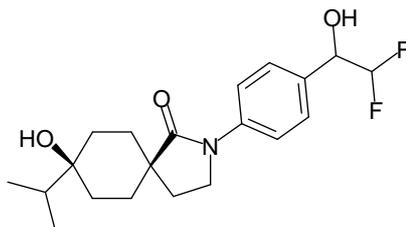
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 203, etapa 2), mediante reacción con bromuro de fenilmagnesio (2,8 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de cristales incoloros. MS (m/e): 346,215 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 206(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

10

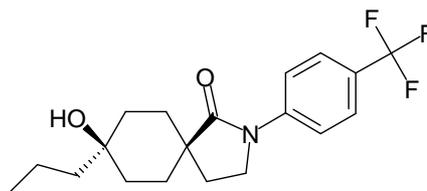
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con bromuro de fenilmagnesio (2,8 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanquecino. MS (m/e): 379 [M⁺].

Ejemplo 207(5 α ,8 α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

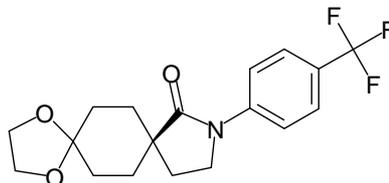
20

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de (R)-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 195, etapa 3), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 368,202 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 208(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

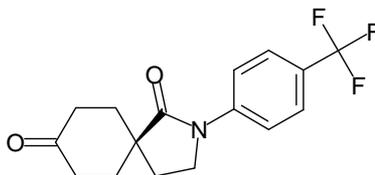


Etapa 1: 10-(4-(trifluorometil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona



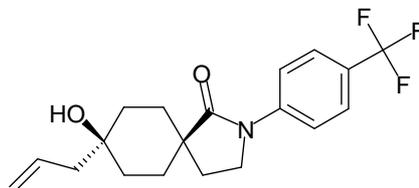
- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 4, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3) y 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno, en forma de sólido cristalino blanco. MS (m/e): 356,146 [(M-H₂O)H⁺].

Etapa 2: 2-(4-(trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona



- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-(4-(trifluorometil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 311 [M⁺].

Etapa 3: (5α,8α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

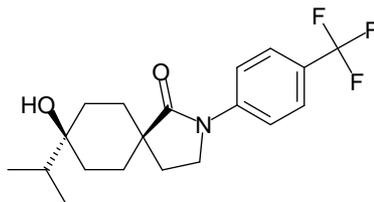


- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-(trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona, mediante reacción con bromuro de alilmagnesio (1 M en éter dietílico), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 354,168[MH⁺].

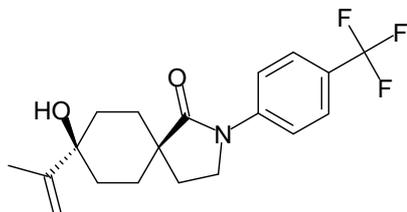
Etapa 4: (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5α,8α)-8-alil-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 356,183 [MH⁺].

20 **Ejemplo 209**

(5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapas 1: (5α,8α)-8-hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



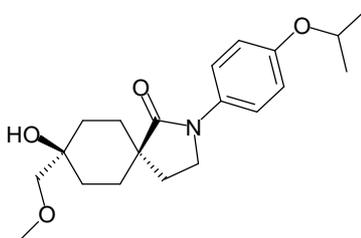
- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 208, etapa 2), mediante reacción con bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido amarillo pálido. MS (m/e): 353[M⁺].

Etapas 2 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

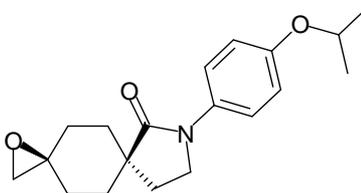
- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 188, etapa 4, mediante hidrogenación de (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 356,188 [MH⁺].

Ejemplo 210

(5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 **Etapas 1: (5α,8α)-8-(4-Isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona**



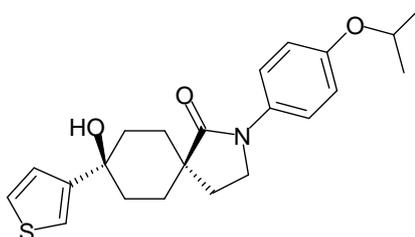
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 184, etapa 2), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 316,190 [MH⁺].

- 20 **Etapas 2: (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3α,6α)-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y metilato sódico, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 348,216 [MH⁺].

Ejemplo 211

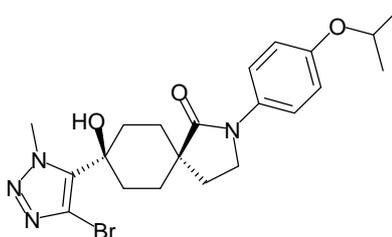
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(tiofén-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 184, etapa 2), mediante reacción con yoduro de 3-tienilmagnesio (0,5 M en THF), aunque sin utilizar cloruro ceroso (III) anhidro en la reacción, en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 385 [M⁺].

Ejemplo 212

(5 α ,8 α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

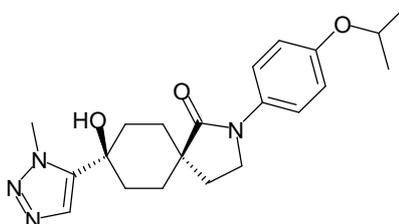


10

- 15 Se enfrió una solución de 4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (108 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón y después se trató gota a gota con n-butil-litio (415 μ l, 1,6 M en hexanos) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C, después se trató gota a gota con 2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (200 mg en 3 ml de tetrahidrofurano, producto del Ejemplo 184, etapa 2). La mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora a -78°C, y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. A continuación, se dividió entre AcOEt y solución acuosa saturada de NH₄Cl; se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con HCl acuosa 1 M, después solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el solvente mediante evaporación; se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de cloruro de metileno y AcOEt), proporcionando el compuesto del título (102 mg, 31%), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 465,131 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 213

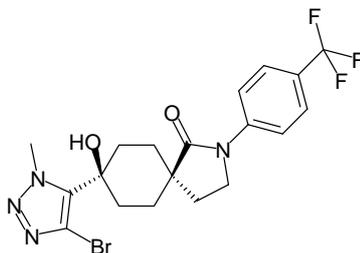
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de (5 α ,8 α)-8-(5-bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (producto del Ejemplo 212) mediante hidrogenación sobre Pd como catalizador (al 10% sobre carbono) en metanol como solvente, a presión atmosférica y temperatura ambiente, en forma de sólido blanco: MS (m/e): 385,223 [MH⁺].

Ejemplo 214

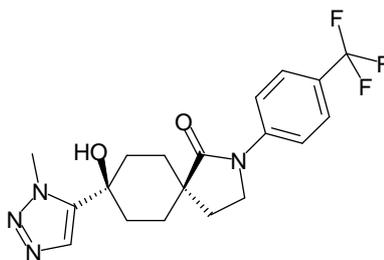
(5 α ,8 α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 212, a partir de 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 208, etapa 2) y 4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 475,078 [MH⁺].

Ejemplo 215

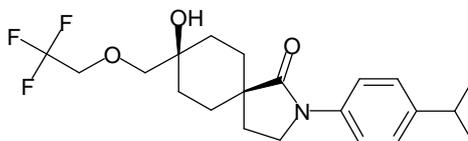
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



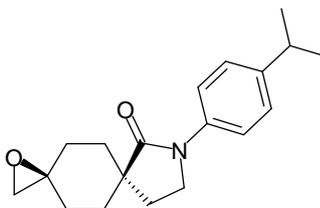
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 213, mediante hidrogenación de (5 α ,8 α)-8-(5-bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (producto del Ejemplo 214), en forma de sólido blanco. MS (m/e): 395,169 [MH⁺].

- 15 **Ejemplo 216**

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapas 1: (3 α ,6 α)-8-(4-isopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



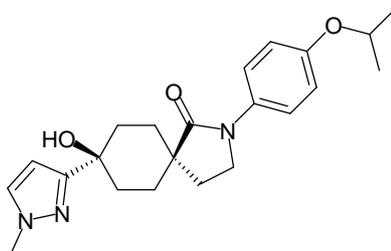
- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 203, etapa 2), en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 155, a partir de (3 \square ,6 \square)-8-(4-isopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoroetanol, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 399 [M⁺].

5 **Ejemplo 217**

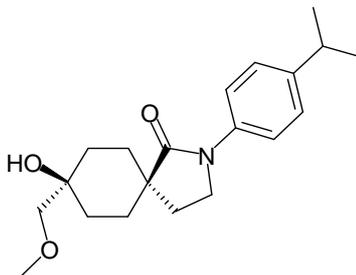
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 212, a partir de 2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 184, etapa 2), 3-yodo-1-metil-1H-pirazol y n-butil-litio, en el que se produjo intercambio yodo-litio bajo las condiciones de reacción, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 366,2 [(M-H₂O)H⁺].

Ejemplo 218

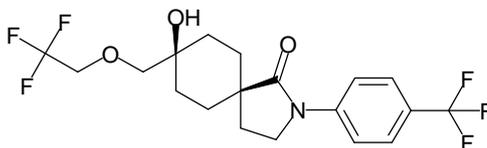
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 \square ,6 \square)-8-(4-isopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (producto del Ejemplo 216, etapa 1) y metilato sódico, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 332,222 [MH⁺].

Ejemplo 219

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20

Etapa 1: (3 α , 6 α)-8-(4-trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

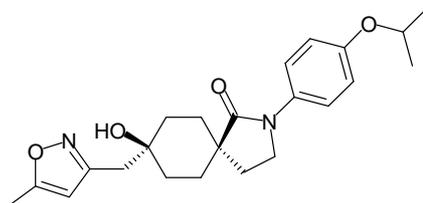
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (producto del Ejemplo 208, etapa 1), en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 326,2 [MH⁺]

25 Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 155, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoroetanol, en forma de sólido blanco. MS (m/e): 426,149 [MH⁺].

Ejemplo 220

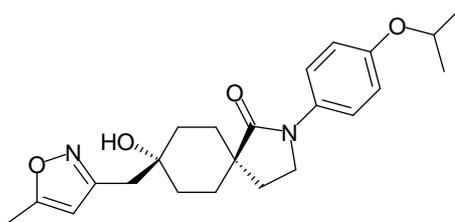
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 212, a partir de 2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (80 mg, producto del Ejemplo 184, etapa 2), 3,5-dimetilisoxazol (103 mg) y n-butilitio (332 μ l, 1,6 molar en hexanos) mediante desprotonación selectiva en forma de producto principal, aislado mediante cromatografía flash en gel de sílice, gradientes de cloruro de metileno y AcOEt. Sólido amarillo pálido (25 mg, 24%). MS (m/e): 399,228 [(MH⁺)].

Ejemplo 221

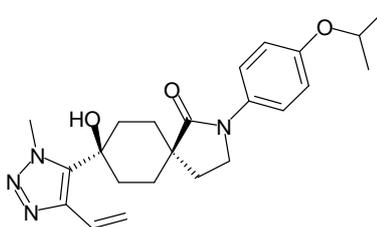
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 El compuesto del título se aisló mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradientes de cloruro de metileno y AcOEt) como segundo producto principal a partir de la mezcla de productos obtenida en la reacción indicada en el Ejemplo 220 (27 mg, 26%). Polvos blancos. MS (m/e): 399,228 [(MH⁺)].

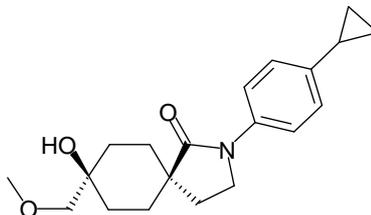
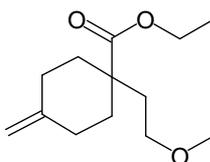
Ejemplo 222

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-4-vinil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



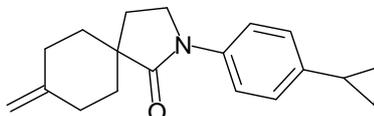
20

- (5 α ,8 α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (20 mg, producto del Ejemplo 212) disuelto en una mezcla de agua y dioxano (1:2, 6 ml), se trató a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón secuencialmente con 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (6,65 mg), tetrakis(trifenilfosfán)paladio (0,5 mg) y carbonato de potasio (5,6 mg) y seguidamente la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 horas. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (5 ml) y AcOEt (10 ml). Se separaron las capas, se extrajo nuevamente la capa acuosa con AcOEt (10 ml), se secaron las capas orgánicas agrupadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía flash (gradientes en gel de sílice de cloruro de metileno y AcOEt) en forma de un sólido blanco (4 mg, 23%). MS (m/e): 411,3 [MH⁺].
- 25
- 30

Ejemplo 223(5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-onaEtapa 1: etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico

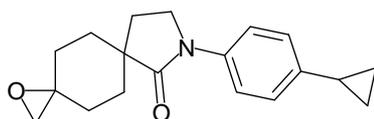
5

Se añadió una solución de 5 g (30 mmoles) de etil-éster de ácido 4-metilén-ciclohexanocarboxílico (disponible comercialmente) en 19 ml de THF se añadió a 59 mmoles de LDA en 75 ml de THF a -5°C y se agitó durante 3 horas. Se añadieron 8,2 g (59 mmoles) de metil-éter 2-bromo-etílico en 10 ml de THF y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante la noche. Se añadieron agua y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ y la mezcla se evaporó a sequedad. Se introdujo el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado de hexano y acetato de etilo, rindiendo, tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 4,98 g (74%) de compuesto del título en forma de líquido amarillo.

15 Etapa 2: 2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Una mezcla de 0,3 g (1,3 mmoles) de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 0,264 g (1,98 mmoles) de 4-ciclopropilanilina en 6 ml de tolueno se trató con 2,65 ml (2,65 mmoles) de cloruro de dimetil-aluminio (1 M en toluol) y se agitó durante 4 horas a 100°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente solución acuosa 1 N de HCl y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado de hexano y acetato de etilo, rindiendo, tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 0,264 g (71%) del compuesto del título en forma de cristales amarillos. MS (m/e): 282,4 [MH⁺].

