

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 724**

51 Int. Cl.:

C07D 221/20 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2005 E 05818772 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 1812005**

54 Título: **Compuestos de lactama y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

10.11.2004 US 626617 P

08.09.2005 US 715020 P

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

08.10.2015

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

**1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**YAO, WENQING;
HE, CHUNHONG;
ZHUO, JINCONG;
XU, MEIZHONG;
ZHANG, COLIN;
QIAN, DING-QUAN;
BURNS, DAVID y
METCALF, BRIAN W.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 724 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

Compuestos de lactama y su uso como productos farmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a moduladores de 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) y/o al receptor de mineralocorticoides (MR), composiciones de los mismos y métodos de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que regulan el metabolismo, la función y la distribución de las grasas. En los vertebrados, los glucocorticoides también tienen efectos fisiológicos profundos y diversos en el desarrollo, la neurobiología, la inflamación, la presión sanguínea, el metabolismo y la muerte celular programada. En humanos, el principal glucocorticoide producido endógenamente es el cortisol. El cortisol se sintetiza en la zona fascicular de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de respuesta neuroendócrino a corto plazo denominado eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol se realiza bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior es altamente regulada, generada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones de cortisol circulantes dentro de límites restringidos, con impulso positivo en el máximo diurno o durante períodos de estrés, y se atenúa rápidamente por un bucle de respuesta negativa que resulta de la capacidad del cortisol de suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CHR en el hipotálamo.

20 La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal; la aldosterona regula la homeostasis del sodio y el potasio. Hace cincuenta años se informó sobre un papel para el exceso de aldosterona en enfermedad humana en una descripción del síndrome de aldosteronismo primario (Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). Es claro ahora que los niveles elevados de aldosterona se asocian con efectos perjudiciales en el corazón y los riñones y son un factor de contribución importante para la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardíaca y la hipertensión.

25 Dos miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR), median la función de cortisol in vivo, mientras que el receptor intracelular para la aldosterona es el MR. Estos receptores también se denominan 'factores de transcripción dependientes de ligandos', dado que su funcionalidad depende de que el receptor se una a su ligando (por ejemplo, cortisol); tras la unión al ligando, estos receptores modulan directamente la transcripción mediante dominios de dedos de zinc de unión a ADN y dominios de activación transcripcional.

30 Históricamente, los principales determinantes de la acción de los glucocorticoides se atribuyeron a tres factores principales: 1) niveles de glucocorticoide circulante (impulsado principalmente por el eje HPA), 2) unión a proteína de glucocorticoides en circulación y 3) densidad del receptor intracelular dentro de tejidos objetivo. Recientemente se identificó un cuarto determinante de la función glucocorticoide: el metabolismo pre-receptor específico de tejido por parte de enzimas activadoras e inactivadoras de glucocorticoides. Estas enzimas 11- β hidroxisteroideas deshidrogenasas (11- β -HSD) actúan como enzimas testigo pre-receptoras que modulan la activación del GR y del MR mediante regulación de hormonas glucocorticoides. A la fecha se han clonado y caracterizado dos isozimas distintas de 11-beta-HSD: 11 β HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL y HSD11L) y 11 β HSD2. La 11 β HSD1 y la 11 β HSD2 catalizan la interconversión de cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-deshidrocorticosterona en roedores). La 11 β HSD1 se distribuye ampliamente en tejidos de rata y humanos; se ha detectado la expresión de la enzima y el ARNm correspondiente en pulmones, testículos y de manera más abundante en el hígado y tejido adiposo. La 11 β HSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción inversa de 11-oxorreducción, aunque la 11 β HSD1 actúa predominantemente como oxorreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación de cortisol de la cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha informado que regula el acceso de los glucocorticoides al GR. Por el contrario, la expresión de 11 β HSD2 se encuentra principalmente en tejidos objetivo mineralocorticoides tales como riñón, placenta, colon y glándula salival, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD que cataliza la inactivación del cortisol para transformarse en cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17) y se ha encontrado que protege el MR del exceso de glucocorticoides, tal como niveles altos de cortisol activo para el receptor (Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

55 In vitro, el MR se une a cortisol y aldosterona con una afinidad equivalente. La especificidad tisular de la actividad de aldosterona, sin embargo, se confiere mediante la expresión de 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona mediante 11 β HSD2 en el sitio del MR permite que la aldosterona se una a este receptor in vivo. La unión de aldosterona al MR resulta en la disociación del MR activado por ligando de un complejo multiproteico que contiene proteínas chaperonas, la translocación del MR al núcleo y su unión a elementos de respuesta de hormonas en regiones reguladoras de los promotores de genes objetivo. Dentro de la nefrona distal del riñón, la inducción de la expresión de quinasa 1 inducible por suero y glucocorticoides (sgk-1) conduce a la absorción de iones de Na⁺ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como la excreción de potasio con la

posterior expansión en volumen e hipertensión (Bhargava et al., (2001), *Endo* 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones elevadas de aldosterona se asocian con disfunción endotelial, infarto de miocardio, atrofia ventricular izquierda y la muerte. En un intento por modular estos efectos adversos se han adoptado múltiples estrategias de intervención para controlar la hiperactividad de la aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus consecuencias cardiovasculares asociadas. La inhibición de la enzima de conversión de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) son dos estrategias que afectan directamente el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el antagonismo de AT1R inicialmente reducen las concentraciones de aldosterona, las concentraciones circulantes de esta hormona regresan a los niveles de referencia con una terapia crónica (conocida como 'escape de aldosterona'). Es importante señalar que la coadministración del antagonista de MR espirolactona o espilrenona bloquea directamente los efectos perjudiciales de este mecanismo de escape y reduce considerablemente la mortalidad del paciente (Pitt et al., *New England J. Med.* (1999), 341: 709-719; Pitt et al., *New England J. Med.* (2003), 348: 1309-1321). Por lo tanto, el antagonismo del MR puede ser una estrategia de tratamiento importante para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensos con riesgo de daño de órganos objetivo.

Las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD se asocian con la patología humana. Por ejemplo, la 11 β HSD2 se expresa en tejidos sensibles a aldosterona tales como la nefrona distal, la glándula salival y las mucosas del colon, donde su actividad de deshidrogenasa de cortisol sirve para proteger el MR intrínsecamente no selectivo de la ocupación ilícita por parte del cortisol (Edwards et al. (1988) *Lancet* 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en 11 β HSD2 carecen de esta actividad de inactivación de cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de aparente exceso mineralocorticoide (también denominado 'SAME') caracterizado por hipertensión, hipopotasemia y retención de suero (Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205). De manera similar, las mutaciones en 11 β HSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad de glucocorticoides específica de tejido, y en el gen que codifica una enzima de generación de NAPDH colocalizada, la hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede resultar en deficiencia de reductasa de cortisona (CRD), en la que la activación de cortisona a cortisol no ocurre, resultando en exceso de andrógenos mediados por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahydrocortisona) con bajos metabolitos de cortisol o carente de éstos (tetrahydrocortisoles). Cuando se desafían con cortisona oral, los pacientes con CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajas. Estos individuos presentan exceso de andrógenos mediados por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), un fenotipo que se asemeja al síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoides es evidente a partir del hecho de que la alteración de la homeostasis en el eje HPA por exceso o deficiencia de secreción o acción resulta en el síndrome de Cushing o la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, Nueva York), 4ª Ed.: 387-524). Los pacientes con síndrome de Cushing (una enfermedad poco frecuente caracterizada por exceso de glucocorticoides sistémicos que se origina de tumores adrenales o pituitarios) o que reciben terapia de glucocorticoides desarrollan obesidad de grasa visceral reversible. Es interesante señalar que el fenotipo de los pacientes con síndrome de Cushing se asemeja mucho al del síndrome metabólico de Reaven (también conocido como Síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina) cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Sin embargo, el papel de los glucocorticoides en formas prevalentes de obesidad humana ha permanecido poco claro dado que las concentraciones de glucocorticoides no son elevadas en la mayoría de los pacientes que padecen síndrome metabólico. De hecho, la acción de los glucocorticoides en tejido objetivo no solo depende de los niveles circulantes, sino también de la concentración intracelular; la acción localmente mejorada de los glucocorticoides en tejido adiposo y músculo esquelético se ha demostrado en el síndrome metabólico. Se han acumulado pruebas acerca de que la actividad enzimática de la 11 β HSD1, que regenera los glucocorticoides activos de formas inactivas y juega un papel central en la regulación de la concentración intracelular de glucocorticoides, comúnmente es elevada en depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere un papel para la reactivación local de glucocorticoides en la obesidad y el síndrome metabólico.

Dada la capacidad de la 11 β HSD1 de regenerar el cortisol a partir cortisona circulante inerte, se ha prestado considerable atención a su papel en la amplificación de la función glucocorticoide. La 11 β HSD1 se expresa en muchos tejidos clave ricos en GR, incluidos tejidos de considerable importancia metabólica tales como el hígado y músculo adiposo y esquelético y, de esa forma, se ha postulado que asiste en la potenciación específica de tejido del antagonismo de la función de la insulina mediado por glucocorticoides. Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico con glucocorticoides circulantes normales en este último, así como b) la capacidad de la 11 β HSD1 de generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva de manera específica de tejido, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas asociadas en el síndrome X resultan de una mayor actividad de la 11 β HSD1 dentro del tejido adiposo, resultando en 'enfermedad de Cushing del omento' (Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213). En efecto, se ha demostrado que la 11 β HSD1 se regula hacia arriba en el tejido adiposo de roedores y humanos obesos (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J.*

Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

Un soporte adicional de esta idea ha surgido de estudios en modelos transgénicos de ratón. La sobreexpresión específica de tejido adiposo de la 11 β HSD1 bajo el control del promotor α P2 en ratón produce un fenotipo extraordinariamente reminiscente del síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Es importante señalar que este fenotipo no ocurre con un aumento en la corticosterona circulante total, sino que, por el contrario, es impulsado por una producción local de corticosterona dentro de los depósitos adiposos. La actividad aumentada de la 11 β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a aquella observada en la obesidad humana (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión mediada por 11 β HSD1 de glucocorticoide inerte en glucocorticoide activo puede influir en gran medida en la sensibilidad de todo el cuerpo a la insulina.

Basado en estos datos, se podría predecir que la pérdida de la 11 β HSD1 conduciría a un aumento de la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia específica de tejido en los niveles de glucocorticoides activos. Este es, de hecho, el caso según se muestra en los estudios con ratones con deficiencia de la 11 β HSD1 producidos mediante recombinación homóloga (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones están completamente desprovistos de actividad de 11-ceto reductasa, lo que confirma que la 11 β HSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-deshidrocorticosterona inerte. Los ratones con deficiencia de 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por dieta y estrés, exhiben inducción atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran más sensibilidad a la insulina dentro del tejido adiposo y tienen un mejor perfil lipídico (menos triglicéridos y mayor HDL cardioprotector). Además, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por dieta alta en grasas. Tomados juntos, estos estudios con ratones transgénicos confirman un papel para la reactivación local de glucocorticoides en el control de la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, y sugieren que la inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 puede resultar beneficioso para el tratamiento de varios trastornos relacionados con los glucocorticoides, incluida la obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

Los datos que respaldan esta hipótesis han sido publicados. Recientemente, se ha informado que la 11 β HSD1 juega un papel en la patogénesis de la obesidad central y la aparición del síndrome metabólico en humanos. Una mayor expresión del gen 11 β HSD1 se asocia con anomalías metabólicas en mujeres obesas y se sospecha que dicha expresión aumentada de este gen contribuye a una mayor conversión local de la cortisona en cortisol en tejido adiposo de individuos obesos (Engeli, et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

Se demostró que una clase nueva de inhibidores de la 11 β HSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mejora la sensibilidad a la insulina hepática y reduce los niveles de glucosa en sangre en cepas hiperglicémicas de ratones (Barf et al. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts et al. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Más aun, se ha informado recientemente que los inhibidores selectivos de la 11 β HSD1 pueden mejorar la hiperglicemia grave en ratones obesos genéticamente diabéticos. De esta forma, la 11 β HSD1 es un objetivo farmacéutico prometedor para el tratamiento del síndrome metabólico (Masuzaki, et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

A. Obesidad y síndrome metabólico

Tal como se describió anteriormente, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos del grupo de afecciones del síndrome metabólico, incluida la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión y/o hiperlipidemia. Los glucocorticoides son antagonistas conocidos de la acción de la insulina y las reducciones en los niveles de glucocorticoides locales mediante inhibición de cortisona intracelular a cortisol deberían aumentar la sensibilidad de la insulina hepática y/o periférica y posiblemente reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los ratones con inactivación de la 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben inducción atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran una sensibilidad a la insulina notoriamente aumentada dentro del tejido adiposo y tienen un perfil lipídico mejorado. Además, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por dieta alta en grasas (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). De esta forma, se predice que la inhibición de la 11 β HSD1 tiene múltiples efectos beneficiosos en el hígado, tejido adiposo y/o músculo esquelético, particularmente en relación con el alivio de los componentes del síndrome metabólico y/o la obesidad.

B. Función pancreática

Se sabe que los glucocorticoides inhiben la secreción de insulina estimulada por glucosa de células beta pancreáticas (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). Tanto en ratas Zucker *fa/fa* con síndrome de Cushing como diabéticas, la secreción de insulina estimulada por glucosa se reduce considerablemente (Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). Se ha reportado el ARNm y la actividad de la 11 β HSD1 en las células de los islotes pancreáticos de ratones *ob/ob* y la inhibición de esta actividad con carbenoxolano, un inhibidor de la 11 β HSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). De

esta forma, se prevé que la inhibición de la 11 β HSD1 tenga efectos beneficiosos en el páncreas, incluyendo la mejora de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

5 La deficiencia cognitiva leve es una característica común del envejecimiento que puede relacionarse a la larga con el avance de la demencia. Tanto en animales como en humanos de edad avanzada, las diferencias interindividuales en la función cognitiva general se han relacionado con la variabilidad en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73). Además, se ha propuesto que la desregulación del eje HPA que resulta en una exposición crónica al exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones del cerebro contribuye a la reducción de la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216). La 11 β HSD1 es abundante en el cerebro y se expresa en múltiples subregiones, incluido el hipocampo, la corteza frontal y el cerebelo (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6). El tratamiento de células del hipocampo primarias con el inhibidor de la 11 β HSD1 carbenoxolona protege las células de la exacerbación mediada por glucocorticoides de neurotoxicidad de aminoácidos de excitación (Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70). Además, los ratones con deficiencia de la 11 β HSD1 están protegidos de la disfunción del hipocampo asociada con glucocorticoides que se asocia con el envejecimiento (Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721). En dos estudios con grupos cruzados aleatorizados doble ciego controlados por placebo, la administración de carbenoxolona mejoró la fluidez verbal y la memoria verbal (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6). De esta forma, se prevé que la inhibición de la 11 β HSD1 reduce la exposición a glucocorticoides en el cerebro y protege contra los efectos nocivos de los glucocorticoides en la función neuronal, incluida la deficiencia cognitiva, demencia y/o depresión.