25

Etapa 3: 8-(4-Ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

Una solución de 0,251 g (0,89 mmoles) de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en 3 ml de DCM se añadió a 0°C a una solución de 0,157 g (0,91 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico y 0,098 mg (1,1 mmoles) de NaHCO₃ en 3 ml de DCM y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente y se continuó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas agrupadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título (0,312 g) se utilizó en la etapa consecutiva sin purificación adicional. MS (m/e): 298,8 [MH⁺].

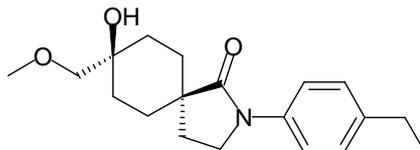
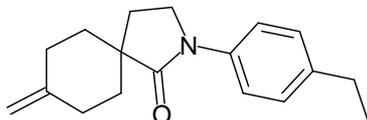
30

Etapa 4: (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

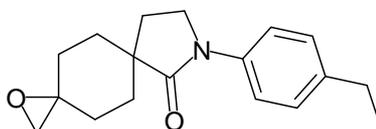
- 5 Una solución de 0,265 g de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (cruda) en 6 ml de THF se trató con 0,4 ml de NaOMe (5,4 M en metanol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró sobre sílice y se lavó con THF. La fracción orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo 60 mg del compuesto del título en forma de cristales blancos. MS (m/e): 330,2 [MH⁺].

Ejemplo 224

- 10 (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Etapa 1: 2-(4-etil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 4-etil-fenilamina. MS (m/e): 270,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

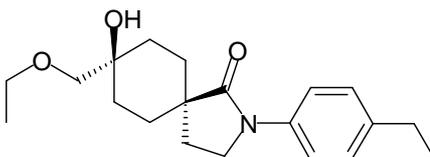
- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), el compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-etil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico.

Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-Etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y metanol. MS (m/e): 318,3 [MH⁺].

Ejemplo 225

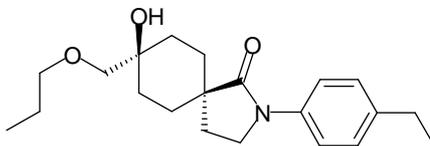
(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 332,4 [MH⁺].

Ejemplo 226

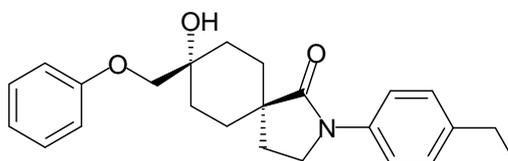
- 5 (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 346,2 [MH⁺].

- 10 **Ejemplo 227**

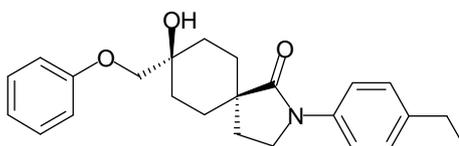
(5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-fenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenol. MS (m/e): 380,4 [MH⁺].

Ejemplo 228

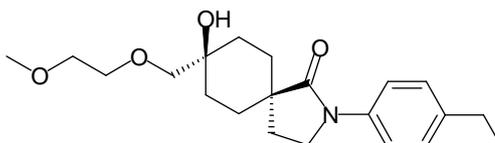
(5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-fenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenol. MS (m/e): 380,4 [MH⁺].

Ejemplo 229

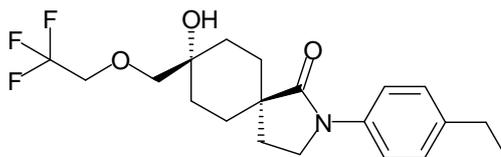
(5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metoxi-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-metoxi-etanol. MS (m/e): 362,3 [MH⁺].

Ejemplo 230

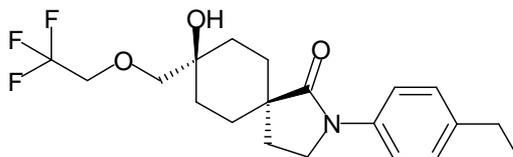
(5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 386,4 [MH⁺].

Ejemplo 231

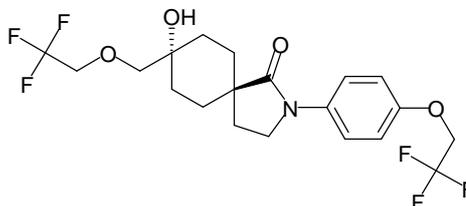
(5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



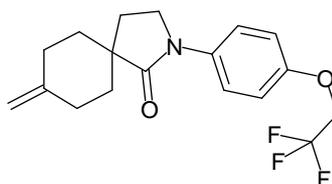
- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 386,4 [MH⁺].

Ejemplo 232

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

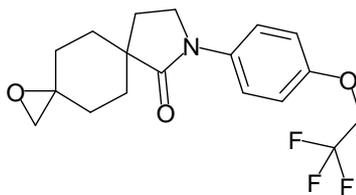


- 15 Etapa 1: 8-metilén-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina. MS (m/e): 340,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



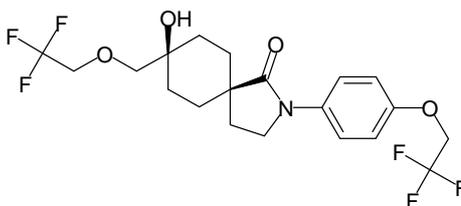
5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 356, [MH⁺].

Etapla 3: (5 α ,8 β)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 456,2 [MH⁺].

Ejemplo 233

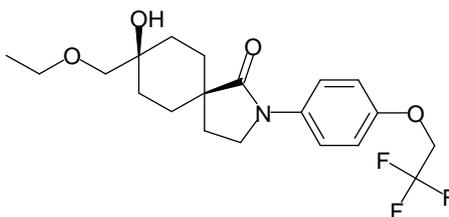
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 456,2 [MH⁺].

Ejemplo 234

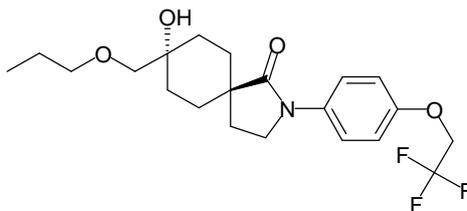
20 (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 402,3 [MH⁺].

Ejemplo 235

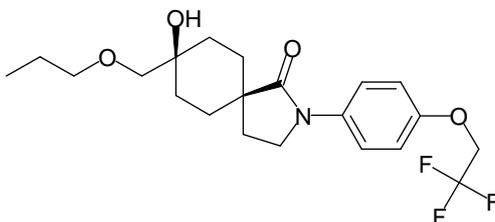
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 236

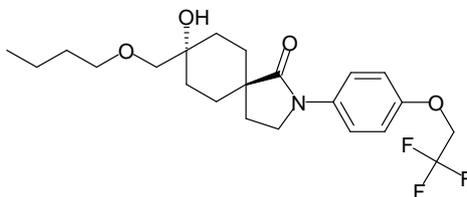
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 237

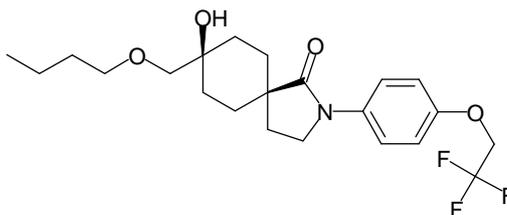
(5 α ,8 β)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y butanol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 238

(5 α ,8 α)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

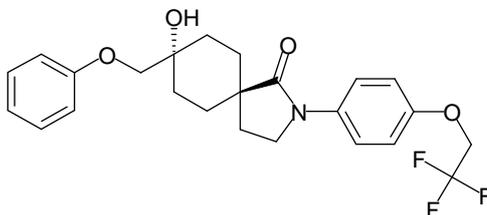


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y butanol. MS (m/e): 488,3 ((M+59)-H).

Ejemplo 239

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

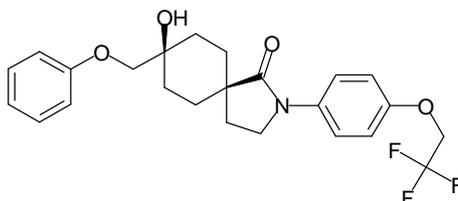


5

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenol. MS (m/e): 450,2 [MH⁺].

Ejemplo 240

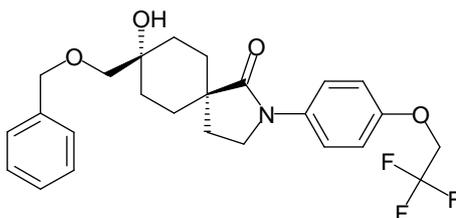
10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenol. MS (m/e): 450,2 [MH⁺].

15 **Ejemplo 241**

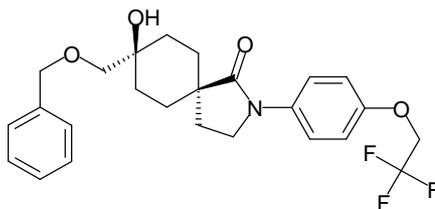
(5 α ,8 β)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenil-metanol. MS (m/e): 464,3 [MH⁺].

Ejemplo 242

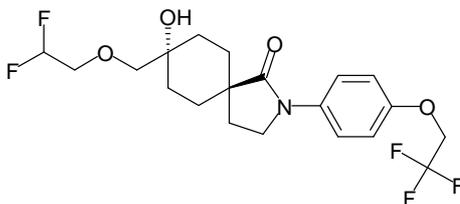
(5 α ,8 α)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y fenil-metanol. MS (m/e): 464,3 [MH⁺].

Ejemplo 243

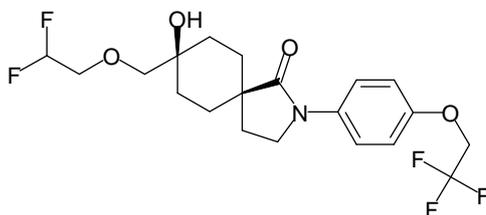
(5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 438,2 [MH⁺].

Ejemplo 244

(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

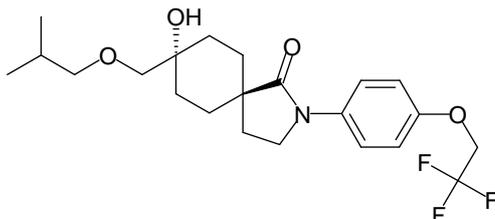


15

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 438,2 [MH⁺].

Ejemplo 245

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

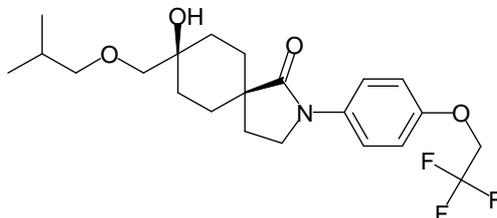


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-metil-propán-1-ol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 246

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

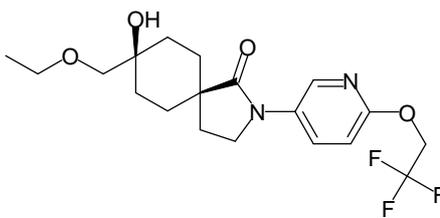


5

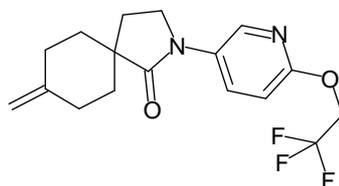
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-metil-propán-1-ol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 247

(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

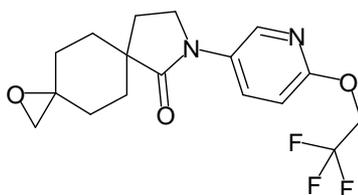


Etapa 1: 8-metilén-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-ilamina (disponible comercialmente). MS (m/e): 341,1 [MH⁺].

Etapa 2: 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



20

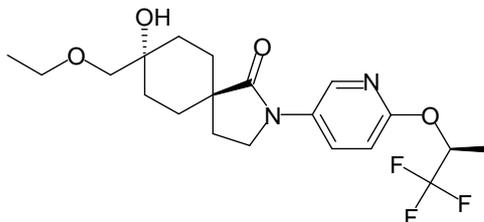
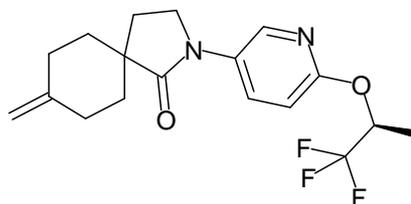
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 357,1 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 403,3 [MH⁺].

Ejemplo 248

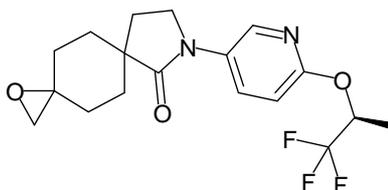
(5 α ,8 β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Etapa 1: 8-Metilén-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

10

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina. MS (m/e): 355,2 [MH⁺].

15 Etapa 2: 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



20

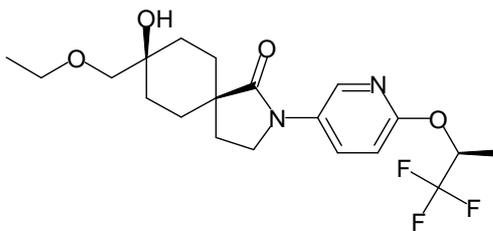
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 371,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 β)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 249

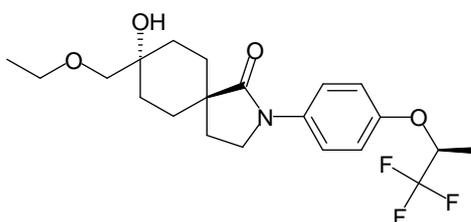
(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



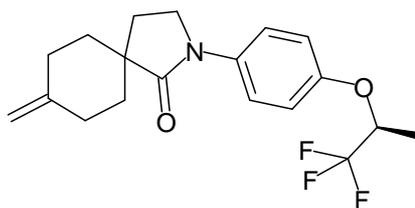
5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 250

(5 α ,8 β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



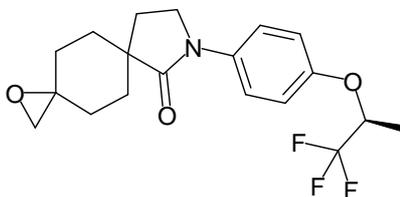
Etapa 1: 8-metilén-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina. MS (m/e): 354,2 [MH⁺].

15 Etapa 2: 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 370,2 [MH⁺].

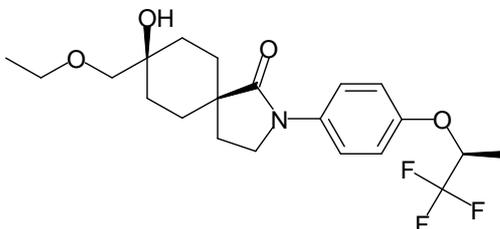
Etapa 3: (5 α ,8 β)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 251

(5α,8α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

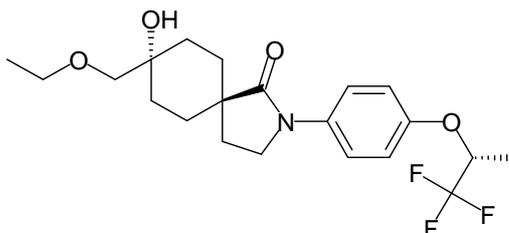


5

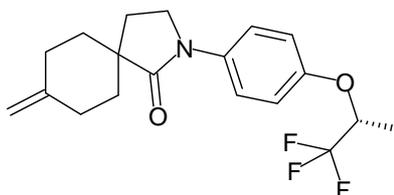
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5α,8α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

10 **Ejemplo 252**

(5α,8β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

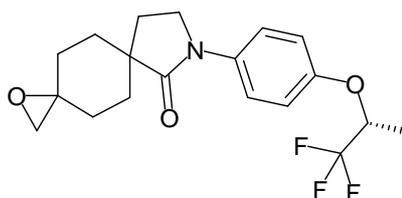


Etapa 1: 8-metilén-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina. MS (m/e): 354,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-

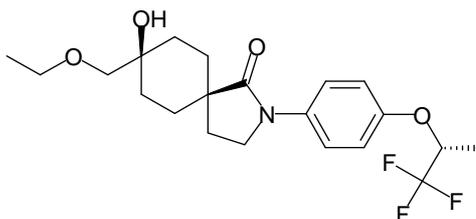
metilén-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 370,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 β)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 253

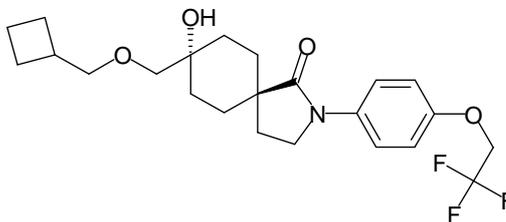
- 10 (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 416,3 [MH⁺].

Ejemplo 254

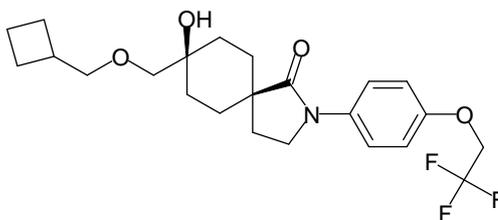
(5 α ,8 β)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y ciclobutil-metanol. MS (m/e): 442,2 [MH⁺].

Ejemplo 255

(5 α ,8 α)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

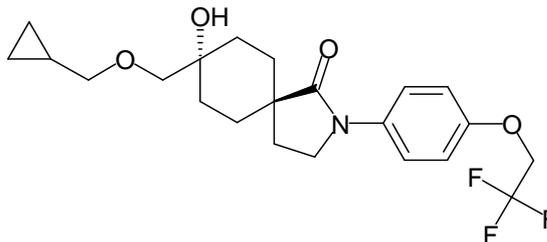


25

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y ciclobutil-metanol. MS (m/e): 442,2 [MH⁺].

Ejemplo 256

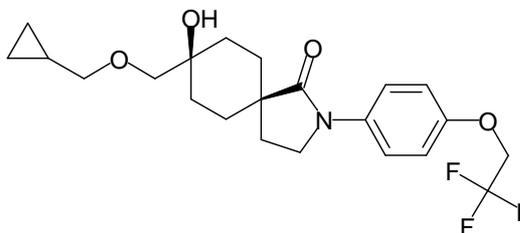
(5 α ,8 β)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y ciclopropil-metanol. MS (m/e): 428,3 [MH⁺].

Ejemplo 257

(5 α ,8 α)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

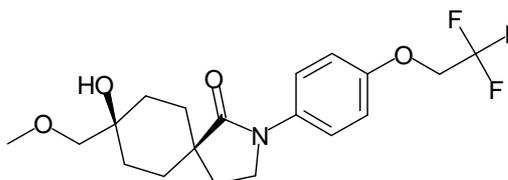


10

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y ciclopropil-metanol. MS (m/e): 428,3 [MH⁺].

Ejemplo 258

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

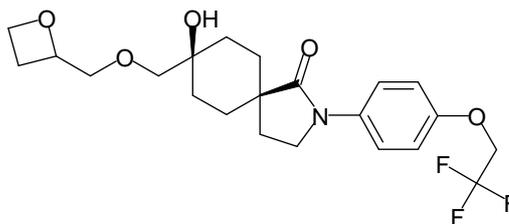


20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y metanol. MS (m/e): 388,2 [MH⁺].

Ejemplo 259

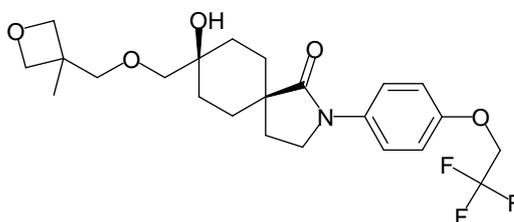
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(oxetán-2-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y oxetán-2-il-metanol. MS (m/e): 444,3 [MH⁺].

Ejemplo 260

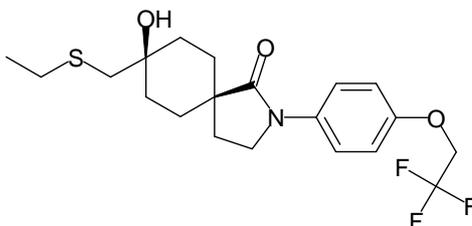
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-oxetán-3-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y (3-metil-oxetán-3-il)-metanol. MS (m/e): 458,3 [MH⁺].

Ejemplo 261

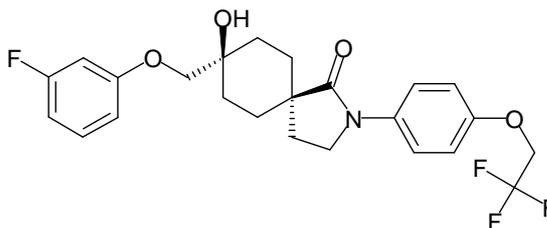
- 15 (5 α ,8 α)-8-Etilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanotiol. MS (m/e): 418,3 [MH⁺].

Ejemplo 262

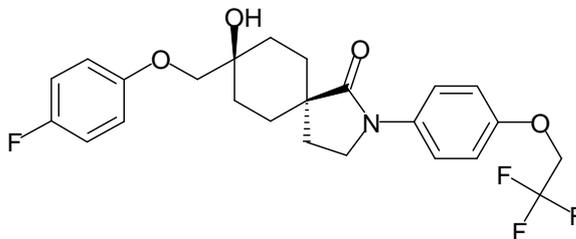
(5 α ,8 α)-8-(3-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 3-fluoro-fenol. MS (m/e): 468,2 [MH⁺].

5 **Ejemplo 263**

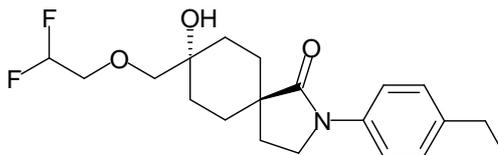
(5 α ,8 α)-8-(4-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 3-fluoro-fenol. MS (m/e): 468,2 [MH⁺].

Ejemplo 264

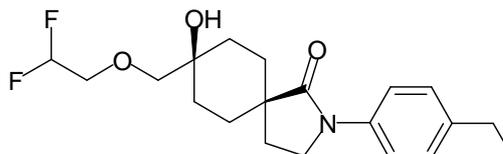
(5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 368,3 [MH⁺].

Ejemplo 265

(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

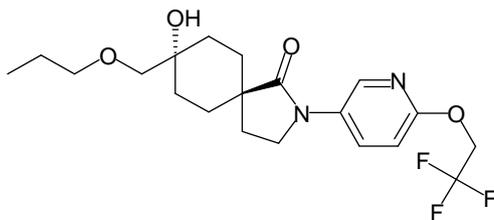


20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-Etil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 368,3 [MH⁺].

Ejemplo 266

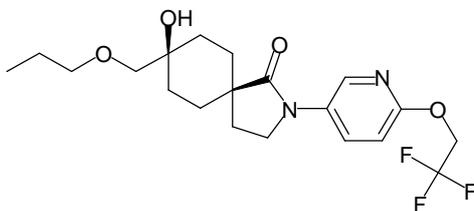
25 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 267

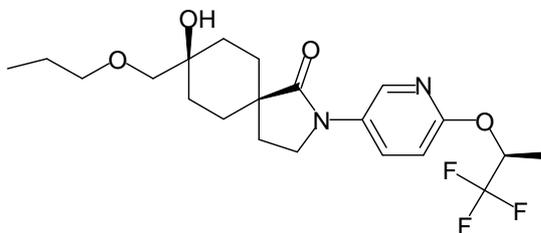
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 268

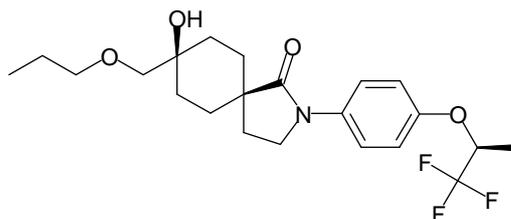
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 431,3 [MH⁺].

Ejemplo 269

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

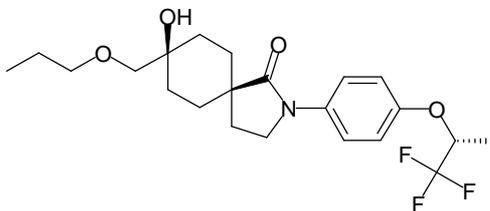


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-[4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 270

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

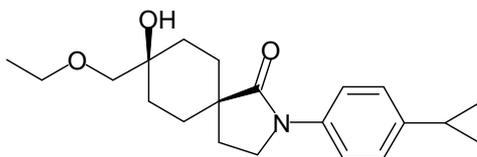


5

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 271

(5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

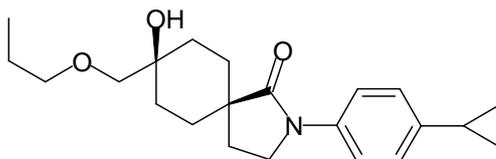


15

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 344,3 [MH⁺].

Ejemplo 272

(5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

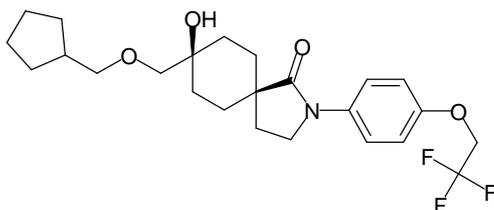


20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 358,3 [MH⁺].

Ejemplo 273

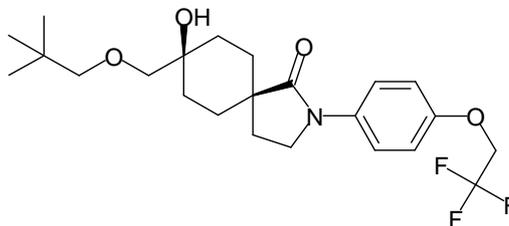
(5 α ,8 α)-8-[(Ciclopentilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y ciclopentil-metanol. MS (m/e): 456,3 [MH⁺].

5 **Ejemplo 274**

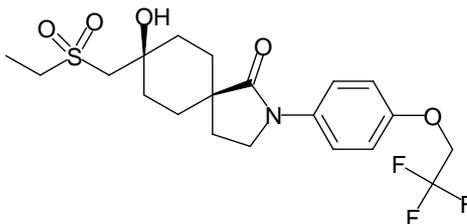
(5 α ,8 α)-8-(2,2-Dimetil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-dimetil-propán-1-ol. MS (m/e): 444,4 [MH⁺].

Ejemplo 275

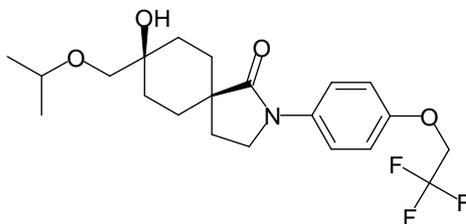
(5 α ,8 α)-8-Etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Una mezcla de 0,1 g (0,24 mmoles) de (5 α ,8 α)-8-etilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (obtenida en el Ejemplo 261) y 0,1 g (0,6 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico en 3 ml de DCM se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM y las fracciones orgánicas agrupadas se trataron con sílice y MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo 32,9 mg (30%) de compuesto del título. MS (m/e): 450,3 [MH⁺].

Ejemplo 276

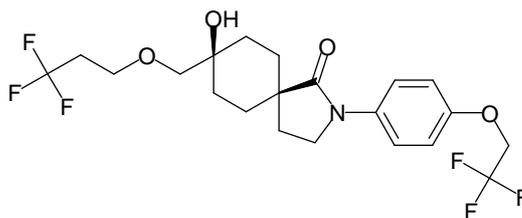
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona e isopropanol. MS (m/e): 416,1 [MH⁺].