D. Presión intraocular

25 Los glucocorticoides pueden utilizarse tópicamente y sistémicamente en un amplio rango de afecciones en oftalmología clínica. Una complicación particular de estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta patología se caracteriza por un aumento considerable de la presión intraocular (PIO). Es su forma más avanzada y sin tratar, la PIO puede provocar una pérdida parcial del campo visual y finalmente ceguera. La PIO es producida por la relación entre la producción de humor acuoso y el drenaje. La producción de humor acuoso ocurre en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje a través de las células de la malla trabecular. La 11 β HSD1 se ha localizado en células NPE (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante para la amplificación de la actividad de los glucocorticoides dentro de estas células. Esta noción ha sido confirmada por la observación de que la concentración libre de cortisol excede en gran medida la de la cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). La importancia funcional de la 11 β HSD1 en el ojo ha sido evaluada mediante el uso de carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, la PIO se redujo un 18%. De esta forma, se prevé que la inhibición de la 11 β HSD1 en el ojo reduzca las concentraciones de glucocorticoides locales y PIO, produciendo efectos beneficiosos en el manejo del glaucoma y otros trastornos de la visión.

E. Hipertensión

40 Se ha propuesto que las sustancias hipertensivas derivadas de adipocitos tales como leptina y angiotensinógeno participan en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1 (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90), puede activar varias vías del sistema nervioso simpático, incluidas aquellas que regulan la presión sanguínea (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154). Además, se ha demostrado que el sistema de renina-angiotensina (RAS) es un determinante importante de la presión sanguínea (Walker et al. (1979) *Hypertension* 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y tejido adiposo, es el sustrato principal para la renina y genera la activación de RAS. Los niveles de angiotensinógeno en plasma son notoriamente elevados en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1, al igual que la angiotensina II y la aldosterona (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Es probable que estas fuerzas generen la presión sanguínea elevada observada en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1. El tratamiento de estos ratones con bajas dosis de antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Estos datos ilustran la importancia de la reactivación de glucocorticoides locales en tejido adiposo e hígado y sugiere que la hipertensión puede ser provocada o exacerbada por la actividad de la 11 β HSD1. De esta forma, se prevé que la inhibición de la 11 β HSD1 y la reducción en tejido adiposo y/o niveles de glucocorticoides hepáticos tengan efectos beneficiosos en la hipertensión y en trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

55 F. Enfermedad ósea

Los glucocorticoides tienen efectos adversos en los tejidos esqueléticos. La exposición prolongada, incluso a dosis moderadas, de glucocorticoides puede resultar en osteoporosis (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447) y mayor riesgo de fracturas. Los experimentos in vitro confirman los efectos nocivos de los glucocorticoides en células de resorción ósea (también conocidas como osteoclastos) y células de formación ósea

(osteoblastos). Se ha demostrado que la 11 β HSD1 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos así como células óseas de adultos, probablemente una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper et al. (2000) *Bones* 27: 375-381) y se ha demostrado que el inhibidor de la 11 β HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos óseos (Bellows et al. (1998) *Bones* 23: 119-125). De esta forma, se prevé que la inhibición de la 11 β HSD1 disminuya la concentración de glucocorticoides a nivel local dentro de los osteoblastos y osteoclastos, produciendo efectos beneficiosos en varias formas de enfermedades óseas, incluida la osteoporosis.

Actualmente se están desarrollando inhibidores de la 11 β HSD1 de molécula pequeña para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la 11 β HSD1, tales como las descritas anteriormente. Por ejemplo, se describen ciertos inhibidores en base a amida en el documento WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 y WO 2004/065351.

Los antagonistas de la 11 β HSD1 se han evaluado en ensayos clínicos humanos (Kurukulasuriya, et al., (2003) *Curr. Med. Chem.* 10: 123-53).

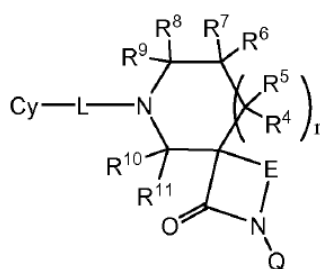
A la luz de los datos experimentales que adjudican a la 11 β HSD1 un papel en trastornos relacionados con glucocorticoides, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos dirigidos al aumento o supresión de estas vías metabólicas mediante la modulación de la transducción de señales de glucocorticoides a nivel de la 11 β HSD1.

Más aun, dado que el MR se une a aldosterona (su ligando natural) y cortisol con iguales afinidades, los compuestos que son diseñados para interactuar con el sitio activo de la 11 β HSD1 (que se une a cortisona/cortisol) también pueden interactuar con el MR y actuar como antagonistas. Dado que el MR está involucrado en la insuficiencia cardíaca, hipertensión y patologías relacionadas, incluidas aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño a las paredes vasculares y accidente cerebrovascular, son deseables antagonistas de MR, los cuales también pueden ser útiles para el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias complejas, incluidos trastornos del metabolismo lipídico, incluida dislipidemia o hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, así como aquellos asociados con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina y daño general a los órganos objetivo relacionado con la aldosterona.

Tal como se demuestra en la presente, siguen siendo necesarios nuevos fármacos mejorados que se dirijan a 11 β HSD1 y/o MR. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente ayudan a satisfacer ésta y otras necesidades.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de Fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes se definen en las reivindicaciones.

La presente invención adicionalmente proporciona composiciones que comprenden compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención adicionalmente proporciona un compuesto de la invención para su uso en medicina.

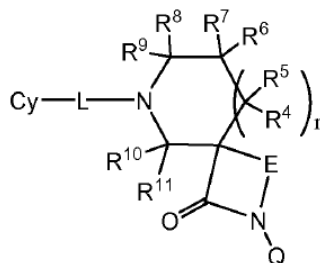
La presente invención adicionalmente proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11 β HSD1 o MR tal como se define en las reivindicaciones.

La presente invención adicionalmente proporciona un compuesto o composición para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11 β HSD1 o MR tal

como se define en las reivindicaciones.

Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

- 10 cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, heteroariloxi, alquínilo C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a;

L es (CR¹²R¹³)_{q1} y q1 es 0;

Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 por al menos un -W'-X'-Y'-Z';

cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, alquilo C₁₋₄, -O-heteroarilo, -(alquilo C₁₋₄)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d o NR^cC(O)OR^a;

- 15 E es etileno;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H;

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

- 20 R^a y R^a son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- 25 R^b y R^b son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- 30 R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- 40 R^e y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

r es 1.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, heteroariloxi, alquino C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo tienilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, alquino C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo y 2-oxo-[1,3]oxazinanilo; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, o SR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo o C₁₋₆ alquilo.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -NR^eC(O)O-Z, -C(O)O-Z, o NR^eC(O)-Z.

En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto puede seleccionarse de:

7-(4-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

7-(3-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

6-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

7-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

ES 2 547 724 T3

- 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 (5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 (5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 7-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-piridin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(trans-4hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo;
- 10 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo;
- 15 N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida;
 N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo;
- 20 N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 7-(4-Cloropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinoniitrilo;
 7-(5 -Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 6-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinato de metilo;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-isoquinolin-1-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida;
 4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarboniitrilo;
 4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarboniitrilo;
 4-{7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarboniitrilo;
 4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarboniitrilo;
- 35 4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarboniitrilo;
 (trans-4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetoniitrilo;
 (trans-4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetoniitrilo;

(trans-4-[7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil)acetonitrilo;

{trans-4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo;

{trans-4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo;

7-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

7-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona; y

6-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-*N,N*-dimetilnicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En varios lugares en la presente memoria descriptiva, se divulgan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en rangos. Específicamente se pretende que la invención incluya cada subcombinación individual de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende divulgar específicamente de forma individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

15 Asimismo, se apreciará que ciertas características que, a los efectos de mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, varias características que, a los efectos de ser breves, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada.

20 El término "de n miembros" en donde n es un número entero típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo enlazante alquilo divalente.

30 Tal como se utiliza en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquenilo enlazante divalente.

Tal como se utiliza en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo alquinilo enlazante divalente.

35 Tal como se utiliza en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

Tal como se utiliza en la presente, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

40 Tal como se utiliza en la presente, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclizados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados con (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano y similares.

45 Tal como se utiliza en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro heteroátomo en el anillo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen a modo no taxativo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo,

50

indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Tal como se utiliza en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclizados, en donde uno o más de los átomos que forman el anillo de carbono se reemplazan por un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o S. Grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. Los átomos que forman el anillo de carbono y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente por oxo o sulfido. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados con (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados de ftalimidilo, naftalimidilo y benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles o triples. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces dobles o triples.

Tal como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Tal como se utiliza en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃.

Tal como se utiliza en la presente, "heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo. Un ejemplo de heteroariloxi es piridina-2-iloxi [es decir, -O-(piridina-2-ilo)].

Tal como se utiliza en la presente, "arilalquilo" se refiere un alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere un alquilo sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

Tal como se utiliza en la presente, "amino" se refiere a NH₂.

Tal como se utiliza en la presente, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

Tal como se utiliza en la presente, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se pretende incluir a todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente y todos dichos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo de método incluye la recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico de formación de sal ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada

con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol.

Los compuestos de la invención incluyen también hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

- 5 Los compuestos de la invención incluyen también todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente en referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable entre beneficio/riesgo.

15 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos tal como se definen en las reivindicaciones. Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto base se modifica mediante conversión de un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formadas, por ejemplo, por ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

20 Tal como se utiliza en la presente, "profármacos" se refiere a cualquier portador unido covalentemente que libera el fármaco base activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse mediante modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de forma tal que se escinden las modificaciones, ya sea en manipulación de rutina o in vivo, a los compuestos base. Los profármacos incluyen compuestos en donde grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo se unen a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de los de los profármacos se describe en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Síntesis

40 Los compuestos novedosos de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones, pueden ser preparados en una variedad de formas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones, pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos tal como lo apreciarán los expertos en la técnica.

45 Los compuestos de la presente invención, tal como se definen en las reivindicaciones, pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que en donde se proporcionan condiciones de los procesos típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) también pueden utilizarse otras condiciones de los procesos, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o el disolvente particular utilizado, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

50 Los procesos descritos en la presente pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede ser monitoreada a través de medios espectroscópicos tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas o mediante cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

55 La preparación de los compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados puede ser determinada

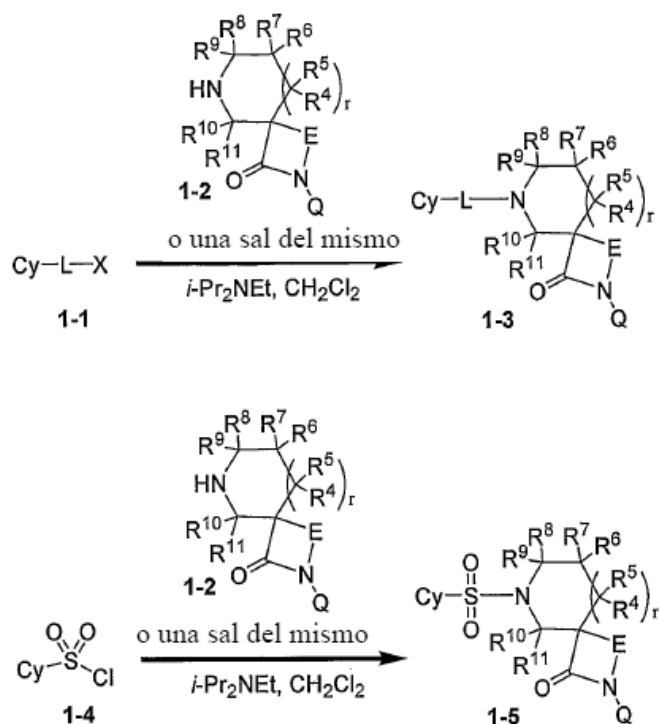
fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., Wiley & Sons, 1991.

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser básicamente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o productos a las temperaturas en las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que varían desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede llevar a cabo una reacción dada en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular pueden seleccionarse los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, utilizando las vías y técnicas de reacción descritas a continuación.

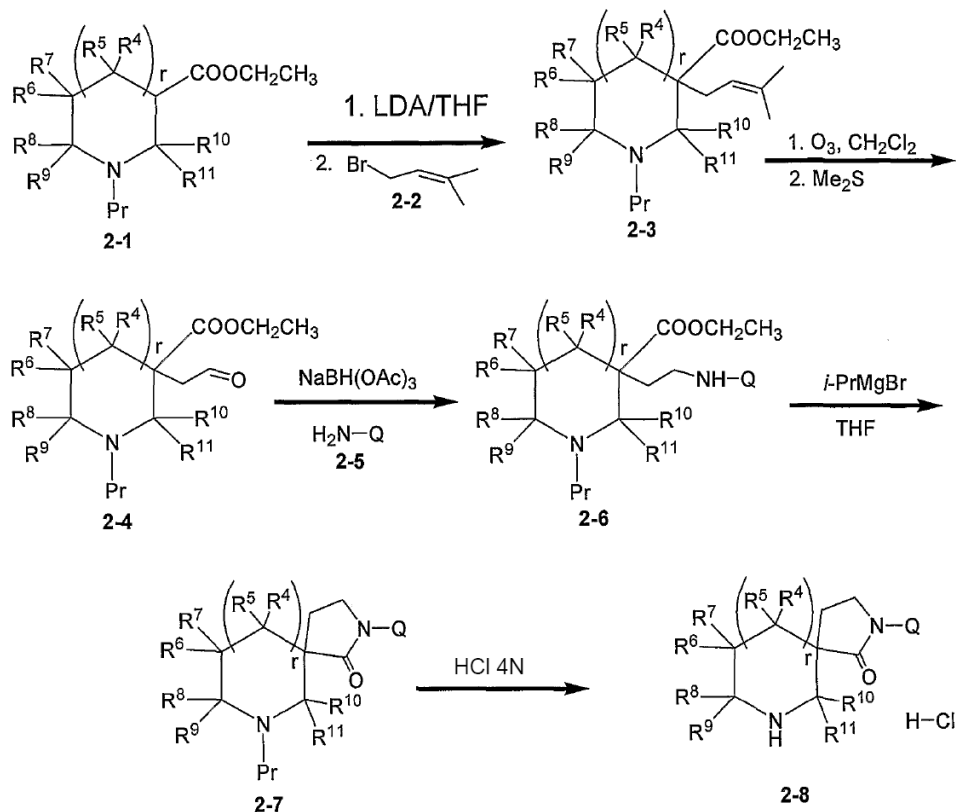
Los compuestos de la invención generalmente pueden prepararse mediante el método descrito en los Esquemas 1, 2 y 3. Los Esquemas 4, 5 y 6 se encuentran presentes a modo de referencia. Los reactivos de fórmula 1-1 (X es un grupo saliente tal como halo) pueden hacerse reaccionar con unas aminas de fórmula 1-2 (o sus sales) en un disolvente apropiado (por ejemplo, CH₂Cl₂) y opcionalmente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina para proporcionar los productos deseados 1-3. A modo de ejemplo, los cloruros de sulfonilo de fórmula 1-4 pueden hacerse reaccionar con las aminas de fórmula 1-2 para proporcionar compuestos unidos a sulfonilo de fórmula 1-5.