Ejemplo 277

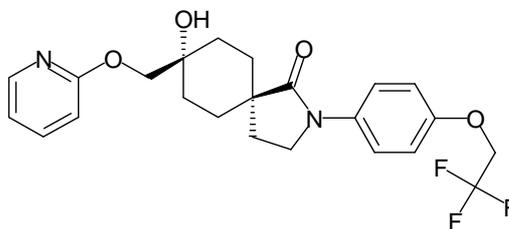
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 3,3,3-trifluoro-propán-1-ol. MS (m/e): 470,1 [MH⁺].

Ejemplo 278

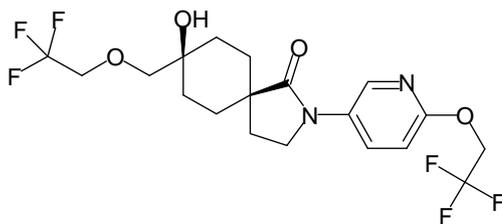
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y piridín-2-ol. MS (m/e): 451,2 [MH⁺].

Ejemplo 279

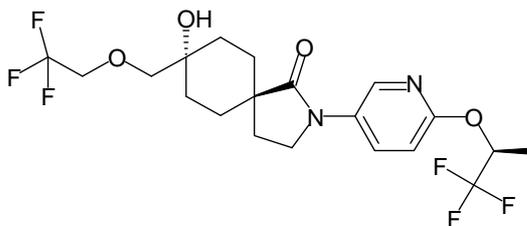
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 457,3 [MH⁺].

Ejemplo 280

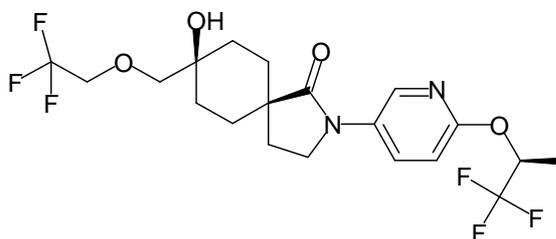
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 471,3 [MH⁺].

Ejemplo 281

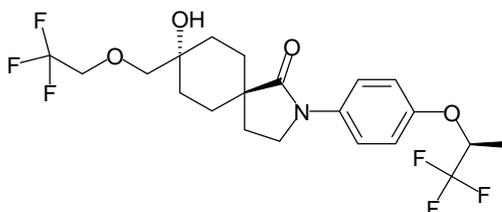
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 471,3 [MH⁺].

Ejemplo 282

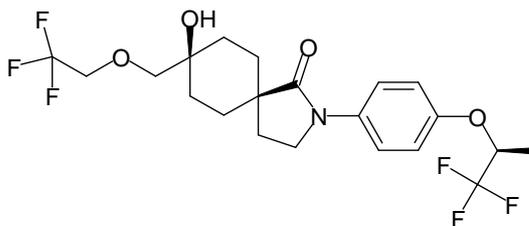
- 15 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 470,3 [MH⁺].

Ejemplo 283

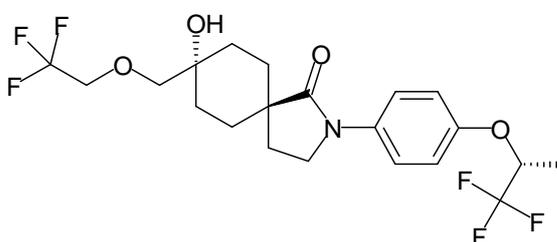
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 470,3 [MH⁺].

Ejemplo 284

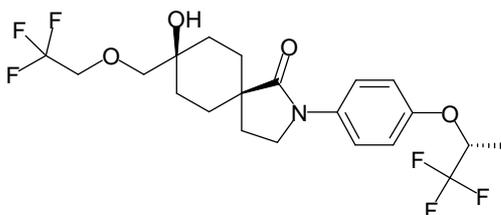
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 470,3 [MH⁺].

Ejemplo 285

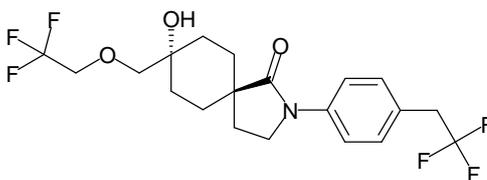
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

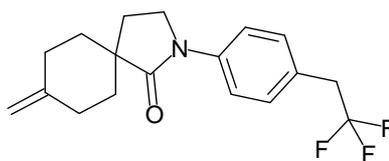


- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 470,3 [MH⁺].

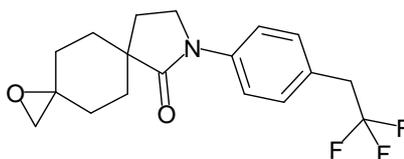
Ejemplo 286

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-metilén-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenilamina. MS (m/e): 324,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

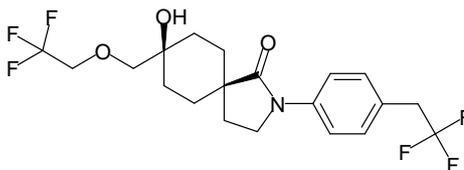
- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 340,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5α,8β)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5α,8α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 440,2 [MH⁺].

Ejemplo 287

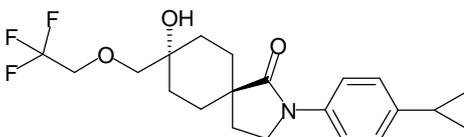
- 20 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5α,8α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 440,2 [MH⁺].

Ejemplo 288

- (5α,8β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

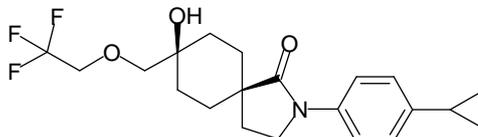


- 30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5α,8α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 398,3 [MH⁺].

Ejemplo 289

(5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

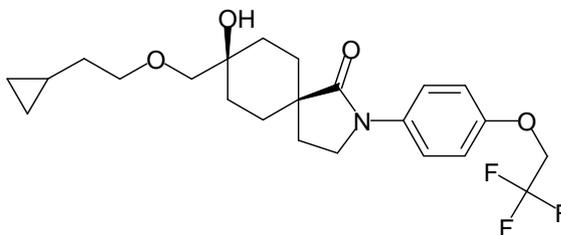


5

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 398,3 [MH⁺].

Ejemplo 290

(5 α ,8 α)-8-(2-Ciclopropil-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

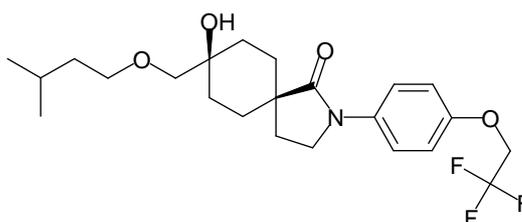


15

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-ciclopropil-etanol. MS (m/e): 442,3 [MH⁺].

Ejemplo 291

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-butoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



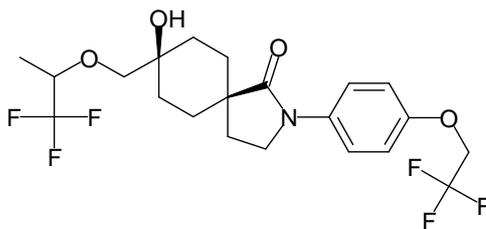
20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 3-metil-bután-1-ol. MS (m/e): 444,3 [MH⁺].

Ejemplo 292

25

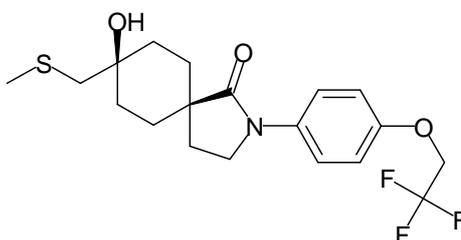
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 1,1,1-trifluoro-propán-2-ol. MS (m/e): 470,3 [MH⁺].

Ejemplo 293

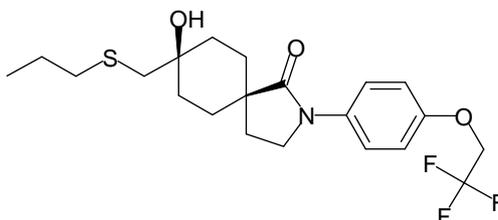
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y metanotiol. MS (m/e): 404,4 [MH⁺].

Ejemplo 294

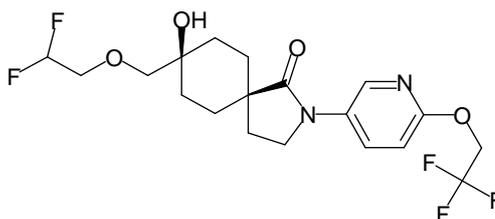
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanotiol. MS (m/e): 432,3 [MH⁺].

Ejemplo 295

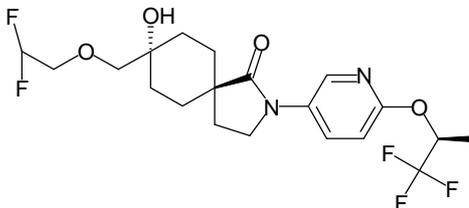
(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 439,3 [MH⁺].

5 **Ejemplo 296**

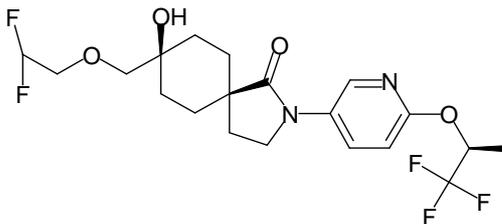
(5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 453,3 [MH⁺].

Ejemplo 297

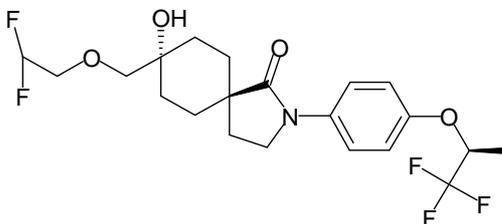
15 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 453,3 [MH⁺].

Ejemplo 298

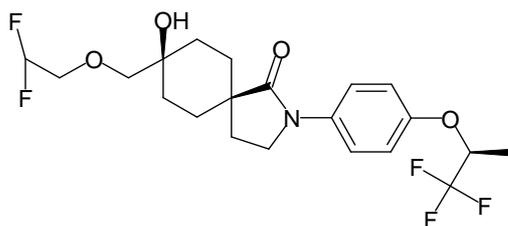
(5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 452,3 [MH⁺].

Ejemplo 299

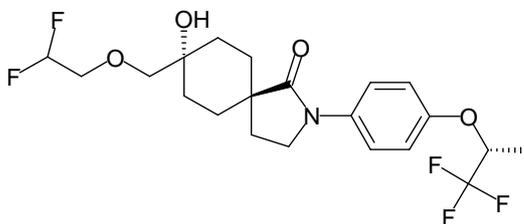
(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 452,3 [MH⁺].

Ejemplo 300

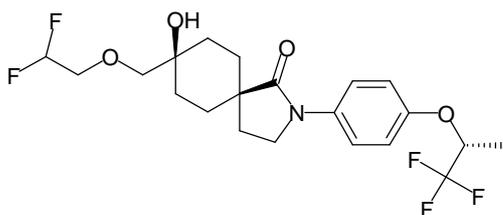
10 (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 452,3 [MH⁺].

Ejemplo 301

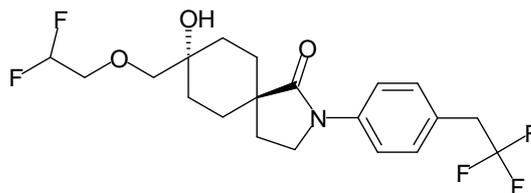
(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 452,3 [MH⁺].

Ejemplo 302

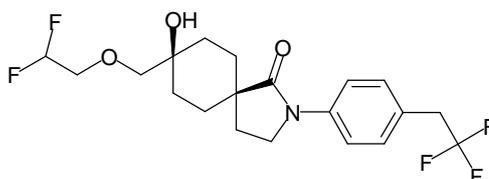
25 (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 422,3 [MH⁺].

Ejemplo 303

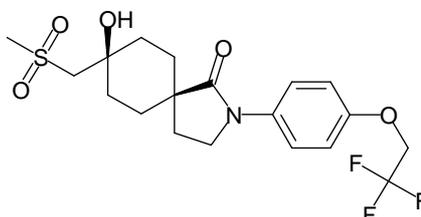
(5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 422,3 [MH⁺].

Ejemplo 304

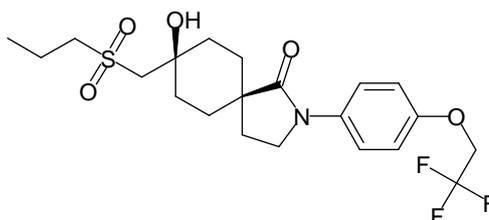
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metanosulfonilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-metilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 436,2 [MH⁺].

Ejemplo 305

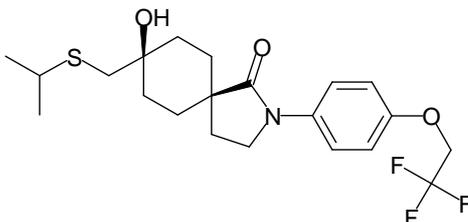
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 464,2 [MH⁺].

Ejemplo 306

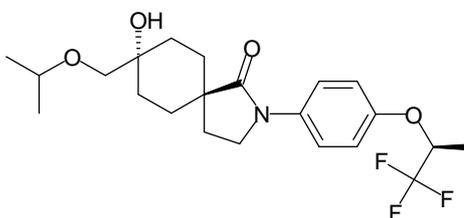
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propano-2-tiol. MS (m/e): 432,2 [MH⁺].