Esquema 1



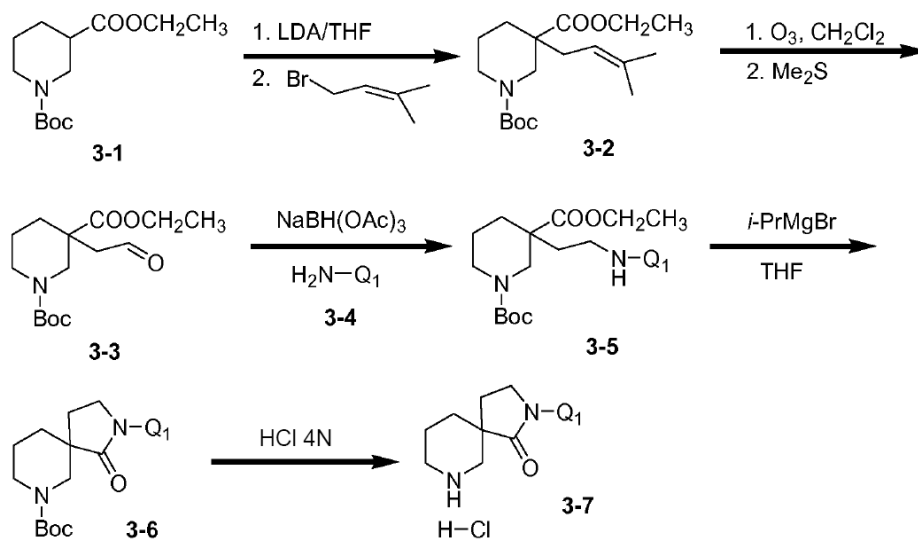
Una serie de aminas espirocíclicas de fórmula 2-8 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2. 2-1 N-protégido (Pr es un grupo protector amino tal como Boc) puede tratarse con una base tal como LDA a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahydrofurano con posterior adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno (2-2). El intermediario resultante (2-3) puede tratarse con ozono y luego reducirse con sulfuro de metilo para proporcionar el aldehído 2-4. La aminación reductora de 2-4 con aminas 2-5 puede llevarse a cabo en un disolvente tal como metanol y utilizando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y el producto 2-6 puede ciclizarse en presencia de una base tal como bromuro de isopropilmagnesio para proporcionar la lactama 2-7 que tras la escisión ácida del grupo Boc proporciona la amina deseada 2-8.

Esquema 2



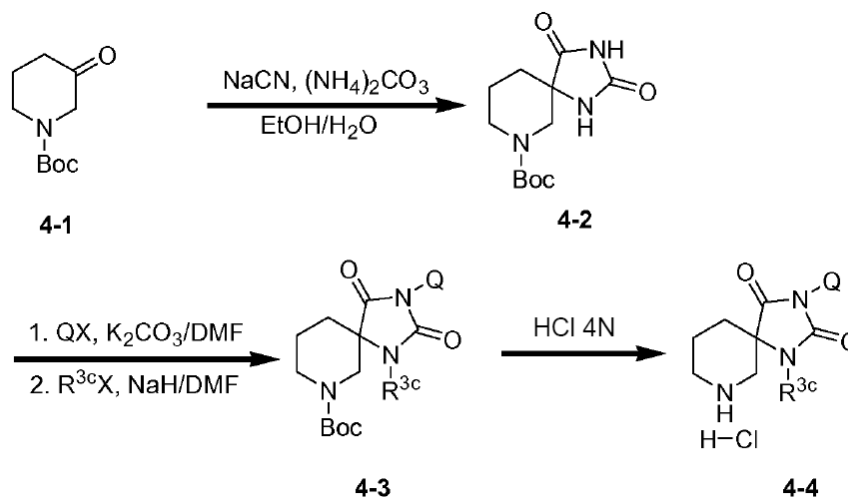
Una serie de aminas de fórmula **3-7** puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3. El tratamiento del éster etílico nipecótico protegido con Boc **3-1** con una base tal como LDA a baja temperatura en un disolvente tal como tetrahydrofurano con posterior adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno puede resultar en un intermediario **3-2**, que puede tratarse con ozono con posterior reducción con sulfuro de metilo para proporcionar el aldehído **3-3**. La aminación reductora de **3-3** con aminas **3-4** (en donde Q₁ es, por ejemplo, arilo o cicloalquilo sustituido o insustituido) puede llevarse a cabo en un disolvente tal como metanol y utilizando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El intermediario resultante **3-5** puede ciclizarse en presencia de una base tal como bromuro de isopropil magnesio para proporcionar la lactama **3-6** que tras la escisión ácida del grupo Boc proporciona la piperidina **3-7** deseada.

Esquema 3



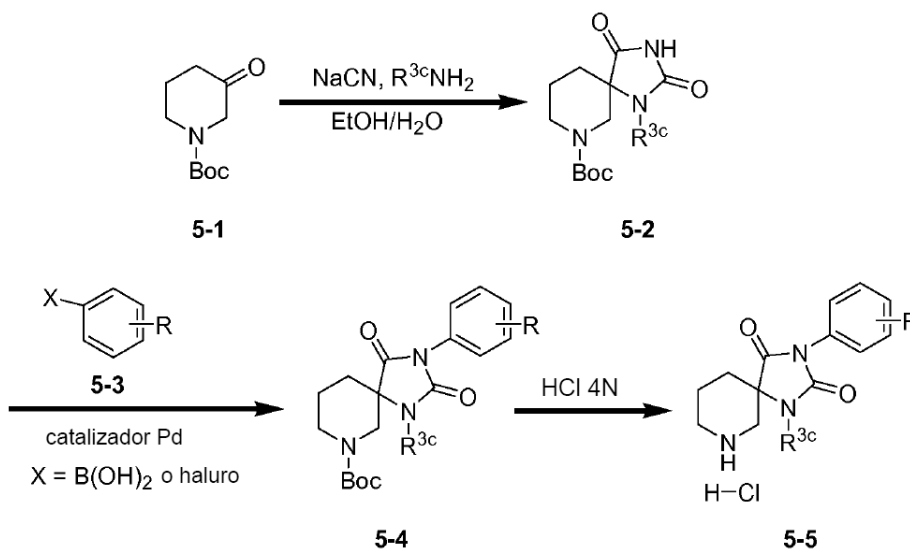
- 5 Una serie de piperidinas de **4-4** puede prepararse mediante el método descrito en el Esquema de referencia 4. El compuesto **4-1** puede convertirse fácilmente en la espirohidantoína **4-2** en condiciones de Bucherer-Bergs, utilizando, por ejemplo, carbonato de amonio y cianuro de sodio o cianuro de potasio en etanol acuoso. La alquilación del compuesto **4-2** con un equivalente de haluro de alquilo QX (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de carbonato de potasio en DMF y luego una alquilación con $R^{3c}X$ (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de hidruro de sodio en DMF proporciona hidantoínas sustituidas **4-3**, que tras la escisión ácida del grupo Boc proporciona las piperidinas **4-4** deseadas.

Esquema 4



- 10 De forma alternativa, el tratamiento del compuesto **5-1** con alquilaminas $R^{3c}NH_2$ y cianuro de sodio puede proporcionar derivados de hidantoína alquilada **5-2**. Las hidantoínas sustituidas aromáticas **5-4** pueden obtenerse mediante acoplamiento de compuestos **5-2** con ácidos borónicos aromáticos o haluros aromáticos **5-3** en presencia de un catalizador. La escisión ácida del grupo Boc proporciona las piperidinas **5-4** deseadas (Esquema de referencia 5).

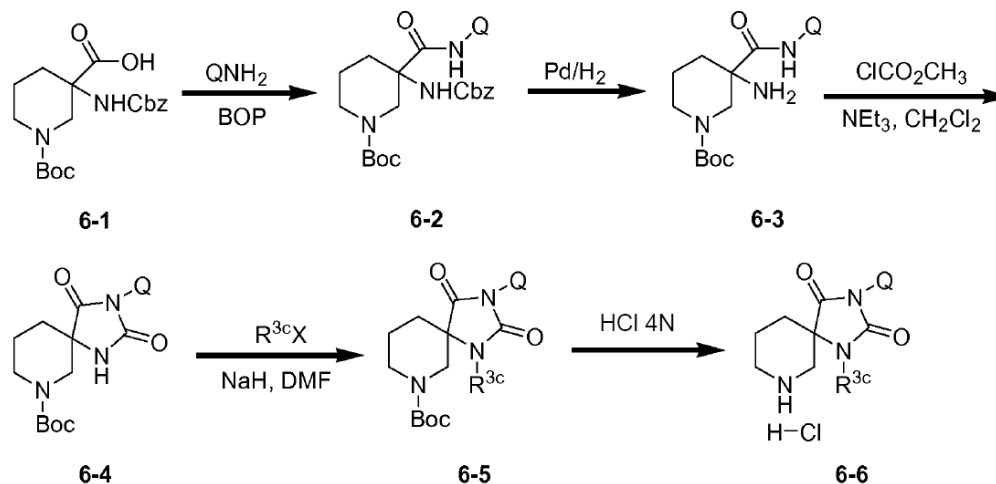
15 Esquema 5



- 20 En una ruta alternativa, también pueden prepararse piperidinas **6-6** mediante el método descrito en el Esquema de referencia 6. El aminoácido protegido **6-1** puede acoplarse con una amina $Q-NH_2$ utilizando un agente de acoplamiento tal como BOP para proporcionar el compuesto **6-2** que, a su vez, puede hidrogenarse en presencia de un catalizador de Pd para proporcionar el compuesto **6-3**. El compuesto **6-3** puede tratarse con cloroformiato de metilo y una base tal como trietilamina en CH_2Cl_2 para completar el cierre del anillo y formar la hidantoína **6-4**. Como

se describe previamente, la alquilación de N con $R^{3c}X$ (X es un grupo saliente tal como halo) puede proporcionar compuestos de fórmula **6-5** y la escisión ácida puede proporcionar compuestos de fórmula **6-6**.

Esquema 6



5 *Usos*

Los compuestos de la invención, tal como se definen en las reivindicaciones, pueden utilizarse en medicina.

La presente invención adicionalmente proporciona métodos de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de una enfermedad en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, depresión (por ejemplo, depresión psicótica), glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis, inflamación, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño a las paredes vasculares, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o daño general a los órganos objetivo relacionado con la aldosterona.

15 La invención también proporciona el uso de compuestos tal como se definen en las reivindicaciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tal como se define anteriormente.

En una realización de la invención, la invención también puede ser un compuesto tal como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

20 La invención también abarca el uso de un compuesto tal como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Tal como se utiliza en la presente, el término "célula" se refiere a una célula que se encuentra in vitro, ex vivo o in vivo. En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extraída de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula in vitro puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula in vivo es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. 25 En algunas realizaciones, la célula es un adipocito, una célula pancreática, un hepatocito, una neurona o célula que comprende el ojo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "poner en contacto" se refiere a unir restos indicados en un sistema in vitro o in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima 11 β HSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene 11 β HSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima 11 β HSD1. 30

Tal como se utiliza en la presente, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, se refiere a un animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

35 Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéutica efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que busca un investigador, veterinario, médico u otro facultativo en un tejido, sistema, animal, individuo o humano, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero no experimenta ni exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad;

5 (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo de la patología y/o sintomatología); y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o exhibe una patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

10 Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

15 Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones pueden prepararse de una manera que se conoce bien en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluida oftálmica y a las mucosas, incluida la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluido mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción mediante catéter de balón o insertos oftálmicos quirúrgicamente colocados en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede llevarse a cabo en forma de una única dosis de bolo o puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos, bases acuosas, en polvo u oleosas y espesantes convencionales y similares.

20 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En la elaboración de las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o está comprendido en dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta forma, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30 En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño apropiado de partícula antes de combinarse con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es básicamente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es básicamente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución básicamente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente malla 40.

45 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de forma tal que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

50 Las composiciones pueden formularse en forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más comúnmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente específicas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo para proporcionar el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

55 El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se comprenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada comúnmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluida la afección a tratar, la vía de la administración elegida, el compuesto realmente administrado, el peso y la respuesta

del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición de forma tal que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas igualmente efectivas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida luego se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

10 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o prepararse de otro para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando este último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente inerte pase intacto hacia el duodeno o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una variedad de materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención para la administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de maíz, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

25 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos y polvos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describieron anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a un respirador o máquina de respiración por presión positiva intermitente. La solución, la suspensión o las composiciones en polvo pueden administrarse por vía oral o nasal de dispositivos que proporcionan la formulación de manera apropiada.

30 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de qué se administra, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o detener al menos parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosis efectiva dependerá de la condición de enfermedad que se trata, así como del criterio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

40 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden estar filtradas de forma se estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal como se encuentran o liofilizarse, siendo la preparación liofilizada combinada con un portador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones de compuestos será típicamente de entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se comprenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores resultará en la formación de sales farmacéuticas.

45 La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se lleva a cabo el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar en función de un número de factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tamponada fisiológica acuosa conteniendo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos se ubican desde aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el rango de dosis es desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de dichas variables como el tipo y alcance de la evolución de la enfermedad o trastorno, el estado de salud en general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. La dosis efectiva puede extrapolarse de las curvas dosis-respuesta de los sistemas de prueba de modelos animales o in vitro.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, anticuerpos, supresores inmunes, agentes antiinflamatorios y similares.

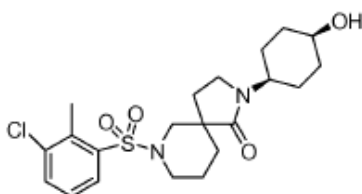
- La invención se describirá en mayor detalle mediante ejemplos específicos de la invención. También se muestran ejemplos de referencia. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de modo alguno. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para obtener básicamente los mismos resultados. Se evaluó la actividad de los compuestos de los Ejemplos como inhibidores de 11 β HSD1 y/o MR de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados en la presente.

Los Ejemplos de la invención se indican de esta forma “#”.

Los Ejemplos de referencia se indican de esta forma “*”.

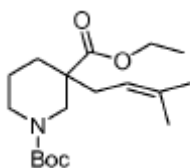
Ejemplos

- 10 Ejemplo 1 - *



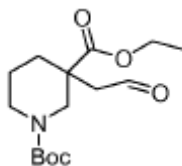
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Etapa 1. 3-(3-metilbut-2-en-1-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo



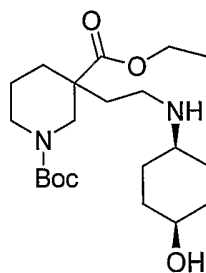
- 15 A una solución de piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (2,6 g, 10,0 mmol) en THF (30 mL) se agregó lentamente LDA (6,7 mL, 12,0 mmol, solución 1,8 M en heptano-tetrahidrofurano/etilbenceno) a -78°C y la mezcla se entibió lentamente hasta alcanzar -55°C durante 1 h. A esta mezcla se agregó lentamente 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,55 g, 10,5 mmol) y la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se aplacó con NH_4Cl saturado y se extrajo con éter dietílico y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto (2,75 g, 85%) se purificó mediante CombiFlash eluida con hexano/acetato de etilo.

Etapa 2. 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo

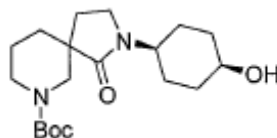


- 25 Se enfrió 3-(3-metilbut-2-en-1-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (2,75 g, 8,5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) hasta alcanzar -78°C y se pasó ozono en la mezcla de reacción hasta que se observó un color azul claro (aproximadamente 15 min). Luego se burbujeó nitrógeno a través de la solución para eliminar el exceso de ozono. Se agregó sulfuro de dimetilo (10 mL) y la reacción se entibió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción luego se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto (2,5 g).