Ejemplo 307

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

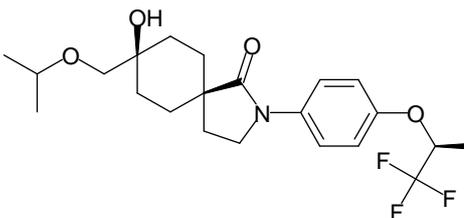


10

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 308

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

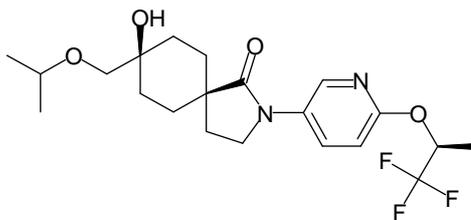


20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

Ejemplo 309

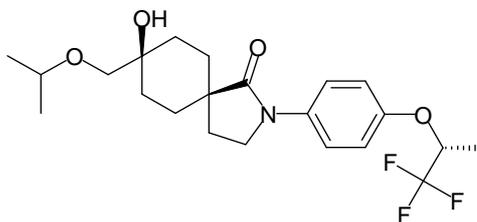
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 431,3 [MH⁺].

Ejemplo 310

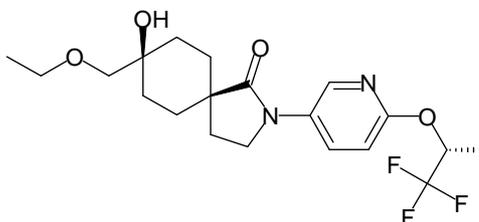
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 430,3 [MH⁺].

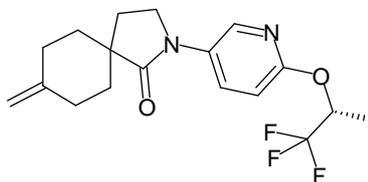
Ejemplo 311

(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15

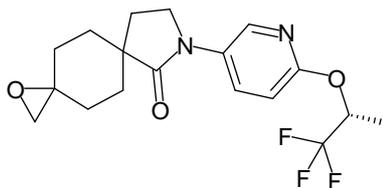
Etapa 1: 8-metilén-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-ilamina. MS (m/e): 355,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



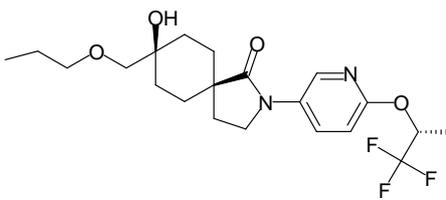
5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 8-metilén-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico.

Etapa 3: (5 α ,8 β)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]-decán-1-ona

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 312

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

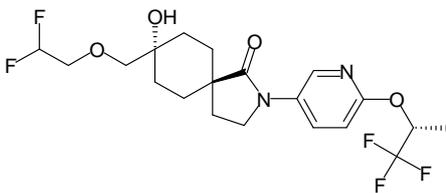


15

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propanol. MS (m/e): 431,3 [MH⁺].

Ejemplo 313

(5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

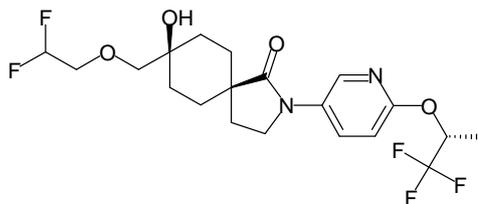


25

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 453,3 [MH⁺].

Ejemplo 314

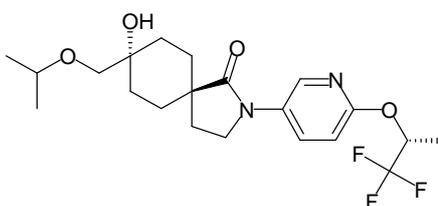
30 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2-difluoro-etanol. MS (m/e): 453,3 [MH⁺].

Ejemplo 315

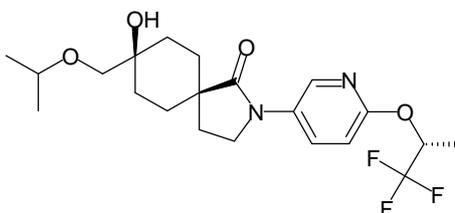
(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 431,3 [MH⁺].

Ejemplo 316

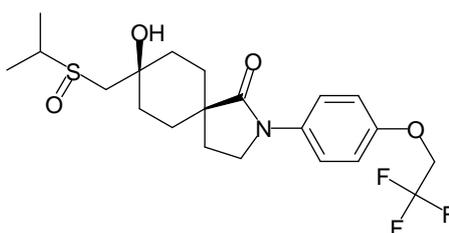
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propán-2-ol. MS (m/e): 431,3 [MH⁺].

Ejemplo 317

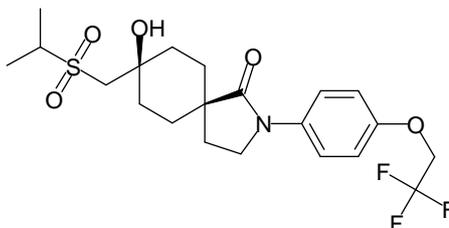
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfinilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 41,6 mg (0,096 mmoles) de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 306), 16,6 mg (0,096 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico y 24,3 mg (0,28 mmoles) de bicarbonato sódico en 10 ml de DCM. La mezcla se filtró por una columna Isolute HM-N, se lavó con acetato de etilo y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo 37,4 mg (87%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. MS (m/e): 448,2 [MH⁺].

Ejemplo 318

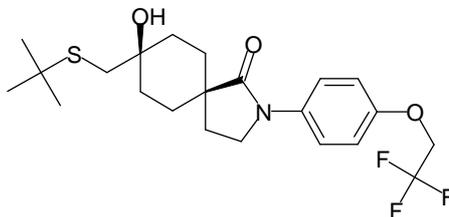
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 25,3 mg (0,056 mmoles) de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona, 19,5 mg (0,11 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico y 14,2 mg (0,17 mmoles) de bicarbonato sódico en 10 ml de DCM. Se añadió solución acuosa de NaHCO₃ y se evaporó la fase orgánica. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo 20 mg (76 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco. MS (m/e): 464,3 [MH⁺].

Ejemplo 319

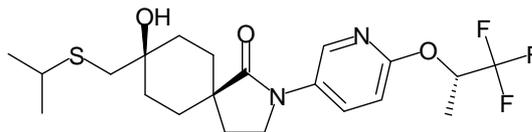
(5 α ,8 α)-8-terc-Butilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-metil-propano-2-tiol. MS (m/e): 446,3 [MH⁺].

Ejemplo 320

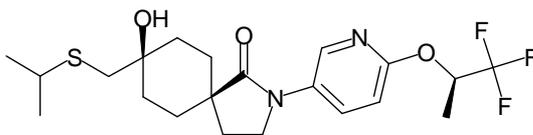
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propano-2-tiol. MS (m/e): 447,3 [MH⁺].

Ejemplo 321

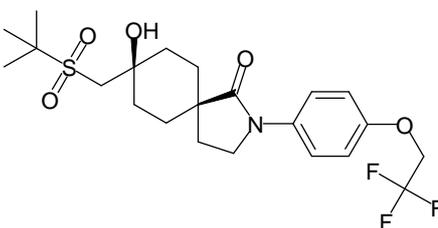
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propano-2-íol. MS (m/e): 447,3 [MH⁺].

Ejemplo 322

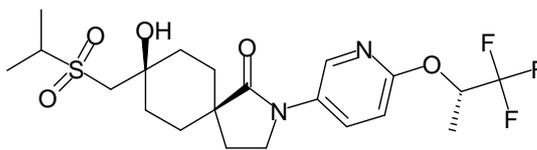
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir de (5 α ,8 α)-8-terc-butilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 478,2 [MH⁺].

Ejemplo 323

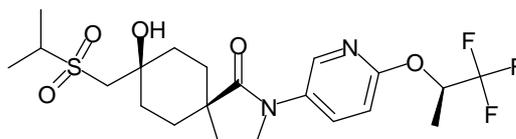
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 479,2 [MH⁺].

Ejemplo 324

- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

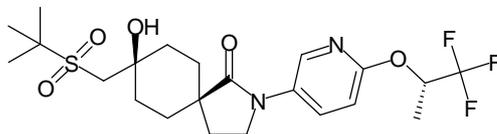


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir

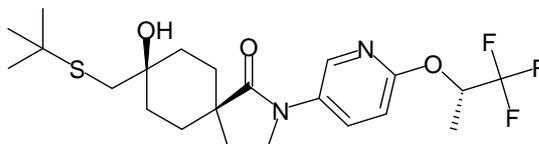
de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]-decán-1-ona. MS (m/e): 479,2 [MH⁺].

Ejemplo 325

- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5 α ,8 α)-8-(terc-Butiltiometil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



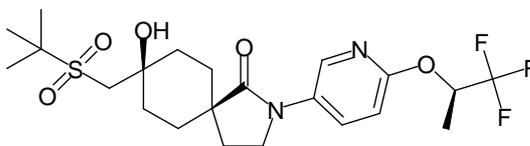
- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2-metil-propano-2-tiol. MS (m/e): 461,3 [MH⁺].

- 15 Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 275), se preparó el compuesto del título a partir de (5 α ,8 α)-8-(terc-butiltiometil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 493,3 [MH⁺].

- 20 **Ejemplo 326**

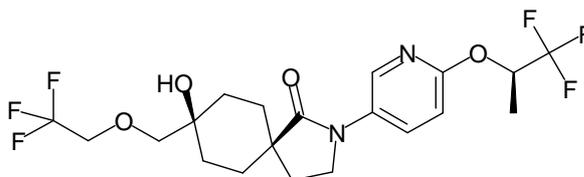
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 325, etapas 1 to 2), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona. MS (m/e): 493,3 [MH⁺].

Ejemplo 327

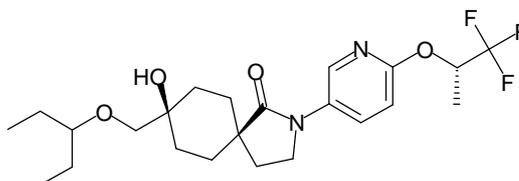
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y 2,2,2-trifluoro-etanol. MS (m/e): 471,4 [MH⁺].

Ejemplo 328

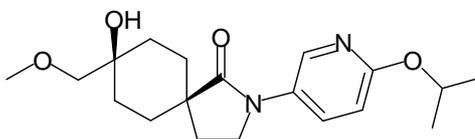
(5 α ,8 α)-8-(1-Etil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



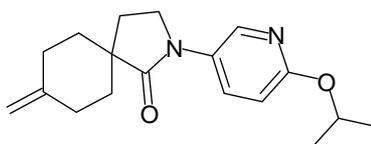
- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y pentán-3-ol. MS (m/e): 459,4 [MH⁺].

Ejemplo 329

- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

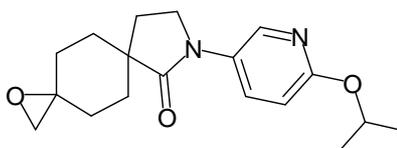


Etapa 1: 2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-(4-ciclopropil-fenil)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 2), se preparó el compuesto del título a partir de étil-éster de ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-metilén-ciclohexanocarboxílico y 6-isopropoxi-piridín-3-ilamina. MS (m/e): 301,2 [MH⁺].

Etapa 2: 8-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 8-(4-ciclopropil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (Ejemplo 223, etapa 3), se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-

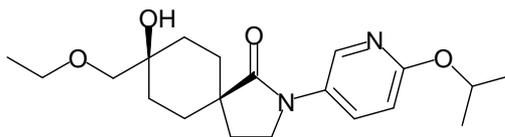
isopropoxi-piridín-3-il)-8-metilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 317,2 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-1-oxa-8-azadispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y metanol. MS (m/e): 417,3 [MH⁺].

Ejemplo 330

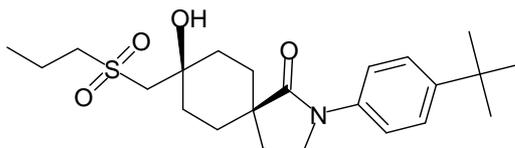
(5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-1-oxa-8-azadispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y etanol. MS (m/e): 363,2 [MH⁺].

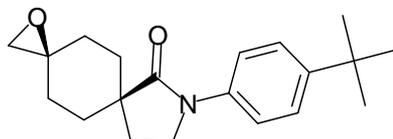
Ejemplo 331

(5 α ,8 α)-2-(4-terc-Butil-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



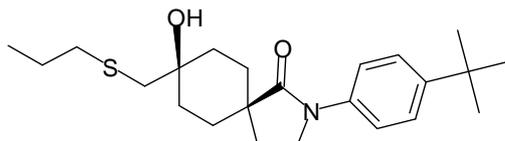
15

Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona



- 20 Una mezcla de 510 mg (1,7 mmoles) de 2-(4-terc-butilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 343, etapa 2) y 581 mg (2,64 mmoles) de yoduro de trimetilsulfoxonio en 7 ml de DMSO se trató con 296 mg (2,64 mmoles) de KOtBu en 7 ml de DMSO y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y se recogió el precipitado y se lavó con agua. El residuo se secó y se purificó mediante cromatografía flash de columna en sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo 444 mg (83 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco. MS (m/e): 314,3 [MH⁺].

- 25 Etapa 2: 2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



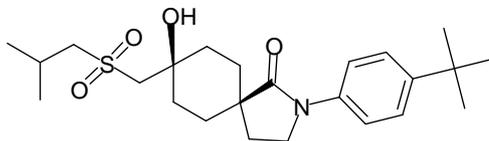
- 30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona y propano-1-tiol. MS (m/e): 390,4 [MH⁺].

- 30 Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-Hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-8-Hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona. MS (m/e): 422.4 [MH⁺].

5 **Ejemplo 332**

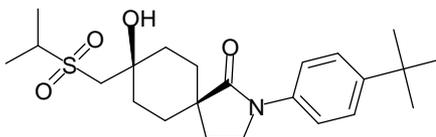
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 331), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona, 2-metil-propano-1-tiol y subsequent oxidation with m-chloroperbenzoic acid. MS (m/e): 436.4 [MH⁺].

Ejemplo 333

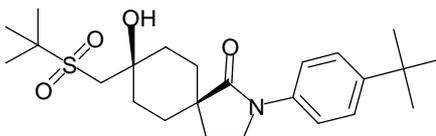
(5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-Hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 331) Se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona, propane-2-thiol y la posterior oxidación con ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 422,4 [MH⁺].

Ejemplo 334

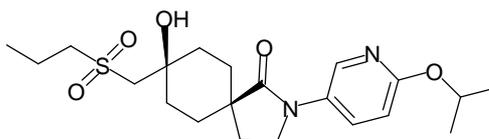
20 (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 331), se preparó el compuesto del título a partir de 8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona, 2-metil-propano-2-tiol y la posterior oxidación con ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 436,4 [MH⁺].

Ejemplo 335

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

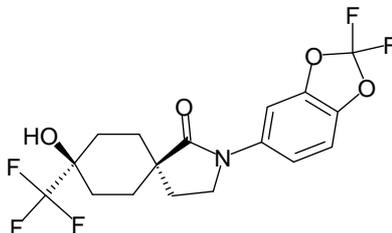


30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (5 α ,8 α)-2-(4-ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (Ejemplo 223, etapa 4), se preparó el compuesto del título a partir

de 8-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-1-oxa-8-azadispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona, propano-1-tiol y la posterior oxidación con ácido m-cloroperbenzoico. MS (m/e): 425,3 [MH⁺].

Ejemplo 336

(5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5

Etapa 1: 10-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2] tetradecán-9-ona

A una mezcla de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (262 mg, 1,24 mmoles, obtenida en el Ejemplo 133, etapa 3), carbonato de potasio (790 mg, 3,72 mmoles) y yoduro cuproso (354 mg, 1,86 mmoles) se añadió una solución de 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol (588 mg, 2,48 mmoles) en 5 ml de tolueno bajo argón. A continuación, se desgasificó la solución mediante burbujeo de argón a través de la mezcla durante 2 minutos, añadiendo después N,N'-dimetiletilendiamina (266 μ l, 2,48 mmoles). Se cerró el tubo sellado y la mezcla se calentó a 110°C durante la noche. Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla corta de Celite[®] utilizyó acetato de etilo para hacer pasar la mezcla a través de la misma. A continuación, se concentró la solución al vacío, proporcionyó un residuo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (3:7 acetato de etilo:heptano), proporcionyó el compuesto del título en forma de sólido blanco (350 mg, 75%). MS (m/e): 368,0 [MH⁺].

10

15

Etapa 2: 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2] tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 336, etapa 1), mediante tratamiento con HCl 2 M. Sólido blanco. MS (m/e): 324,2 [MH⁺].

20

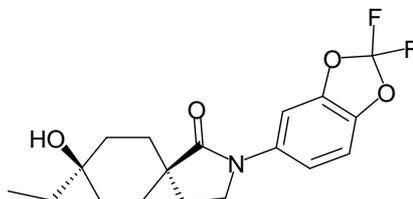
Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 336, etapa 2), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. Sólido blanco. MS (m/e): 394,0 (MH⁺).

25

Ejemplo 337

(5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-etil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

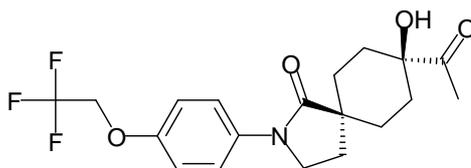


30

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 336, etapa 2), mediante tratamiento con solución de bromuro de etilmagnesio. Sólido blanco (54 mg). MS (m/e): 354,2 (MH⁺).

Ejemplo 338

(5 α ,8 α)-8-Acetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5α,8α)-8-hidroxi-8-(2-metil-[1,3]ditián-2-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

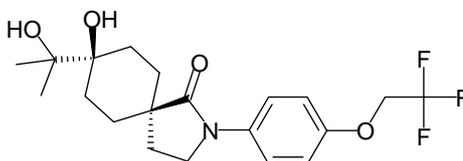
5 A una solución de 2-metil-1,3-ditián (168 μl, 1,37 mmoles) en THF (4 ml) a -78°C se añadió nBuLi (1,6 M, 857 μl, 1,37 mmoles) gota a gota. El matraz se calentó a -10°C , se agitó durante 2 horas, se enfrió nuevamente a -78°C y se añadió gota a gota una solución de 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (390 mg, 1,14 mmoles, preparada tal como se indica en el Ejemplo 86, etapa 1) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de
10 agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (heptano/EtOAc), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (190 mg, 35%). MS (m/e): 476,2 (MH^+).

Etapa 2: (5α,8α)-8-acetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

15 A una solución de (5α,8α)-8-hidroxi-8-(2-metil-1,3-ditián-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (190 mg, 0,400 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió hidrato de perclorato de mercurio (II) (362 mg, 0,800 mmoles), proporcionando una suspensión amarillo pálido. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se filtró a través de Celite[®]. El filtrado se concentró al vacío y el residuo
20 crudo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (0% a 100% de EtOAc en heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (150 mg, 97%). MS (m/e): 386,4 (MH^+).

Ejemplo 339

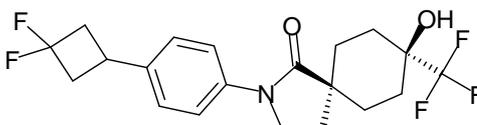
(5α,8α)-8-Hidroxi-8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 A una suspensión amarillo pálido de (5α,8α)-8-acetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (91,5 mg, 0,237 mmoles, preparada tal como se indica en el Ejemplo 338) en éter dietílico (2 ml) a 0°C se añadió yoduro de metilmagnesio (3 M, 119 μl, 0,356 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió
30 en 10 ml de solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con éter dietílico (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (0% a 80% de EtOAc en heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (29 mg, 31%). MS (m/e): 402,3 (MH^+).

35 **Ejemplo 340**

(5α,8α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-bromo-4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-benceno

- 5 A una solución de 3-(4-bromofenil)ciclobutanona (512 mg, 2,27 mmoles) en diclorometano (15 ml) a -78°C se añadió DAST (751 μ l, 5,69 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ y solución hipersalina. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash (0% a 80% de EtOAc en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (211 mg, 38%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.54-2.72 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J=9 Hz), 7.46 (d, 2H, J=9 Hz)

Etapa 2: 10-[4-(3,3-Difluoro-cicloButil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 336, etapa 1, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3, 165 mg) y 1-bromo-4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-benceno (193 mg, indicado anteriormente). Sólido blanco (270 mg, 70%). MS (m/e): 378,3 [MH^+].

Etapa 3: 2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 340, etapa 2), mediante tratamiento con HCl 2 M. Sólido blanco (89%). R_f 0,53 (4:1 AcOEt: heptano)

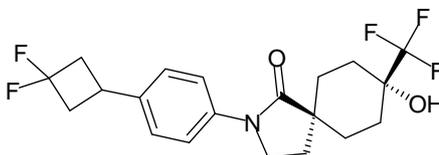
Etapa 4: (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (50 mg, indicada en el Ejemplo 340, etapa 3), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. Sólido blanco (31 mg, 51%). MS (m/e): 404,2 (MH^+).

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto *trans* (5 α ,8 β)-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 341).

Ejemplo 341

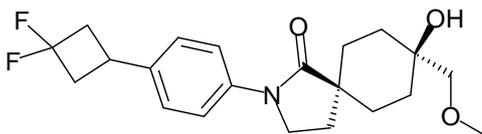
- 25 (5 α ,8 β)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 30 El compuesto del título se aisló a partir de la reacción indicada en el Ejemplo 340, etapa 4, a partir de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (50 mg, indicada en el Ejemplo 340, etapa 3), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. Sólido blanco (18 mg, 30%). MS (m/e): 404,2 (MH^+).

Ejemplo 342

- (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

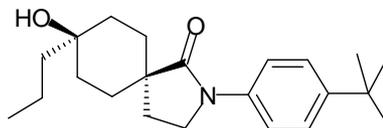
- 35 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 340, etapa 3) y yoduro de trimetilsulfoxonio. Sólido blanco (41%). MS (m/e): 348,2 [MH^+].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110 etapa 2 from (3 α ,6 α)-8-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 342 etapa 1) y metóxido sódico (solución 5,4 M en metanol). Sólido blanco (37 mg, 78%). MS (m/e): 380,3 (MH⁺).

5 **Ejemplo 343**

(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

Etapa 1: 10-(4-terc-butil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona

10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 336, etapa 1, a partir de 1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 133, etapa 3) y 1-bromo-4-terc-butil-benceno. Sólido blanco (84%). MS (m/e): 344,2 [MH⁺].

Etapa 2: 2-(4-terc-butil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona

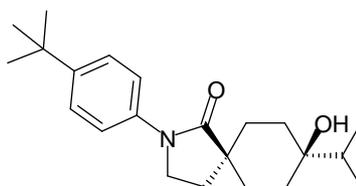
15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 133, etapa 5, a partir de 10-(4-terc-butil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecán-9-ona (indicada en el Ejemplo 343, etapa 1), mediante tratamiento con HCl 2 M. Sólido blanquecino (90%). MS (m/e): 300,4 [MH⁺].

Etapa 3: (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 343, etapa 2), mediante reacción con cloruro de *n*-propilmagnesio (2 M en éter dietílico). Sólido blanco. MS (m/e): 344,2 [MH⁺].

20 **Ejemplo 344**

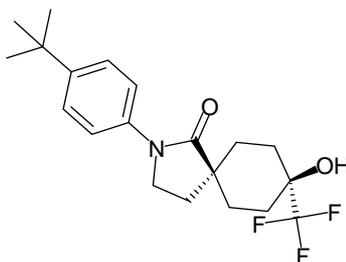
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 55, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (obtenida en el Ejemplo 343, etapa 2), mediante reacción con cloruro de isopropilmagnesio (2 M en éter dietílico). Sólido blanco (41%). MS (m/e): 344,3 [MH⁺].

Ejemplo 345

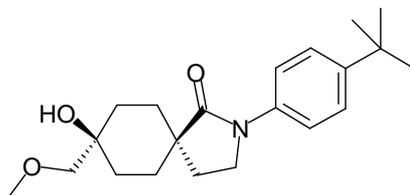
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 112, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 343, etapa 2), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. Sólido blanco (15%). MS (m/e): 370,2 (MH⁺).

Ejemplo 346

- 5 (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapas 1: (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

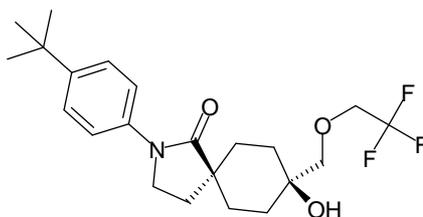
- 10 Se disolvieron 2-(4-terc-butilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (300 mg, 1,00 mmoles) y yoduro de trimetilsulfonio (342 mg, 1,55 mmoles) en DMSO (8,35 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio (174 mg, 1,55 mmoles) en DMSO durante un periodo de 5 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió en hielo/agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se concentró al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc: heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (200 mg, 64%). MS (m/e): 314,2 [MH⁺].

Etapas 2: (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de 8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) y metóxido sódico (solución 5,4 M en metanol). Sólido blanco (79%). MS (m/e): 346,2 (MH⁺).

Ejemplo 347

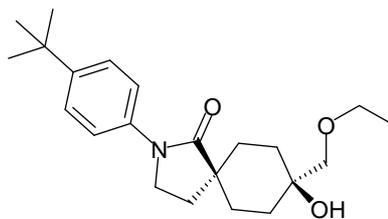
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 A una suspensión de hidruro sódico (24,5 mg, 1,02 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (95,8 mg, 0,96 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (100 mg, 0,32 mmoles, indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (0% a 50% de EtOAc en heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (111 mg, 84%). MS (m/e): 414,2 (MH⁺).

Ejemplo 348

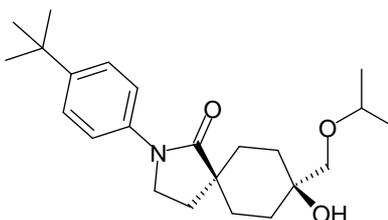
- 35 (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) y etóxido sódico (solución al 21% en etanol). Sólido blanco (99%). MS (m/e): 360,2 (MH⁺).

5 **Ejemplo 349**

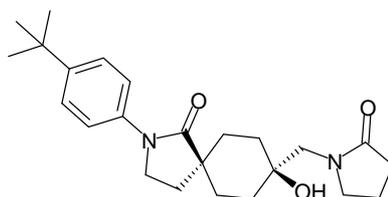
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346 etapa1) y propán-2-ol. Sólido blanco (40%). MS (m/e): 374,3 (MH⁺).

Ejemplo 350

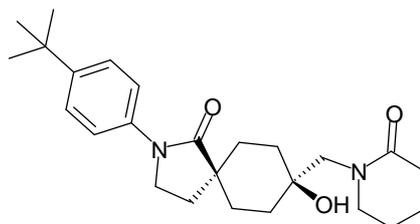
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) y pirrolidín-2-ona a 80°C durante la noche. Sólido blanco (64%). MS (m/e): 399,2 (MH⁺).

Ejemplo 351

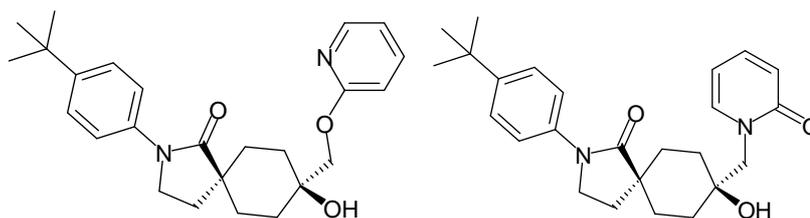
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) y piperidín-2-ona a 80°C durante la noche. Sólido blanco (20%). MS (m/e): 413,3 (MH⁺).