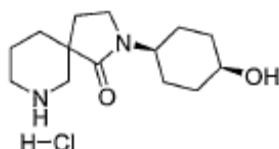
30

Etapa 3. 3-{2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo

Se agregó DIPEA (1,05 eq.) a una solución de hidrocloreto de trans-4-aminociclohexanol (0,080 g, 0,53 mmol) en metanol (2,0 mL) y se agitó durante 5 min. A esta solución se agregó 3-(2-oxoetil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,15 g, 0,5 mmol) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se acidificó mediante la adición de AcOH y se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase acuosa luego se acidificó mediante la adición de NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo que luego se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,17 g, 85%). LC-MS: 399,2 (M+H)⁺.

Etapa 4. 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo

Se agregó lentamente bromuro de iso-propilmagnesio (1,0 M en THF, 1,5 mL) a una solución de 3-{2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,15 g, 0,38 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La reacción luego se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,11 g, 85%). LC-MS: 353,2 (M+H)⁺, 297,1 (M+H-56)⁺.

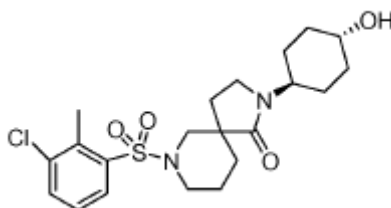
Etapa 5. hidrocloreto de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Se agregó cloruro de hidrógeno (2,0 mL, 4,0 M en 1,4-dioxano) a una solución de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo (0,10 g) en acetato de etilo (0,5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente luego se eliminó al vacío para proporcionar el producto. LC-MS: 253,2 (M+H)⁺.

Etapa 6. 7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Una solución de cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonyl (0,050 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) se agregó lentamente a una mezcla de hidrocloreto de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (0,060 g, 0,2 mmol) y DIPEA (0,10 mL, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con HCl diluido, agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash eluida con CH₂Cl₂/EtOAc. LC-MS: 441,2/443,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 - *

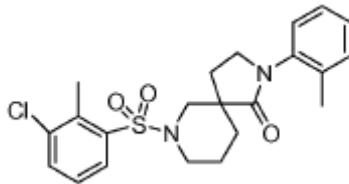
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

30

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 441,1/443,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 - *

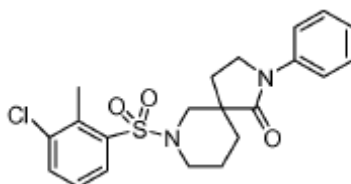
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 433,1/435,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4 - *

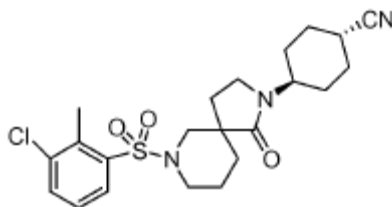
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 419,2/421,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 5 - *

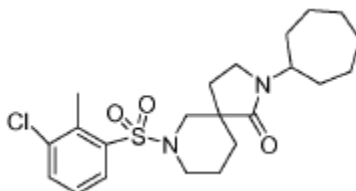
Trans-4-{7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 450,2/452,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6 - *

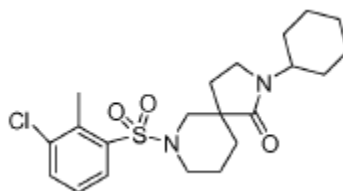
15 7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-cicloheptil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 439,1/441,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 - *

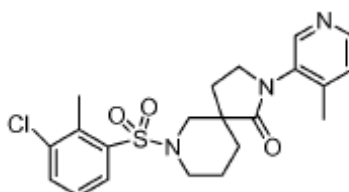
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 425,1/427,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 8 - *

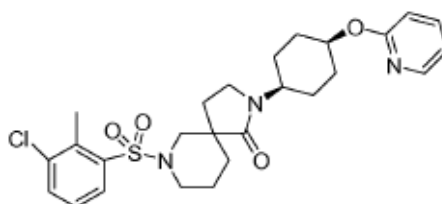
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(4-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 434,1/435,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9 - *

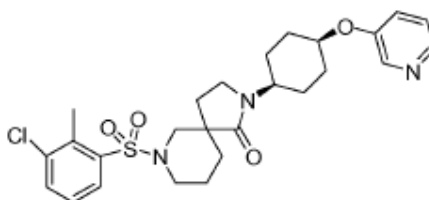
10 7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[cis-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 518,2/520,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10 - *

7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[cis-4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

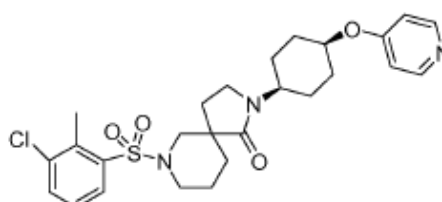


15

Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 518,2/520,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11 - *

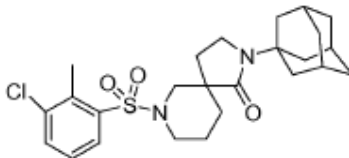
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[cis-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 518,2/520,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 12 - *

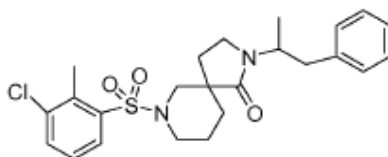
2-(1-Adamantil)-7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 477,2/479,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13 - *

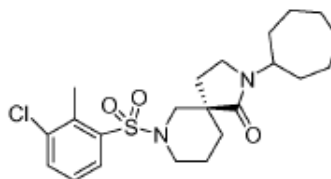
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-(1-metil-2-feniletíl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 1. LC-MS: 461,1/463,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 14 - *

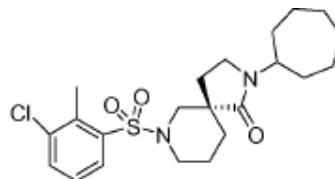
(5R)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-cicloheptil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización una columna quiral para separar los enantiómeros del ejemplo 6. LC-MS: 439,1/441,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 15 - *

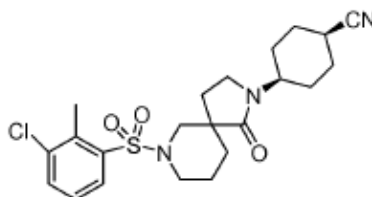
(5S)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-cicloheptil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 1. LC-MS: 439,1/441,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 16 - *

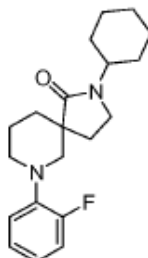
cis-4-{7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il)ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 1. LC-MS: 450,2/452,2 (M+H)⁺,

Ejemplo 17 - *

2-Ciclohexil-7-(2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5

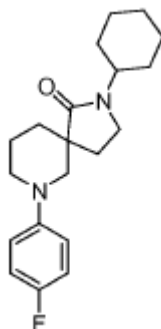
Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y luego el siguiente procedimiento de acoplamiento de amina/arilo mediado por microondas:

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (0,025 g, 0,000092 mol), 1-bromo-2-fluorobenceno (0,032 g, 0,00018 mol) y *tert*-butóxido de sodio (0,026 g, 0,00027 mol) en DMSO (0,5 mL) se irradió con microondas a 180°C durante 5 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar temperatura ambiente el producto bruto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 331,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 18 - *

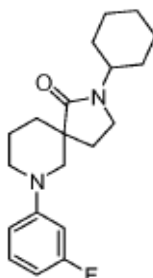
2-Ciclohexil-7-(4-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 331,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 19 - *

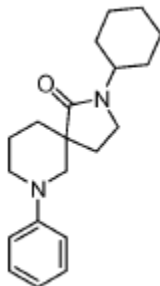
2-Ciclohexil-7-(3-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



20 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 331,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20 - *

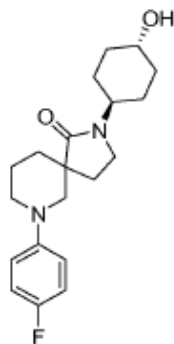
2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 313,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21 - #

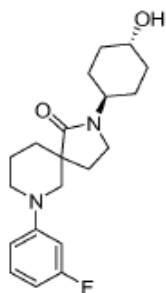
7-(4-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 347,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22 - #

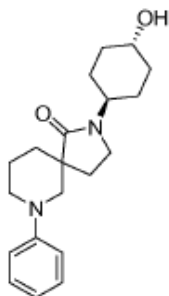
7-(3-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 347,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23 - #

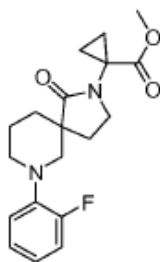
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los para la síntesis del ejemplo 17. LC-MS: 329,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 26 - *

1-[7-(2-fluorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclopropanocarboxilato de metilo



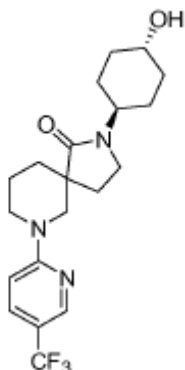
10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-3 y luego el siguiente procedimiento de aminación reductora/ciclización y de acoplamiento de amina/arilo como se describe en el ejemplo:

15 Se agitó ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (0,10 g, 0,00099 mol) en MeOH (3 mL) con HCl 4N (1,5 mL) a TA durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que el ácido carboxílico se convirtió exitosamente en éster metílico. (m/z 116,3). Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 150 mg de la sal HCl de éster metílico. Este éster metílico, 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-*tert*-butilo (0,25 g, 0,00084 mol) y trietilamina (190 μL, 0,0013 mol) en 1,2-dicloroetano (1,5 mL, 0,019 mol) se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,35 g, 0,0017 mol) con agitación. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 70°C y se agitó durante 16 h. Los datos de la LCMS indicaron que se formó el anillo espiro y se hidrolizó el éster metílico (m/z 283,0, (M-Bu+2H)⁺). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con HCl 1N, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para proporcionar 300 mg del material bruto. El residuo se agitó con una solución de MeOH (2 mL) en solución de HCl 4N-dioxano durante 2 h para formar el éster metílico. Los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 268 mg del producto deseado. LC-MS: 253,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 27 -

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

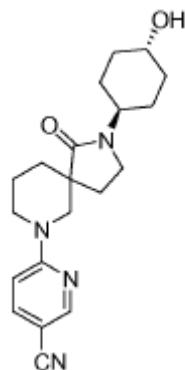


5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento de amina/arilo mediado por microondas:

10 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (5 mg, 0,00002 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (6 mg, 0,00003 mol) y trietilamina (20 μ L, 0,0001 mol) en N-metilpirrolidiona (800 μ L, 0,008 mol) se irradió con microondas a 180°C durante 10 min. Después de enfriarse, se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 1,7 mg del producto deseado. LC-MS: 398,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 28 -

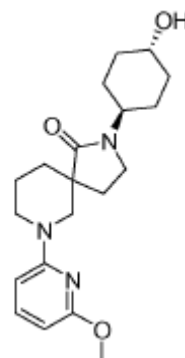
6-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 355,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 29 -

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



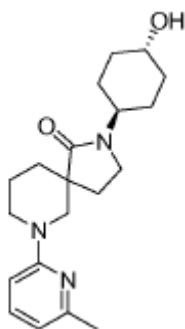
Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 1, etapas 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento de amina/arilo mediado por microondas:

5 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (35 mg, 0,00012 mol), 2-bromo-6-metoxipiridina (34 mg, 0,00018 mol), trietilamina (200 μ L, 0,001 mol) y yoduro de cobre(I) (28 mg, 0,00014 mol) en N-metilpirrolidinona (1,0 mL, 0,010 mol) se irradió con microondas a 180°C durante 20 min. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriara hasta alcanzar TA la mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 8,3 mg del producto deseado. LC-MS: 360,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 30 - #

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

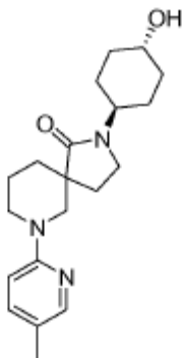


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 344,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 31 - #

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

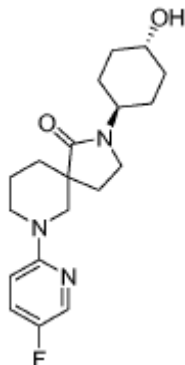


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 344,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 32 - #

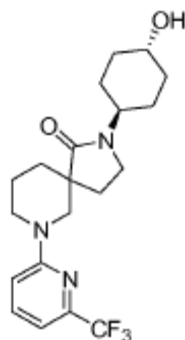
7-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 348,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 33 - #

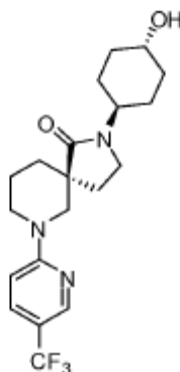
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 398,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34 - #

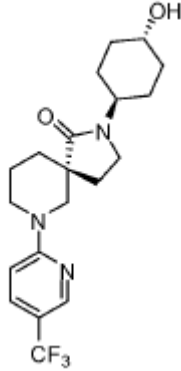
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante separación quiral del ejemplo 27. LC-MS: 398,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35 - #

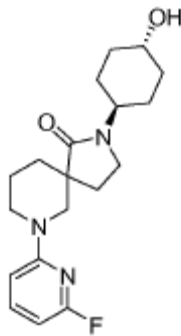
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante separación quiral del ejemplo 27. LC-MS: 398,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 36 - #

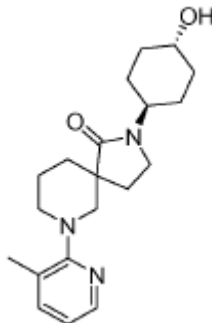
7-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 348,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 37 - #

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

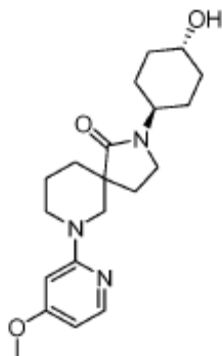


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 344,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 38- #

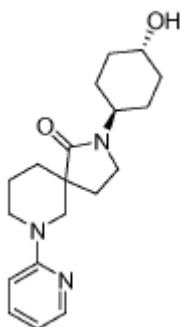
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 360,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 39 - #

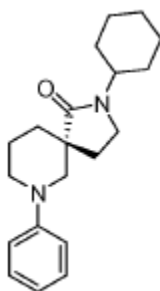
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-piridin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 330,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40 - *

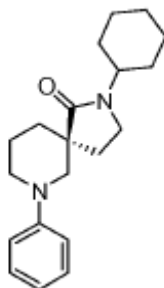
(5R)-2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 17 con posterior separación de los enantiómeros utilizando una columna quiral. LC-MS: 313,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 41 - *

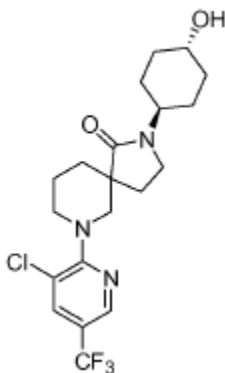
(5S)-2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 17 con posterior separación de los enantiómeros utilizando una columna quiral. LC-MS: 313,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 42- #

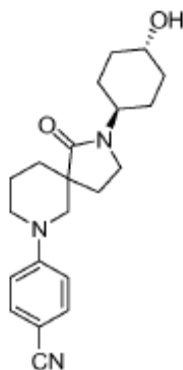
7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43 - #

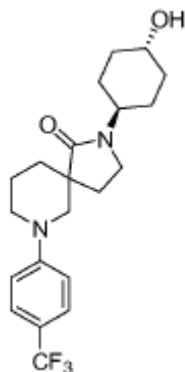
4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 17, con la excepción de que NaO-(t-Bu) se reemplazó por K₂CO₃. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 44-

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

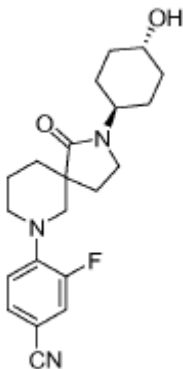


5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento de amina/arilo mediado por microondas:

10 Una mezcla de hidrocloreto de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (25 mg, 0,000086 mol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (29 mg, 0,00013 mol), *tert*-butóxido de sodio (28 mg, 0,00029 mol), acetato de paladio (0,6 mg, 0,000002 mol) y 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (0,8 mg, 0,000002 mol) en 1,4-dioxano (1,0 mL, 0,013 mol) se calentó a 100°C con agitación durante 16 h. La LCMS indicó que la mayor parte del producto deseado se oxidó hasta proporcionar la cetona de forma que la mezcla de reacción bruta se enfrió hasta alcanzar -10°C y se agregó 1,0 M de L-Selectride® en tetrahidrofurano (0,2 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. La LCMS indicó que la cetona se convirtió en el alcohol. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 5,2 mg del producto deseado. LC-MS: 397,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 45 -

3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo

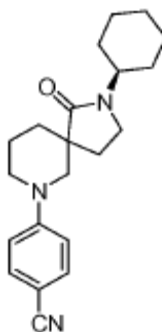


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 43. LC-MS: 372,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 46 - *

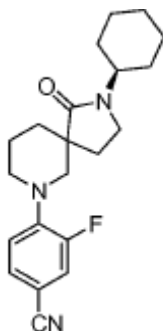
4-(2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il)benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 43. LC-MS: 338,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 47 - *

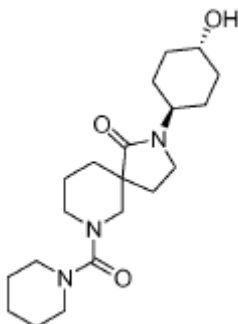
4-(2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il)-3-fluorobenzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 43. LC-MS: 356,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 48 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(piperidin-1-ilcarbonyl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento de urea.

Etapas 1. 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de 4-nitrofenilo

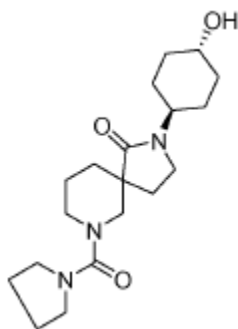
20 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona(0,30 g, 0,0010 mol), cloroformiato de p-nitrofenilo (0,25 g, 0,0012 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (540 μ L, 0,0031 mol) en cloruro de metileno (4 mL, 0,06 mol) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para proporcionar 120 mg del producto deseado.

Etapa 2. 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

- 5 A una solución de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (30 mg, 0,00007 mol) en tetrahidrofurano (0,5 mL, 0,006 mol) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (25,0 μ L, 0,000144 mol) y piperidina (10 μ L, 0,0001 mol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 364,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 49 - *

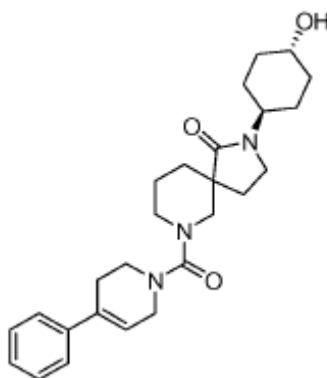
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 350,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 50 - *

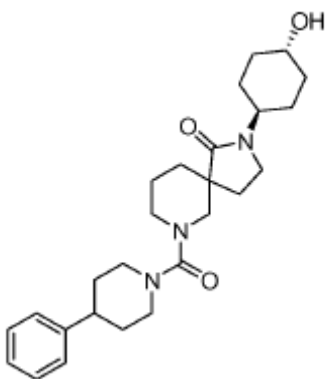
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 438,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 51 - *

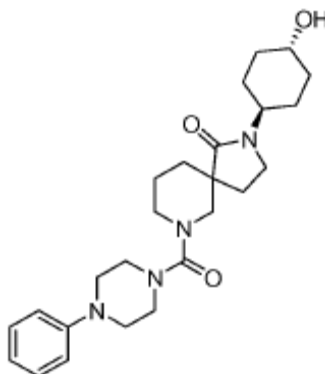
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 52 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

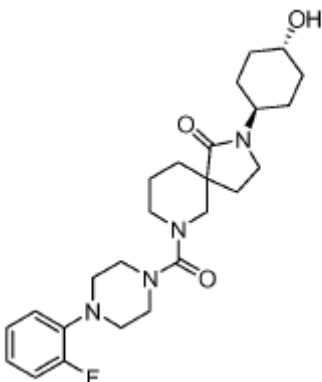


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 53 - *

7-[[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

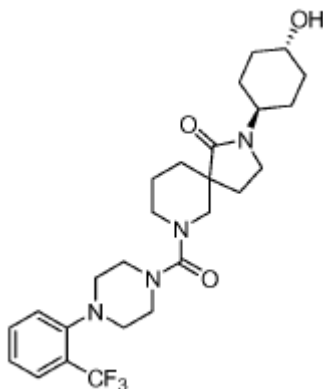


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 459,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 54 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

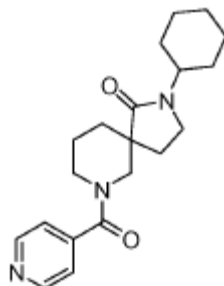


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 509,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55 - *

2-Ciclohexil-7-isonicotinoil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5

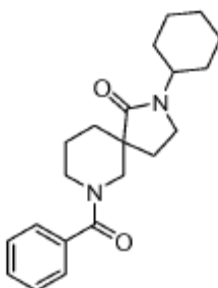
Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y luego el siguiente procedimiento de acilación:

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (15 mg, 0,000055 mol), hidrocloreuro de cloruro de isonicotinoilo (12 mg, 0,000066 mol) y trietilamina (27 μ L, 0,00019 mol) en acetonitrilo (0,5 mL, 0,01 mol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 18 mg del producto deseado. LC-MS: 342,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 56 - *

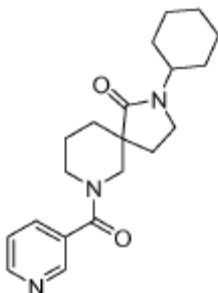
7-Benzoil-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 55. LC-MS: 340,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 - *

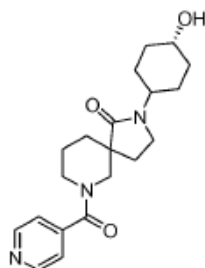
2-Ciclohexil-7-(piridin-3-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



20 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 55. LC-MS: 342,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 58 - *

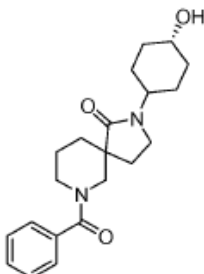
2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-isonicotinoil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 55. LC-MS: 358,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 59 - *

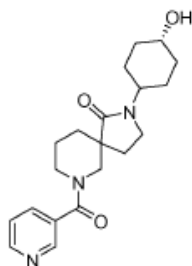
7-Benzoil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 55. LC-MS: 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60 - *

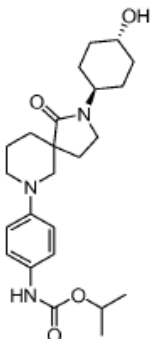
2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(piridin-3-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 55. LC-MS: 358,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 61 -

{4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo



Etapa 1. 7-(4-Aminofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

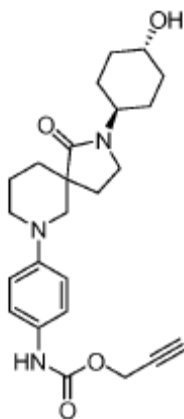
- 5 Una mezcla de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(4-nitrofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (0,13 g, 0,00028 mol, preparada mediante la utilización de un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 43), 10% Pd/C (activado) en metanol (5 mL, 0,1 mol) se agitó en una atmósfera de H₂ (balón) durante 1,5 hora. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado con rendimiento cuantitativo. LC-MS: 344,3 (M+H)⁺.

10 *Etapa 2. {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo*

Una mezcla de 7-(4-aminofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00006 mol), cloroformiato de isopropilo (11 mg, 0,000087 mol) y trietilamina (20 µL, 0,0002 mol) en cloruro de metileno (300 µL, 0,005 mol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 17,4 mg del producto deseado. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 62 - #

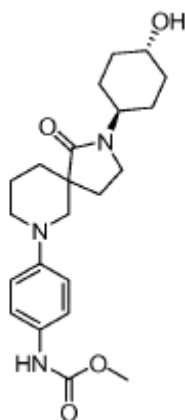
{4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 63 - #

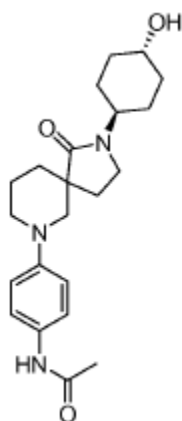
{4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 402,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 64 - #

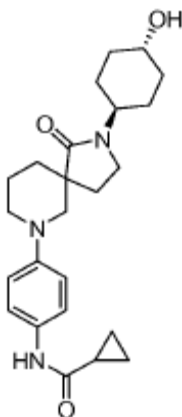
N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 386,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 65 - #

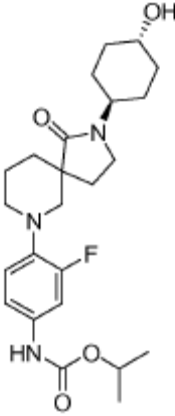
N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-fenil}-ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 66 - #

{3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo

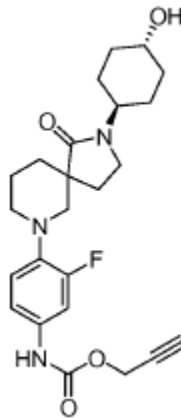


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 67 - #

{3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo

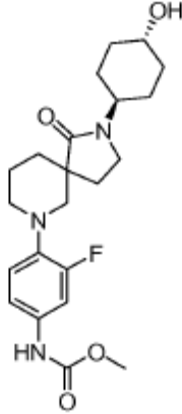


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 68 - #

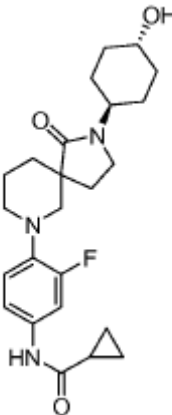
{3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 420,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 69 - #

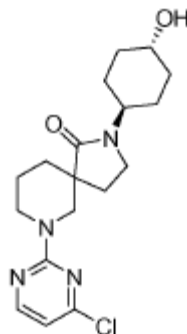
N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 70 - #

7-(4-Cloropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

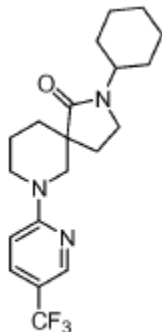


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 29. LC-MS: 365,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 71 - *

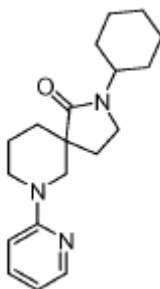
2-Ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 382,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 72 - *

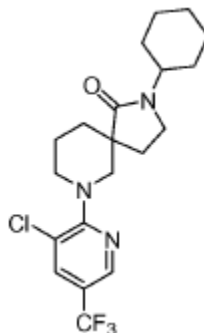
2-Ciclohexil-7-piridin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 314,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 73 - *

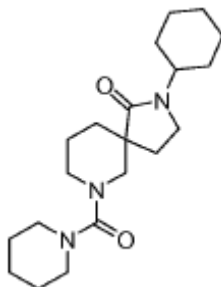
7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 74 - *

2-Ciclohexil-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

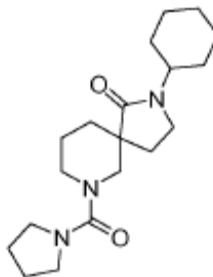


5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento de urea:

10 A una solución de hidrocloruro de 2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00007 mol) en cloruro de metileno (0,5 mL, 0,008 mol) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (14,0 μ L, 0,0000806 mol) y la solución se agitó a TA durante 5 min. antes de la adición de *N,N*-carbonildiimidazol (24 mg, 0,00015 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a TA durante 3 h, se agregó piperidina (6,2 mg, 0,00007 mol) y se continuó agitando durante 12 h. Para lograr que la reacción se completara, la mezcla se calentó a 170°C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 75 - *

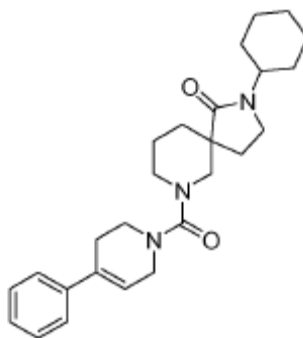
2-Ciclohexil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 334,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 76 - *

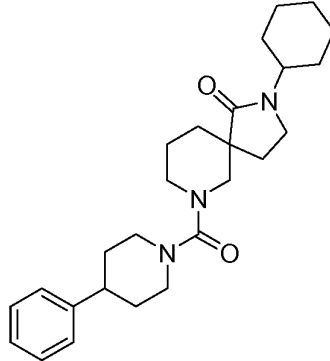
2-Ciclohexil-7-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



20 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 422,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 77 - *

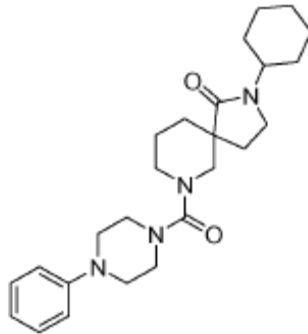
2-Ciclohexil-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 78 - *

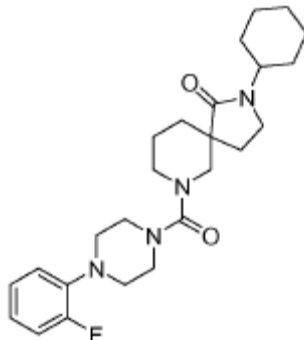
2-Ciclohexil-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 79 - *

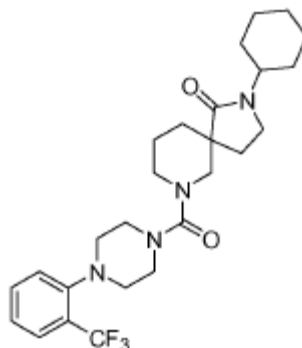
2-Ciclohexil-7-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 443,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 80 - *

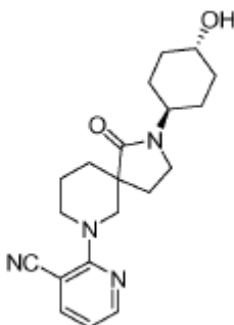
2-Ciclohexil-7-({4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 74. LC-MS: 493,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 83 - #