Ejemplos 352 y 353

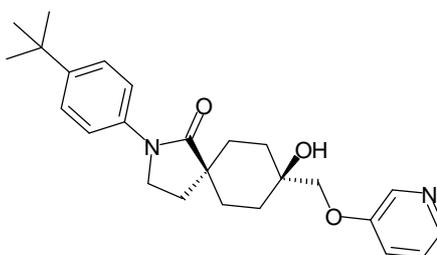
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 5 Los compuestos del título se prepararon análogamente al Ejemplo 347, a partir de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1) y piridín-2-ol a 110°C durante la noche. La reacción rindió una mezcla de regioisómeros que se separaron mediante cromatografía flash de columna (MeOH al 10% en DCM), proporcionando (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un sólido blanco (6%). MS (m/e): 409,3 (MH⁺) y (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona en forma de un sólido blanco (48%), MS (m/e): 409,3 (MH⁺)

Ejemplo 354

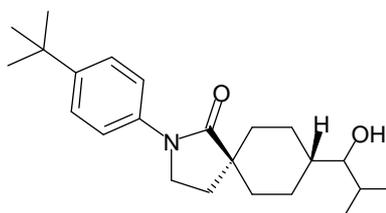
(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-3-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 A una solución de (3 α ,6 α)-8-(4-terc-butil-fenil)-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 346, etapa 1, 24 mg, 0,08 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió sal de hidroxipiridina sódica (26,9 mg, 0,23 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (MeOH de 0% a 100% en DCM), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 34%). MS (m/e): 409,3 (MH⁺).

Ejemplo 355

(5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-2-metil-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 25 Etapa 1: 2-(4-terc-butil-fenil)-8-metoximetilén-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- Se enfrió cloruro de (metoximetil)trifenil-fosfonio (3,05 g, 8,9 mmoles) en THF a -78°C bajo argón y se añadió una solución de terc-butóxido de potasio (832 mg, 7,41 mmoles) en THF a -78°C. A la solución roja resultante se añadió gota a gota a -78°C una solución de 2-(4-terc-butil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 343, etapa 2; 888 mg, 2,97 mmoles) en THF. Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se realizó un seguimiento de la reacción mediante TLC. Tras la desaparición del material de partida, la reacción se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ (aq.) y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (EtOAc 0% a 50% en heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (793 mg, 82%). MS (m/e): 328,3 (MH^+).

5 **Etapa 2: 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído**

A una solución de 2-(4-terc-butilfenil)-8-(metoximetilén)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (793 mg, 2,42 mmoles) en THF (10 ml) se añadió HCl 2 N (12,1 ml, 24,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se refrescó con solución saturada de NaHCO_3 (aq.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (750 mg, 98%) que no requirió purificación adicional. MS (m/e): 314,2 (MH^+).

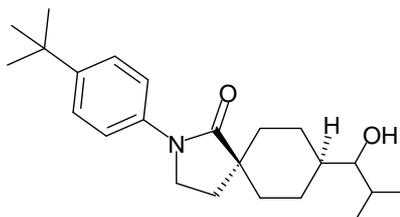
10 **Etapa 3: (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-2-metil-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona**

A una solución de 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decane-8-carbaldehído (33,4 mg, 107 μmoles) en THF (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (160 μl , 320 μmoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se refrescó con solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (AcOEt al 0% a 50% en heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg, 66%). MS (m/e): 358,3 (MH^+).

20 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto *cis* (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(1-(rac)-1-hidroxi-2-metil-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 356).

Ejemplo 356

(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-2-metil-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

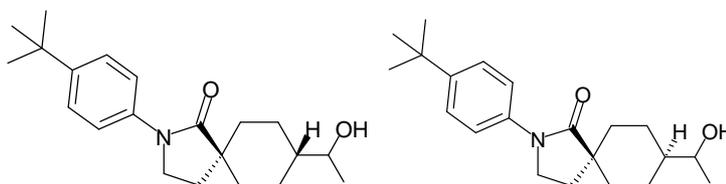


25 El compuesto del título se aisló de la reacción indicada en el Ejemplo 355, etapa 3, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (indicada en el Ejemplo 355, etapa 2), mediante tratamiento con cloruro de *iso* propilmagnesio. Sólido blanco (14%). MS (m/e): 358,3 (MH^+).

Ejemplos 357 y 358

(5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y

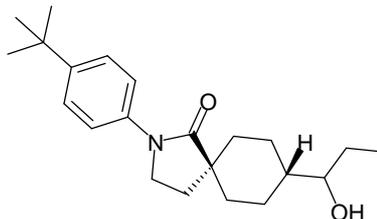
30 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



35 Los compuestos del título se prepararon análogamente al Ejemplo 355, etapa 3, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (indicada en el Ejemplo 355, etapa 2), mediante tratamiento con cloruro de metilmagnesio. La reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros que se separaron mediante cromatografía flash de columna, proporcionando (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (64%) en forma de un sólido blanco, MS (m/e): 330,3 (MH^+) y (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (20%) en forma de un sólido blanco, MS (m/e): 330,3 (MH^+).

Ejemplo 359

(5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(1-hidroxi-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

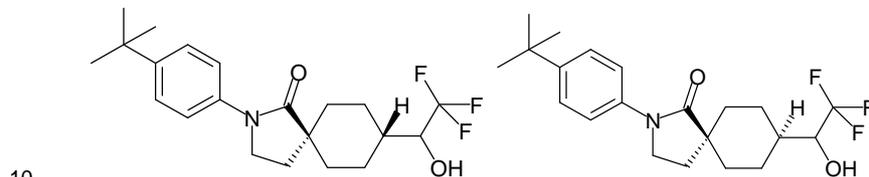


- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 355, etapa 3, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decane-8-carbaldehído (indicada en el Ejemplo 355, etapa 2), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio. Sólido blanco (56%). MS (m/e): 344,3 (MH⁺).

Ejemplos 360 y 361

(5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y

(5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

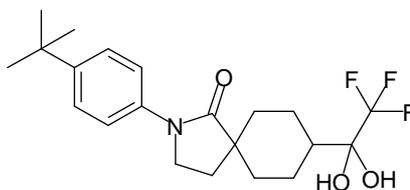


10

- 15 Los compuestos del título se prepararon análogamente al Ejemplo 355, etapa 3, a partir de 2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (indicada en el Ejemplo 355 etapa 2), mediante tratamiento con (trifluorometil)-trimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción proporcionó una mezcla de diastereómeros que se separaron mediante cromatografía flash de columna, proporcionando (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (45%) en forma de un sólido blanco, MS (m/e): 384,2 (MH⁺) y (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (13%) en forma de un sólido blanco, MS (m/e): 384,2 (MH⁺).

Ejemplo 362

2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

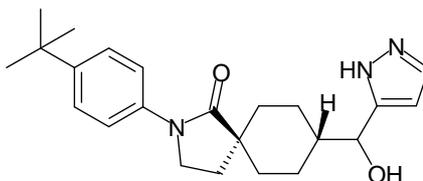


20

- 25 Una solución de 2-(4-terc-butil-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (100 mg, 319 μ moles, indicada en el Ejemplo 360 y 361) en DCM (1 ml) se añadió a una suspensión bajo agitación de peryodinato de Dess-Martin (501 mg, 1,18 mmoles) en DCM (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en una mezcla 1:7 de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó con solución hipersalina, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante HPLC prep. de fase reversa que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94%). MS (m/e): 400,3 (MH⁺).

Ejemplo 363

- 30 (5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-[hidroxi-(2H-pirazol-3-il)-metil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(hidroxi-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

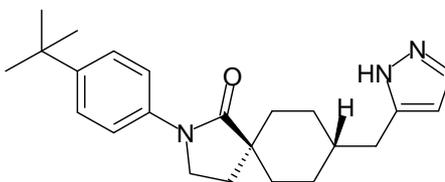
5 A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (69,6 mg, 351 μ moles; n $^{\circ}$ de reg. CAS 133560-57-3) en THF (5 ml) a -78 $^{\circ}$ C se añadió nBuLi (1,6 M, 229 μ l, 367 μ moles) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 $^{\circ}$ C, seguido de la adición de una solución de 2-(4-terc-butilfenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (preparada tal como se indica en el Ejemplo 355, etapa 2; 100 mg, 319 μ moles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 90 minutos y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 3 horas, la mezcla de reacción se refrescó con hielo y solución saturada de NH $_4$ Cl (aq.) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na $_2$ SO $_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (AcOEt 0% a 50% en heptano) que rindió el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53 mg, 32%). MS (m/e): 512,5 (MH $^+$).

15 Etapa 2: (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-[hidroxi-(2H-pirazol-3-il)-metil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

A una solución de (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(hidroxi-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (16 mg, 31,9 μ moles) en THF se añadió TBAF (1 M, 159 μ l, 159 μ moles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se refrescó con solución saturada de NH $_4$ Cl (aq.) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na $_2$ SO $_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna que rindió el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10 mg, 82%). MS (m/e): 382,3 (MH $^+$).

Ejemplo 364

25 (5 α ,8 β)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-(2H-pirazol-3-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

30 A una suspensión de NaH (al 60%, 5 mg, 131 μ moles) en THF (4 ml) a 0 $^{\circ}$ C se añadió una solución de (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(hidroxi-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (indicada en el Ejemplo 363, etapa 1; 22 mg, 43,6 μ moles) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 10 minutos y durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente, y después se enfrió nuevamente a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió gota a gota disulfuro de carbono (21 μ l, 349 μ moles) y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 $^{\circ}$ C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (43,6 μ l, 697 μ moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se refrescó con solución saturada de NH $_4$ Cl (aq.) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na $_2$ SO $_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo de metiléster de éster {[2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-metil} de ácido ditiocarbónico, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

45 A una mezcla de AIBN (6,4 mg, 39,2 μ moles) e hidruro de tri-n-butilestaño (93,1 μ l, 349 μ moles) en tolueno (4 ml) se añadió una solución del metiléster de éster {[2-(4-terc-butil-fenil)-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-metil} de ácido ditiocarbónico crudo en tolueno (1 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura

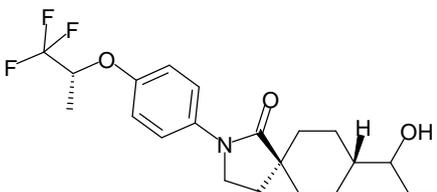
ambiente, se filtró en una almohadilla corta de sílice y se purificó directamente mediante cromatografía flash de columna (0% a 100% de AcOEt en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 93%). MS (m/e): 496,5 (MH⁺).

Etapa 2: (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-(2H-pirazol-3-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 5 A una solución de (5 α ,8 β)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (indicada en el Ejemplo 364, etapa 1; 20 mg, 40 μ moles) en etanol (1 ml) se añadió solución de HCl (aq.) 3 M (605 μ l, 1,82 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se refrescó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 88%). MS (m/e): 366,3 (MH⁺).

Ejemplo 365

(5 α ,8 β)-8-(1-Hidroxi-propil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 Etapa 1: 1-oxo-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído

- A una solución de 8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (50 mg, 135 μ moles, obtenida en el Ejemplo 252, etapa 2) en cloroformo se añadió ácido tósico (26 mg, 135 μ moles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash de columna (grad. de 0% a 80% de EtOAc en heptano) que rindió el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 14%). MS (m/e): 370,1 (MH⁺).

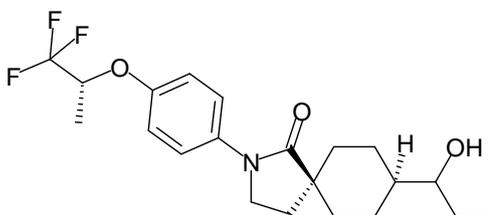
Etapa 2: (5 α ,8 β)-8-(1-hidroxi-propil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 25 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 355, a partir de 1-oxo-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (indicado en el Ejemplo 365, etapa 1), mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio. Sólido blanco (50%). MS (m/e): 400,1 (MH⁺).

En la etapa de purificación cromatográfica, también se aisló el compuesto *cis* (5 α ,8 α)-8-(1-hidroxi-propil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver el Ejemplo 366).

Ejemplo 366

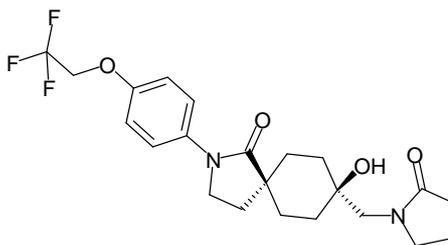
- 30 (5 α ,8 α)-8-(1-Hidroxi-propil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se aisló de la reacción indicada en el Ejemplo 365, etapa 2, a partir de 1-oxo-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-8-carbaldehído (indicada en el Ejemplo 365, etapa 1) mediante tratamiento con bromuro de etilmagnesio. Sólido blanco (30%). MS (m/e): 400,1 (MH⁺).

- 35 **Ejemplo 367**

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

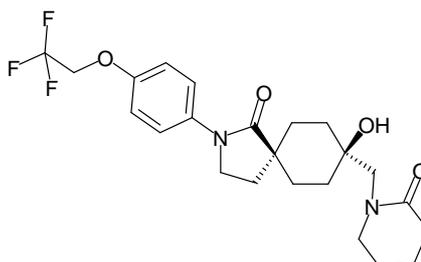
- 5 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 346, etapa 1, a partir de 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (indicada en el Ejemplo 86, etapa 1) y yoduro de trimetilsulfoxonio. Sólido blanco (87%). MS (m/e): 356,1 [MH⁺].

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

- 10 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 367 etapa 1) y pirrolidín-2-ona a 110°C durante la noche. Sólido blanco (33%). MS (m/e): 441,3 (MH⁺).

Ejemplo 368

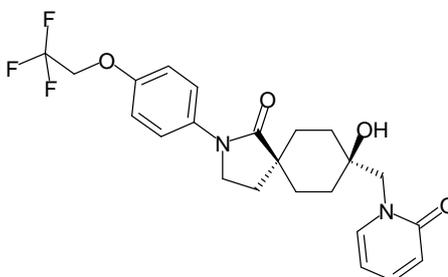
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-piperidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



- 15 El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 367, etapa 1) y piperidín-2-ona a 110°C durante la noche. Sólido blanco (6%). MS (m/e): 455,3 (MH⁺).