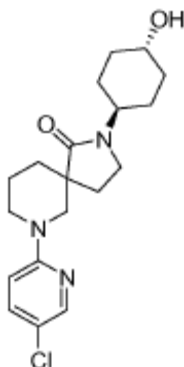
2-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 84 - #

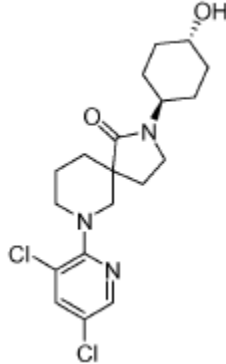
7-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 364,2/366,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 85 - #

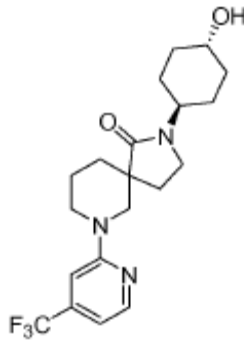
7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 398,2/400,2/402,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 86 - #

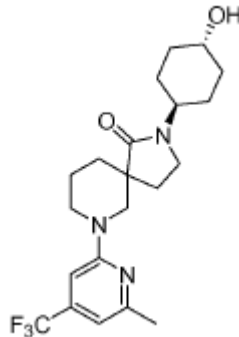
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 87 - #

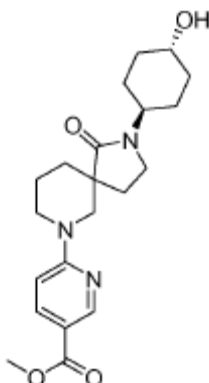
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 88 - #

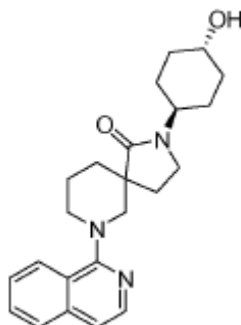
6-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 388,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 89 - #

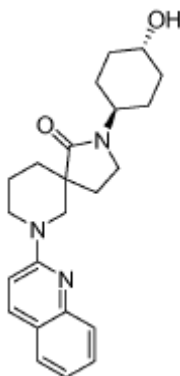
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-isoquinolin-1-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 380,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 90 - #

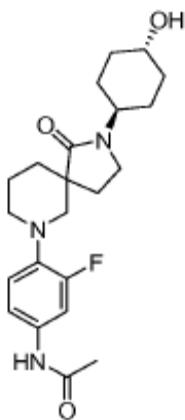
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 27. LC-MS: 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 91 - #

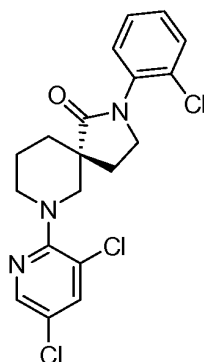
N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 61. LC-MS: 404,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 92 - *

(5R)-2-(2-Clorofenil)-7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

*Etapa 1. 3-(2-cloroetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo*

- 10 Se agregó lentamente diisopropilamida de litio (1,8 M en THF, 3,9 mL) a una solución de piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (1,50 g, 0,00583 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0,2 mol) a -78°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora para permitir que la temperatura aumentara hasta aproximadamente -50°C. Se agregó lentamente 1-bromo-2-cloro-etano (0,75 mL, 0,0082 mol) a la mezcla y luego la mezcla resultante se dejó entibiar hasta alcanzar TA (temperatura ambiente). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se aplacó con NH₄Cl saturado y se extrajo con éter etílico dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante CombiFlash eluyendo con hexano/EtOAc (máx. EA 20%).

Etapa 2. (5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo y (5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo

- 20 Se agregó lentamente hexametildisilazida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 2,5 mL) a una solución de ε-cloroanilina (0,14 g, 0,0011 mol) en tetrahidrofurano (4,0 mL, 0,049 mol) a -78°C y se agitó durante 30 min. A esta mezcla se agregó una solución de 3-(2-cloroetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,320 g, 0,00100 mol) en THF (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se aplacó mediante adición de metanol (2 mL) y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto racémico, que se purificó mediante CombiFlash (columna, de 12 g eluyendo con hexano/EtOAc con un máx. de EtOAc de 30%) para proporcionar el racemato deseado (0,26 g, 72%). LC-MS: 309,1 (M+H-t-Bu (56))⁺. Los enantiómeros puros se separaron mediante columna quiral. El pico de tiempo de retención más corto se designó como el enantiómero S y el pico de tiempo de retención más largo se designó como el enantiómero R (se encontró que el enantiómero R era activo).

Etapa 3. hidrocloreto de (5R)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

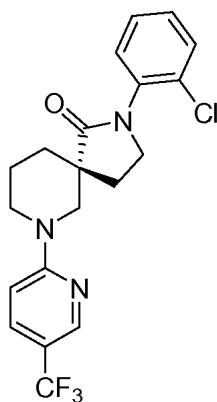
Se agregó cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 2,0 mL) a una solución de (5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo (0,103 g, 0,000283 mol) en acetato de etilo (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 265,2 (M+H)⁺

Etapa 4. (5R)-2-(2-clorofenil)-7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Una mezcla de hidrocloreto de (5R)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (18,2 mg, 0,0000604 mol), 2,3,5-tricloropiridina (16 mg, 0,000091 mol) y trietilamina (0,025 mL, 0,00018 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0,4 mL, 0,005 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla hasta alcanzar 180°C durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 410,1/412,1/414,0 (M+H)⁺

Ejemplo 93 - *

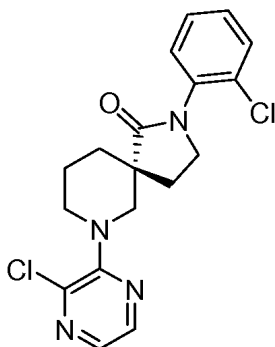
2-(2-Clorofenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Una mezcla de 2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (16,0 mg, 0,0000604 mol, que se preparó mediante la utilización de un procedimiento análogo al utilizado para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (13 mg, 0,000072 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,032 mL, 0,00018 mol) en *N*-metilpirrolidinona (0,4 mL, 0,005 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar 180°C durante 20 min. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 410,2/412,2 (M+H)⁺

Ejemplo 94 - *

2-(2-Clorofenil)-7-(3-cloropirazin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

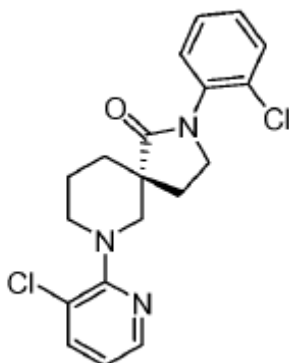


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 377,1/379,1 (M+H)⁺

25

Ejemplo 95 - *

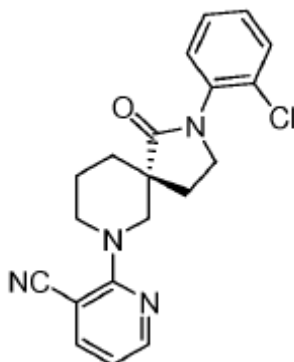
2-(2-Clorofenil)-7-(3-cloropiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 376,1/378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 96 - *

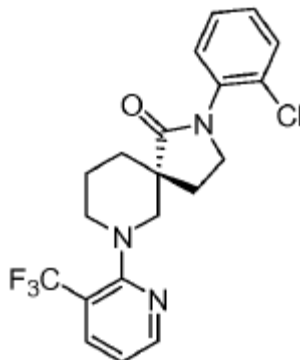
2-[(5R)-2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 367,2/369,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 97 - *

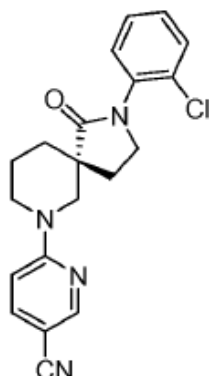
(5R)-2-(2-Clorofenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 410,1/412,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 98 - *

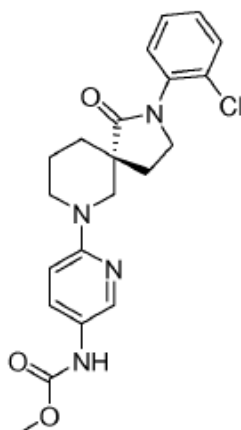
6-[(5R)-2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 367,2/369,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 99 - *

{6-[(5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo

*Etapa 1. (5R)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona*

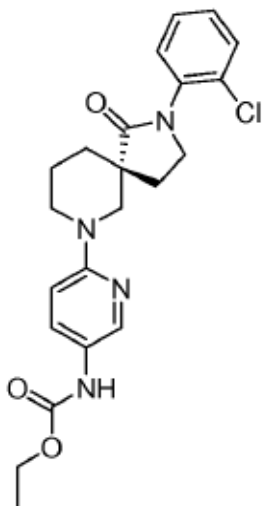
- 10 Una mezcla de hidrocloreuro de (5R)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (40,0 mg, 0,000133 mol, que se preparó mediante la utilización de un procedimiento análogo al utilizado para la síntesis del ejemplo 92, etapas 1-3), 2-cloro-5-nitropiridina (23 mg, 0,00015 mol) y carbonato de potasio (55 mg, 0,00040 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL, 0,013 mol) se agitó a 120°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar temperatura ambiente el sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 387,1 (M+H)⁺. El residuo resultante se disolvió en metanol y a esta solución se agregó platino [5 % p. (base seca) en carbono activado, húmedo, Degusa tipo F101, RA/W (Aldrich No. 330159), 15 mg] bajo una atmósfera de H₂ (g) a TA durante 2 h. El catalizador se retiró mediante filtración de la mezcla y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto con rendimiento cuantitativo. LC-MS: 357,1 (M+H)⁺.
- 15

Etapa 2. {6-[(5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo

- 20 Se agregó cloroformiato de metilo (4,4 μL, 0,000057 mol) a una solución de (5R)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (18,5 mg, 0,0000478 mol) y piridina (13 μL, 0,00016 mol) en cloruro de metileno (1,0 mL, 0,016 mol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 415,1/417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 100 - *

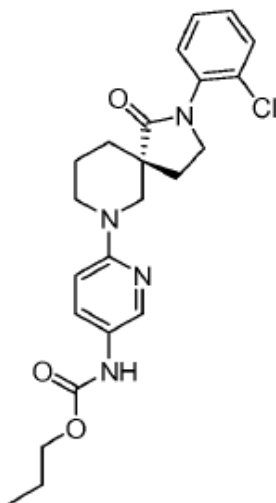
{6-[(5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 99. LC-MS: 429,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 101 - *

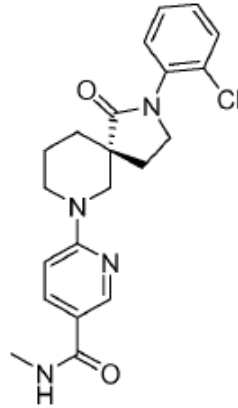
{6-[(5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 99. LC-MS: 443,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 102 - *

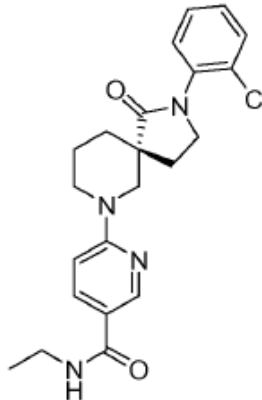
6-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N-metilnicotinamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 399,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 103 - *

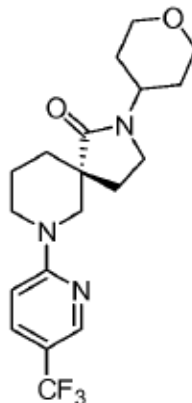
6-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N-etilnicotinamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 413,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 104 - *

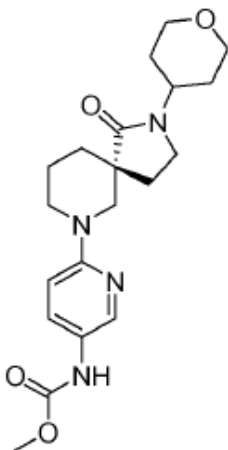
(5R)-2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Se purificó 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona racémica (9,0 mg, 0,00023 mol, la mezcla racémica se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93) mediante columna quiral para proporcionar los dos enantiómeros puros. El pico de tiempo de retención más corto se designó como el enantiómero S y el pico de tiempo de retención más largo se designó como el enantiómero R y se recogió. Se encontró que el enantiómero R era activo. LC-MS: 384,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 105 - *

{6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo



Etapa 1. (5R)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

10 Una mezcla de (5R)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona [90 mg, 0,0004 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92, etapas 1-3], 2-cloro-5-nitropiridina (69 mg, 0,00044 mol) y carbonato de potasio (160 mg, 0,0012 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL, 0,02 mol) se agitó a 120°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar temperatura ambiente, el sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 361,2 (M+H)⁺. El residuo resultante se disolvió en metanol y a esta

15 solución se agregó 10% Pd sobre carbono y el recipiente de reacción se colocó en atmósfera de H₂ (g) y se agitó a TA durante 1,5 h. El catalizador se retiró mediante filtración de la mezcla y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado con rendimiento cuantitativo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 331,2 (M+H)⁺.

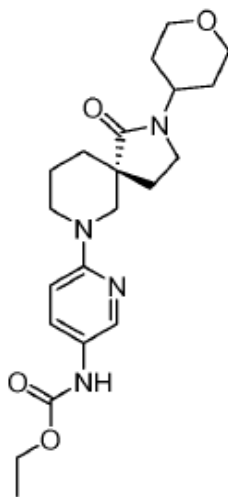
20 *Etapa 2. {6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo*

Se agregó cloroformiato de metilo (4,4 μL, 0,000057 mol) a una solución de (5R)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (15,8 mg, 0,0000478 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (27 μL, 0,00016 mol) y cloruro de metileno (1,0 mL, 0,016 mol); y la mezcla se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 389,2 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 106 - *

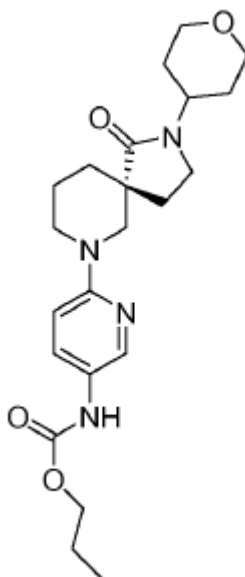
{6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 403,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 107 - *

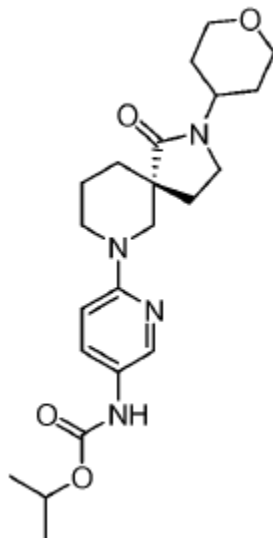
{6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 108 - *

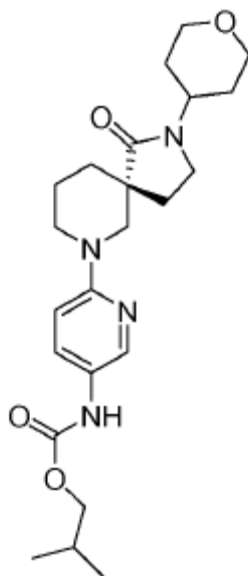
{6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isopropilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 109 - *

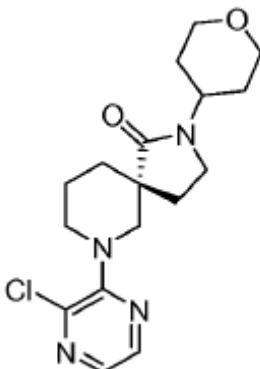
{6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isobutilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 110 - *

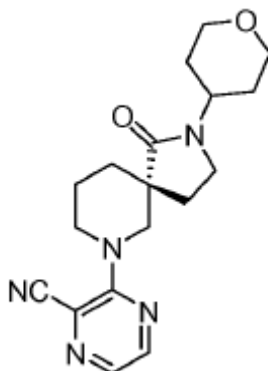
(5R)-7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 351,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 111 - *

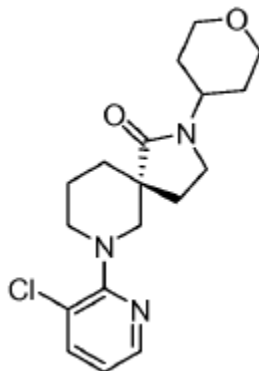
3-[(5R)-1-Oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirazina-2-carbonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 342,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 112 - *

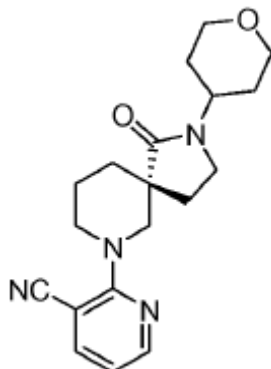
(5R)-7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 350,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 113 - *

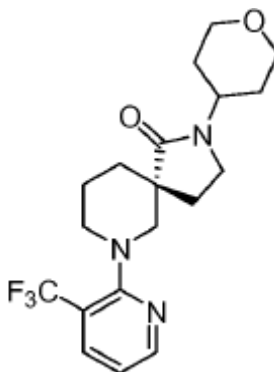
2-[(5R)-1-Oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 114 - *

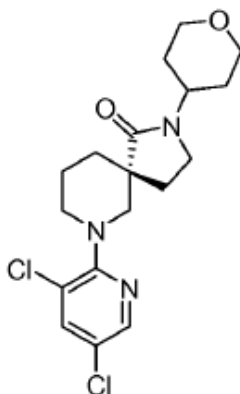
(5R)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 384,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 115 - *

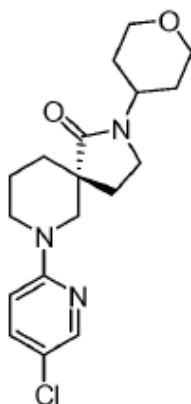
(5R)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 116 - *

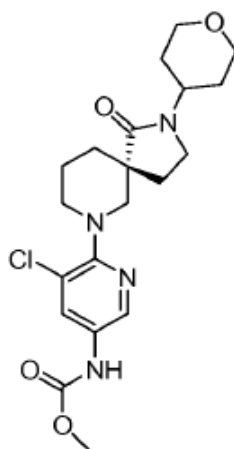
(5R)-7-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Una mezcla de hidrocloreuro de (5R)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (29,4 mg, 0,000107 mol), este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5), 5-cloro-2-fluoropiridina (17 mg, 0,00013 mol) y carbonato de potasio (0,029 mL, 0,00032 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL, 0,008 mol) se calentó a 120°C durante 5 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 350,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 117 - *

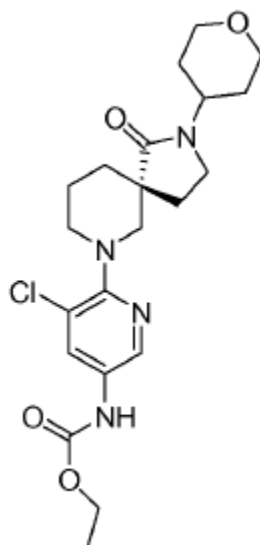
- 10 {5-cloro-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 423,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 118 - *

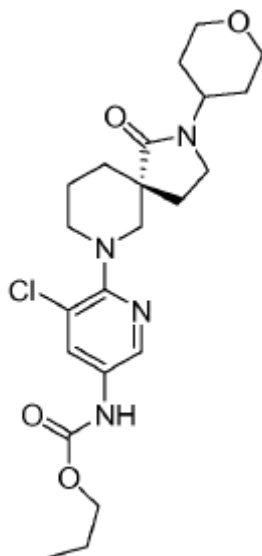
{5-cloro-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 437,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 119 - *

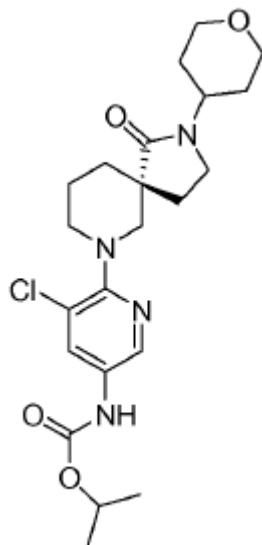
{5-cloro-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 120 - *

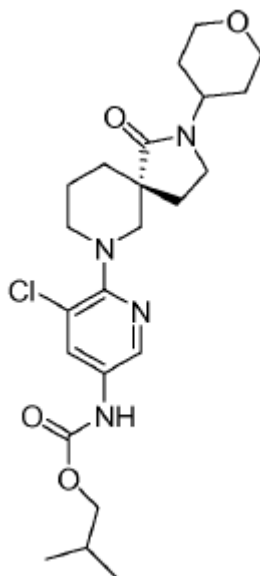
{5-cloro-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isopropilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 121 - *

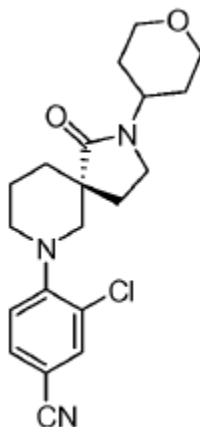
{5-cloro-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isobutilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 122 - *

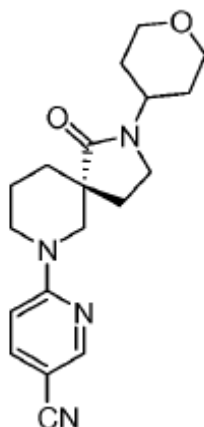
3-Cloro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 351,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 123 - *

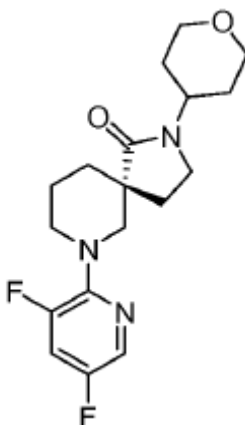
6-[(5R)-1-Oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 124 - *

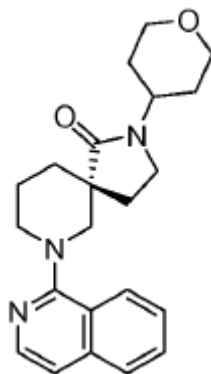
(5R)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 352,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 125 - *

(5R)-7-Isoquinolin-1-il-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

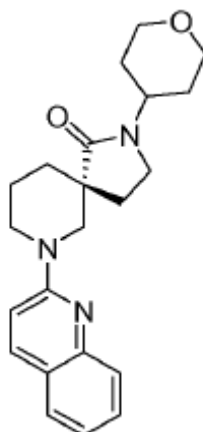


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 366,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 126 - *

(5R)-7-quinolin-2-il-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

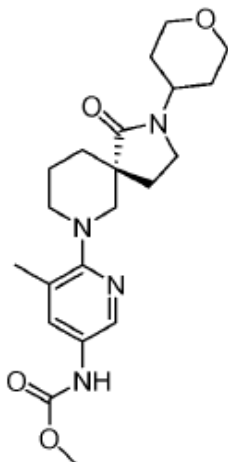


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 366,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 127 - *

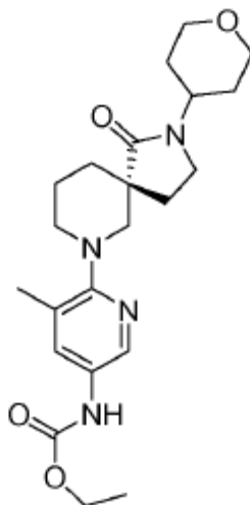
{5-metil-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 403,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 128 - *

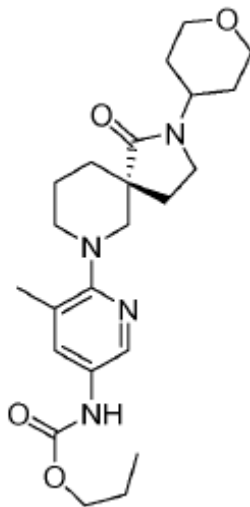
{5-metil-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 129 - *

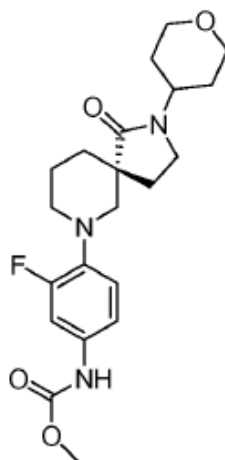
{5-metil-6-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 130 - *

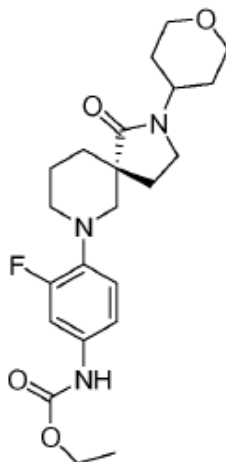
{3-fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 406,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 131 - *

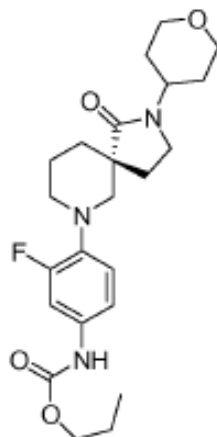
{3-fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 132 - *

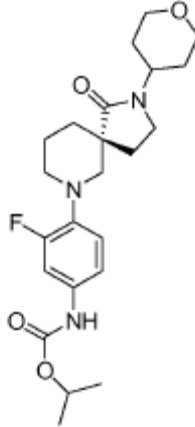
{3-fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 434,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 133 - *

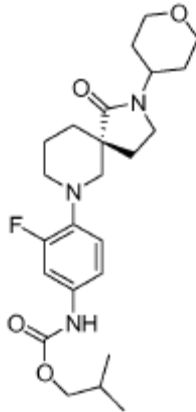
{3-fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 134 - *

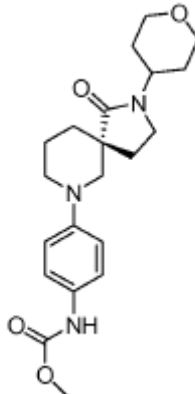
{3-fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isobutilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 135 - *

{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo

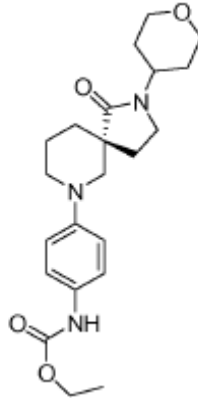


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 105. LC-MS: 388,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 136 - *

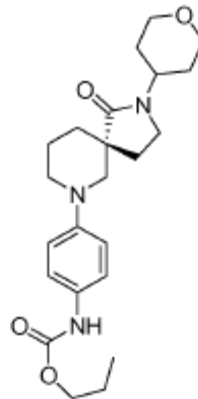
{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 402,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 137 - *

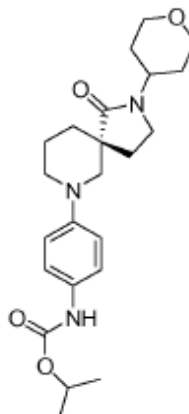
{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 416,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 138 - *

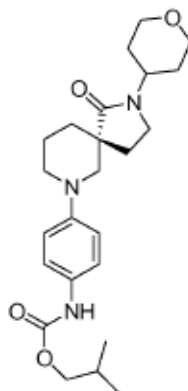
{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 139 - *

{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isobutilo

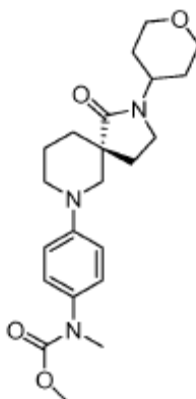


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 140 - *

Metil{4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo

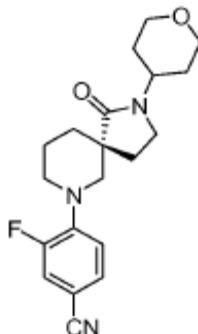


10

Se agregó hidruro de sodio (1,6 mg, 0,000041 mol) a una solución de {4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo (8,0 mg, 0,000021 mol) en tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) a TA. Después de agitar durante 5 min., se agregó yoduro de metilo (2,6 µL, 0,000041 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 402,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 141 - *

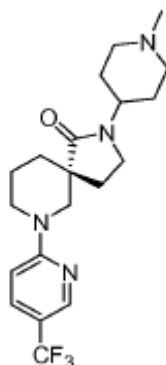
3-Fluoro-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzocitrilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 142 - *

2-(1-Metilpiperidin-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

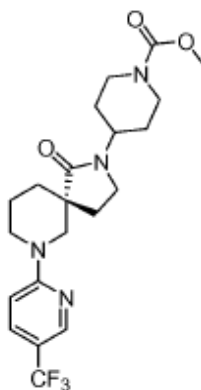


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 397,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 143 - *

4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}piperidina-1-carboxilato de metilo



10

Etapa 1. 2-piperidin-4-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Una mezcla de 4-(1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (36,0 mg, 0,000107 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-5), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (23 mg, 0,00013 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 mL, 0,00032 mol) en *N*-metilpirrolidiona (0,8 mL, 0,008 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla hasta alcanzar 180°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto protegido con Boc deseado. LC-MS: 483,2 (M+H)⁺. El residuo se trató con HCl 4N en dioxano para proporcionar el producto sin Boc. LC-MS: 383,2 (M+H)⁺.