Ejemplo 369

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20

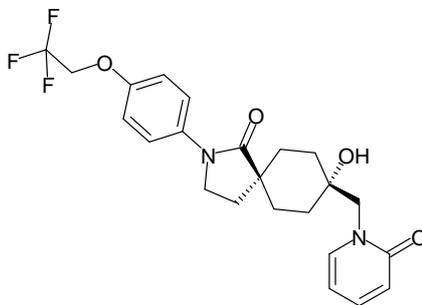
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 347, a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 367, etapa 1) y piridín-2-ol a 110°C durante la noche. Sólido blanco (48%). MS (m/e): 451,2 (MH⁺).

- 25 En la etapa de purificación cromatográfica, también se aislaron el compuesto *trans* (5 α ,8 β)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y el regioisómero *cis*

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (ver los Ejemplos 370 y 371).

Ejemplo 370

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

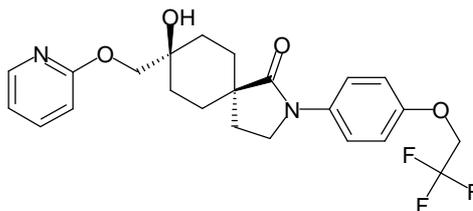


5

El compuesto del título se aisló de la reacción indicada en el Ejemplo 369, a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 367 etapa 1) y piridín-2-ol a 110°C durante la noche. Sólido blanco (3%). MS (m/e): 451,2 (MH⁺).

Ejemplo 371

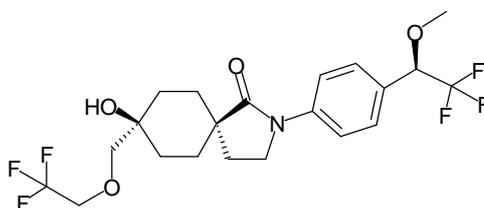
10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



El compuesto del título se aisló de la reacción indicada en el Ejemplo 369, a partir de 8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (indicada en el Ejemplo 367, etapa 1) y piridín-2-ol a 110°C durante la noche. Sólido blanco (5%). MS (m/e): 451,2 (MH⁺).

15 **Ejemplo 372**

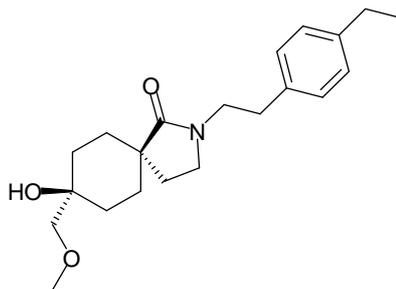
(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



20 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 137, a partir de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona (78 mg, obtenida en el Ejemplo 155), mediante alquilación con yodometano en forma de un aceite incoloro (19 mg). MS (m/e): 470,3 (MH⁺).

Ejemplo 373

(5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: (3 α ,6 α)-8-[2-(4-etil-fenil)-etil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona

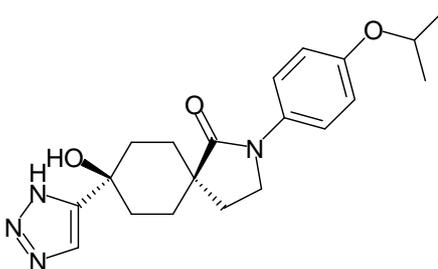
5 Este material se obtuvo análogamente al Ejemplo 110, etapa 1, a partir de 2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona (1,0 g, obtenida en el Ejemplo 161, etapa 2), mediante tratamiento con yoduro de trimetilsulfoxonio en forma de un sólido incoloro (560 mg). MS (m/e): 314,2 (MH⁺).

Etapa 2: (5 α ,8 α)-2-[2-(4-etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[2-(4-etil-fenil)-etil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (100 mg), mediante tratamiento con metilato sódico en forma de un sólido incoloro (100 mg). MS (m/e): 346,2 (MH⁺).

10 **Ejemplo 374**

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decán-1-ona



Etapa 1: 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol

15 Se trató gota a gota hidruro sódico (289 mg; suspensión al 60% en aceite de parafina) en THF (10 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente con una solución de 1,2,3-triazol (500 mg) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se trató a 0°C gota a gota con (2-clorometoxi)etiltrimetilsilano (1,21 g). Se continuó la agitación durante 2 horas. La reacción se refrescó con agua (10 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo una vez con AcOEt (15 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un producto crudo que se utilizó sin purificación adicional. Líquido incoloro (1,5 g). MS (m/e): 198,204 (M-H⁺).

Etapa 2: (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decán-1-ona

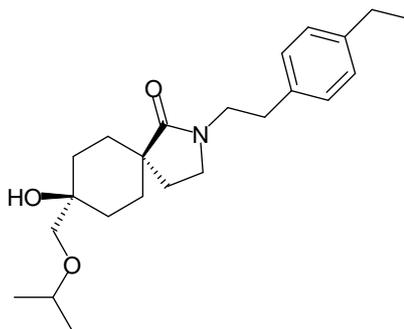
25 Se preparó un intermediario protegido de (5 α ,8 α)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decán-1-ona análogamente al Ejemplo 212, a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol, 2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona y n-butil-litio, en forma de un sólido incoloro. MS (m/e): 501,2 (MH⁺).

30 Para la desprotección, se disolvió el intermediario (73 mg) en diclorometano (4 ml) y etanol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (1,12 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se vertió en agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de diclorometano y AcOEt), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (27 mg). MS (m/e): 371,2 (MH⁺).

Ejemplo 375

ES 2 538 005 T3

(5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona



5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 110, etapa 2, a partir de (3 α ,6 α)-8-[2-(4-etil-fenil)-etil]-1-oxa-8-aza-dispiro[2.2.4.2]dodecán-7-ona (200 mg, obtenida en el Ejemplo 373, etapa 1), mediante tratamiento con isopropóxido sódico en forma de un sólido incoloro (119 mg). MS (m/e): 374,4 (MH⁺).

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de tabletas que presentan la composición siguiente:

		<u>En cada tableta</u>
10	Ingrediente activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
15	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
		425 mg

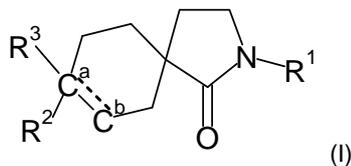
Ejemplo B

20 Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

		<u>En cada cápsula</u>
	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
25	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 R¹ es alquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en los que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alqueno, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo y alquilsulfonilo;

20 R² es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxialquilo, oxetanilalcoxialquilo, alquilo oxetanilalcoxialquilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, dihidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, haloalquilalcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilcarbonilo, alqueno, hidroxialqueno, alcoxialqueno, alquino, hidroxialquino, alcoxialquino, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, oxopirrolidinilalquilo, oxopiperidinilalquilo, triazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, fenoxialquilo, piridiniloxialquilo, oxopiridinilalquilo, (hidroxilo)(pirazolil)alquilo, pirazolilalquilo, benciloxialquilo, fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido o fenilalquilo sustituido, en los que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, triazolilo sustituido, pirazolilo sustituido, isoxazolilo sustituido, tiofenilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, piridiniloxialquilo sustituido, oxopiridinilalquilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxihaloalquilo, haloalcoxialquilo, alqueno, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo y alquilsulfonilo;

R³ es R⁴-A-, en la que, en el caso de que el enlace entre el carbono Cᵃ y el carbono Cᵇ sea un doble enlace carbono-carbono, R³ se encuentra ausente,

35 o R² y R³ conjuntamente con el carbono Cᵃ al que se encuentran unidos forman un grupo carbonilo de fórmula -Cᵃ(O)- y el enlace entre el carbono Cᵃ y el carbono Cᵇ es un enlace sencillo carbono-carbono,

A es -O-, -S-, -S(O)₂-, -S(O)₂O- o -NR⁶C(O)O-,

40 R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, piridinilalquilo, piridazinilo, piridazinilalquilo, pirimidinilo, pirimidinilalquilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, pirazolilo, pirazolilalquilo, imidazolilo, imidazolilalquilo, triazolilo, triazolilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido o triazolilalquilo sustituido, en los que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridazinilalquilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirimidinilalquilo sustituido, pirazinilo sustituido, pirazinilalquilo sustituido, pirazolilo sustituido, pirazolilalquilo sustituido, imidazolilo sustituido, imidazolilalquilo sustituido, triazolilo sustituido y triazolilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo y hidroxialquilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

5 el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono, en los que, en el caso de que R¹ sea alquilo, el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido, en los que fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, piridinilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxihaloalquilo, alquilsulfonylo, cicloalquilsulfonyloxi y alquilsulfonyloxi,

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que R¹ es fenilo sustituido, en los que se sustituye fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y haloalcoxi.

15 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R² es alquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, alquilsulfonylalquilo, alcoxialquino, oxopirrolidinilalquilo, oxopiridinilalquilo o pirazolilo sustituido, en los que pirazolilo sustituido se sustituye con uno a tres alquilos.

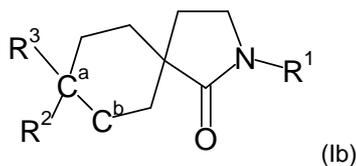
20 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alqueno, alcoxialquino o fenilalquilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R² es alquilo, alcoxialquilo o alcoxialquino.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que A es -O- o -NR⁶C(O)O-.

25 8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, pirazinilo, pirazinilalquilo, fenilalquilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido o pirazinilalquilo sustituido, en los que fenilalquilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridazinilo sustituido y pirazinilalquilo sustituido se han sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo y alcoxi.

30 9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que el enlace entre el carbono C^a y el carbono C^b es un enlace sencillo carbono-carbono y en los que estos compuestos presentan la fórmula (Ib):



10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionados de entre:

35 2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1,8-diona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

(5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

40 8-Metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-7-en-1-one;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Bencil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-But-3-enil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-propil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; y
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionados entre:
- (5 α ,8 α)-8-(2-Metoxi-etoxi)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona; y
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.
- 15 12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1a 9 seleccionados entre
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-prop-1-inil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metoxi-propil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-isopropilpiridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(prop-1-en-2-il)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-prop-1-inil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- Etil-éster de ácido [(5 α ,8 α)-8-hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-acético;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Metoxi-8-(2-metoxi-etil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isoButil-2-[4-(2-metoxi-Etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Dimetil-propil)-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropenil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Butil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(3-metoxipropil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxihil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxihil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxihil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5α,8α)-2-(4-((R)-1-etoxi-2,2,2-trifluoroetil)fenil)-8-hidroxi-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(metoximetil)-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-propoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Alil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5α,8α)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-hidroximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5α,8β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-Etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 2-[(5α,8α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]dec-8-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-((5α,8α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 20 2-((5α,8α)-8-Hidroxi-1-oxo-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-8-il)-N-metilacetamida;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Etilfenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8β)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona,
- 15 (5α,8α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 Ciclopropanosulfonato de 4-((5α,8α)-8-Hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo;
- Ciclopropanosulfonato de 4-((5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-1-oxo-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- Metanosulfonato de 4-((5α,8β))-8-Hidroxi-1-oxo-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decan-2-il)fenilo;
- (5α,8α)-8-Etil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8α)-2-(4-Etanosulfonil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 4-((5α,8α)-8-Hidroxi-1-oxo-8-(trifluorometil)-2-aza-spiro[4.5]decán-2-il)fenil cyclopropanesulfonate;
- (5α,8α)-8-Butil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-2-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxipropil)fenil)-8-hidroxi-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-(3,3,3-trifluoropropil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5α,8α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isobutil-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona
- (5α,8α)-8-Ciclobutil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopropil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Ciclopentil-8-hidroxi-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-fenil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-(2,2-Difluoro-1-hidroxietil)fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(tiofén-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5α,8α)-8-(5-Bromo-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-8-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropilfenil)-8-(metoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-4-vinil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etoximetil-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-fenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-fenoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metoxi-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 β)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Etil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Butoximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-fenoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Benciloximetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isobutoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-[(Ciclobutilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(oxetan-2-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Etilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(3-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(4-Fluoro-fenoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-2-(4-etil-fenil)-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-propoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-[(Ciclopentilmetoxi)metil]-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Dimetil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Etanosulfonilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 35 (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5α,8β)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-2-(4-Ciclopropil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2-Ciclopropil-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(3-metil-butoximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5α,8α)-8-Hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-8-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-metilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-propilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-mEtanosulfonilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 35 (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5α,8α)-8-Etoximetil-8-Hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

ES 2 538 005 T3

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropoximetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfinilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-terc-butilsulfanilmetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropilsulfanilmetil-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 30 (5 α ,8 α)-8-(1-Etil-propoximetil)-8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Etoximetil-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butyl-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 35 (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butyl-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butyl-fenil)-8-hidroxi-8-(propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butyl-fenil)-8-hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridín-3-il)-8-(propano-1-sulfonilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-8-etil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Acetil-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona ;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 β)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-fenil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-propil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-trifluorometil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-etoximetil-8-hidroxi-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 15 (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-Terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(piridín-3-iloximetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 20 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-piperidin-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 β)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(piridín-2-iloximetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 25 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-Etil)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-metoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decán-1-ona; y
- (5 α ,8 α)-2-[2-(4-Etil-fenil)-etil]-8-hidroxi-8-isopropoximetil-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.
13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 12, seleccionados de entre:
- 30 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-isopropil-2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;

- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-metoximetil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-propil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-il]-8-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-trifluorometil-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 5 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-(2,2-Difluoro-etoximetil)-8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- 10 (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-metil-propano-2-sulfonilmetil)-2-[6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridín-3-il]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona;
- (5 α ,8 α)-2-(4-terc-butil-fenil)-8-hidroxi-8-(2-oxo-2H-piridín-1-ilmetil)-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona y
- (5 α ,8 α)-8-Hidroxi-8-(2-oxo-pirrolidín-1-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-spiro[4.5]decán-1-ona.
14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.
- 15 15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador terapéuticamente inerte.