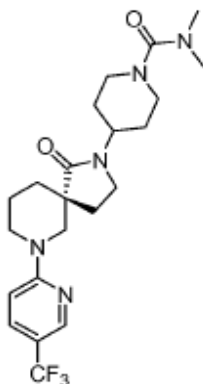
Etapa 2. 4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}piperidina-1-carboxilato de metilo

Se agregó cloroformiato de metilo (4,4 μ L, 0,000057 mol) a una solución de 2-piperidin-4-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (18,3 mg, 0,0000478 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (27 μ L, 0,00016 mol) en cloruro de metileno (1,0 mL, 0,016 mol); y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 144 - *

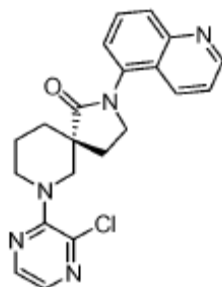
N,N-Dimetil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il}piperidina-1-carboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 143. LC-MS: 454,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 145 - *

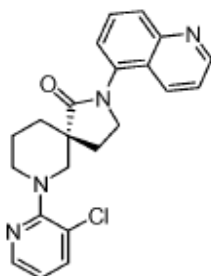
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 394,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 146 - *

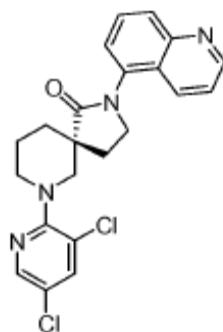
7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 147 - *

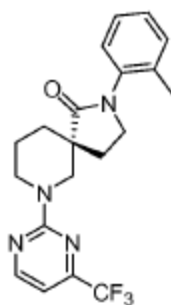
7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 148 - *

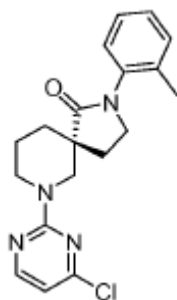
2-(2-Metilfenil)-7-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 149 - *

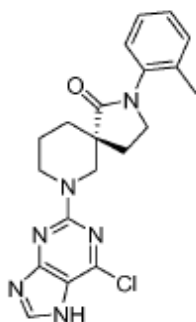
7-(4-Cloropiridin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 150 - *

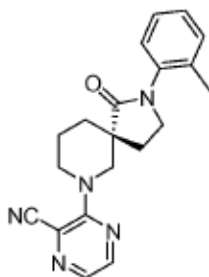
7-(6-Cloro-7H-purin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 397,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 151 - *

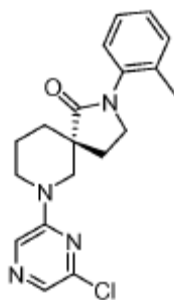
3-[2-(2-Metilfenil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirazina-2-carbonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 152 - *

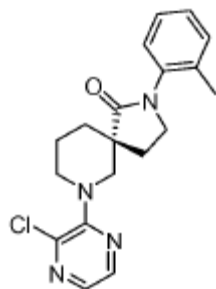
7-(6-Cloropirazin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 153 - *

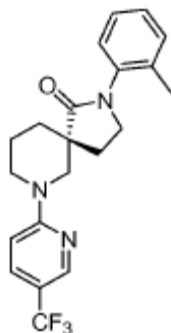
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 357,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 154 - *

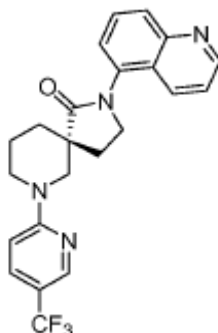
2-(2-Metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 390,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 155 - *

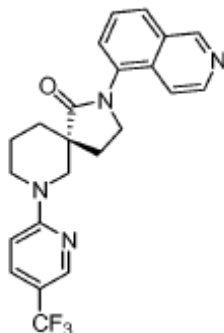
2-Quinolin-5-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 156 - *

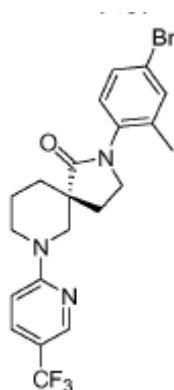
2-Isoquinolin-5-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 157 - *

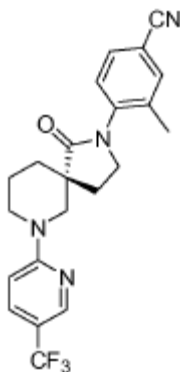
2-(4-Bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 468,1/470,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 158 - *

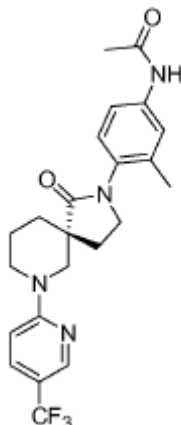
3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}benzonitrilo



15 Una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (63,6 mg, 0,000136 mol), cianuro de zinc (32 mg, 0,00027 mol), carbonato de potasio (0,056 g, 0,00041 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,000007 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) se agitó a 100°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC prep (en pH ~10) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 415,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 159 - *

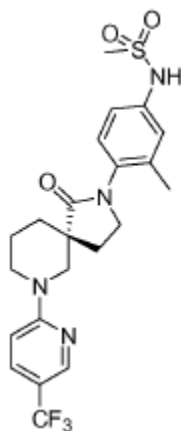
N-(3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}fenil)acetamida



- 5 A una solución de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (38,1 mg, 0,0000814 mol), en 1,4-dioxano (0,5 mL, 0,006 mol) se agregó (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,3 mg, 0,000016 mol), yoduro de cobre(I) (1,6 mg, 0,0000081 mol), acetamida (9,6 mg, 0,00016 mol) y carbonato de potasio (23,6 mg, 0,000171 mol) y la mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 160 - *

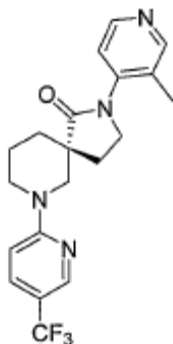
- 10 N-(3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}fenil)metanosulfonamida



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 159. LC-MS: 483,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 161 - *

- 15 2-(3-Metilpiridin-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Etapa 1. 3-[2-(tritolamino)etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo

- 5 Se agregó tritolamina (180 mg, 0,00068 mol) a una solución de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,170 g, 0,000568 mol, esto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1-2) en 1,2-dicloroetano (4,0 mL, 0,051 mol) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (0,36 g, 0,0017 mol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua enfriada previamente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (NaSO₄) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante CombiFlash eluyendo con hexano/EtOAc (máx EtOAc 20%). LC-MS: 543,3 (M+H)⁺; 243,2.

Etapa 2. 2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

- 10 Se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 0,013 mol) a una solución de 3-[2-(tritolamino)etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,10 g, 0,00018 mol) en cloruro de metileno (1,0 mL, 0,016 mol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA para eliminar los grupos Boc y tritilo. Luego el disolvente se eliminó al vacío y al residuo resultante se agregó 1,4-dioxano (3,0 mL, 0,038 mol) y luego *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,00074 mol) y la mezcla resultante se agitó a 150°C (microondas) durante 1 h. El disolvente de la mezcla se eliminó al vacío y el producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: 155,2 (M+H)⁺.

Etapa 3. 7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

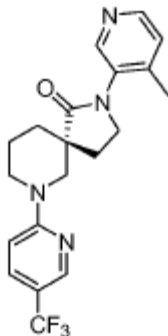
Una mezcla de 2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (50,0 mg, 0,000324 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (71 mg, 0,00039 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,00097 mol) en *N*-metilpirrolidinona (2 mL, 0,02 mol) se irradió con microondas a 180°C durante 20 min. El producto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 300,2 (M+H)⁺.

Etapa 4. 2-(3-metilpiridin-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

- 20 A una solución de 7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (24,4 mg, 0,0000814 mol) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 0,006 mol) se agregaron (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,3 mg, 0,000016 mol), yoduro de cobre(I) (1,6 mg, 0,0000081 mol), 4-bromo-3-metilpiridina (28 mg, 0,00016 mol) y carbonato de potasio (23,6 mg, 0,000171 mol); y la mezcla se agitó a 100°C durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162 - *

(5*R*)-2-(4-Metilpiridin-3-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

**Etapa 1. 3-[2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo**

- 30 Se agregó 4-metilpiridin-3-amina (36,0 mg, 0,000333 mol) a una solución de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,095 g, 0,00032 mol) en 1,2-dicloroetano (1,9 mL, 0,025 mol) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (0,20 g, 0,00095 mol) y la mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió en agua enfriada previamente, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash utilizando CH₂Cl₂/EtOAc (máx EtOAc 50%). LC-MS: 392,3 (M+H)⁺.

Etapa 2. trihidrocloruro de 3-[2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil]piperidina-3-carboxilato de etilo

Se agregó cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 2,0 mL) a una solución de 3-[2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-terc-butilo (0,036 g, 0,000092 mol) en acetato de etilo (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto. LC-MS: 292,3 (M+H)⁺.

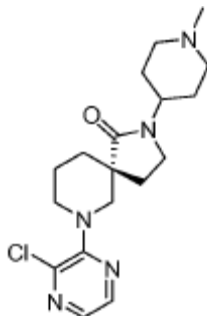
Etapa 3. (5R)-2-(4-metilpiridin-3-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Una mezcla de trihidrocloruro de 3-[2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil]piperidina-3-carboxilato de etilo (42,8 mg,

0,000107 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (23 mg, 0,00013 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 mL, 0,00032 mol) en *N*-metilpirrolidinona (0,8 mL, 0,008 mol) se irradió con microondas hasta alcanzar 180°C durante 20 min. Luego se agregó hidruro de sodio (30,0 mg) a la solución precedente y la mezcla se agitó durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC prep. LC-MS: 391,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 163 - *

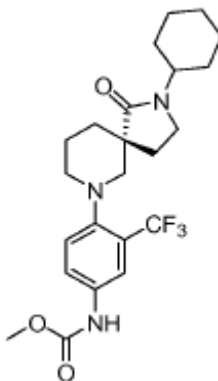
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 364,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 164 - *

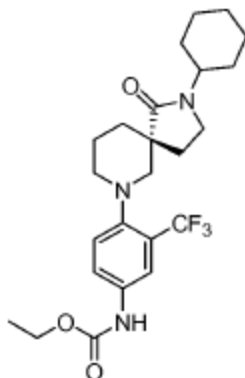
[4-[(5R)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 454,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 165 - *

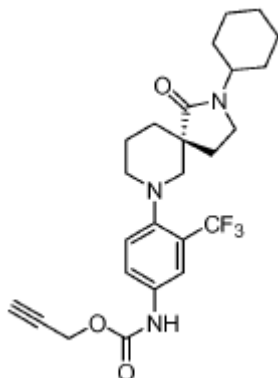
[4-[(5R)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de etilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 468,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 166 - *

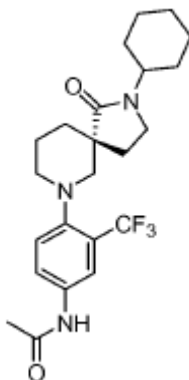
[4-[(5R)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de prop-2-in-1-ilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 478,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 167 - *

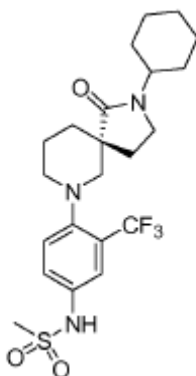
N-[4-[(5R)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]acetamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 438,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 168 - *

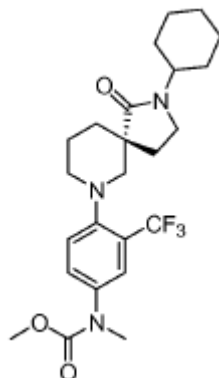
N-[4-[(5R)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 474,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 169 - *

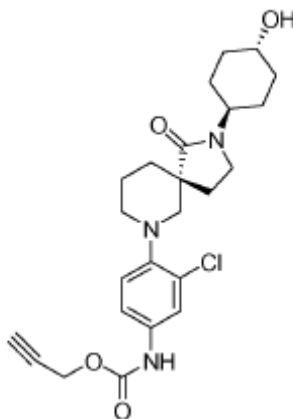
Metil[4-[(5R)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 140. LC-MS: 468,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 170 - #

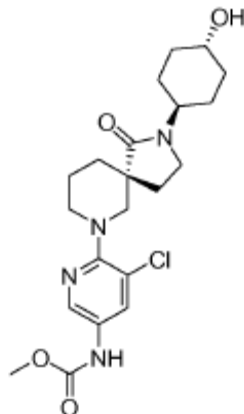
{5-cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 171 - #

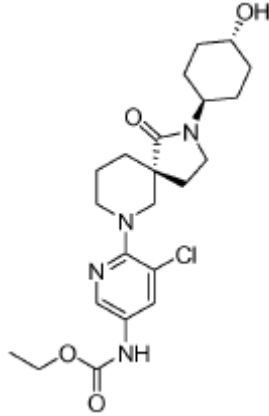
{5-cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 437,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 172 - #

{5-cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo

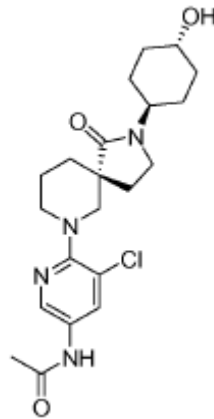


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 450,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 173 - #

N-{5-Cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}acetamida

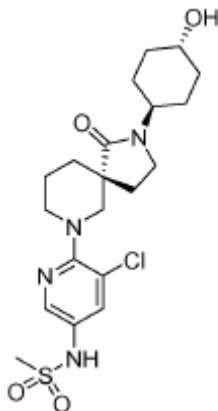


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 421,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 174 - #

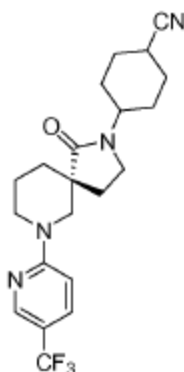
N-{5-Cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}metanosulfonamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 457,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 175 - #

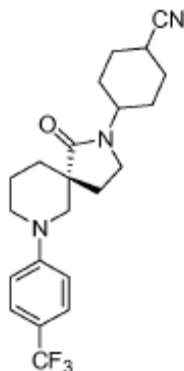
4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 407,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 176 - #

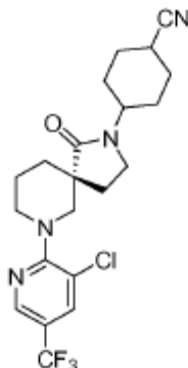
4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 406,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 177 - #

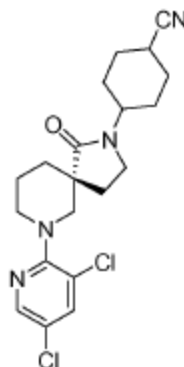
4-[7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarbonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 178 - #

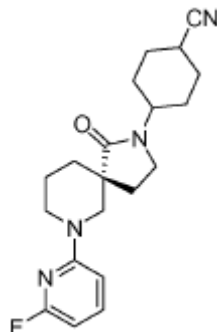
4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarbonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 407,2/409,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 179 - #

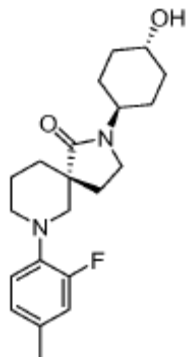
4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarbonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 357,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 180 - #

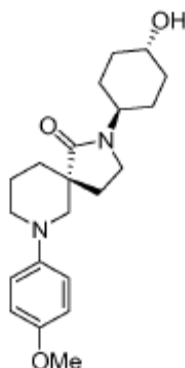
(5R)-7-(2-Fluoro-4-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Una mezcla de (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00007 mol, este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1, etapas 1-5), 4-metil-2-fluoro-1-yodobenceno (21 mg, 0,00009 mol), *tert*-butoxido de sodio (9,98 mg, 0,000104 mol), 1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano (27,4 mg, 0,000104 mol), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0,8 mg, 0,000003 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1 mg, 0,000001 mol), en alcohol *tert*-butílico (1,0 mL, 0,010 mol) se agitó a
10 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 181 - #

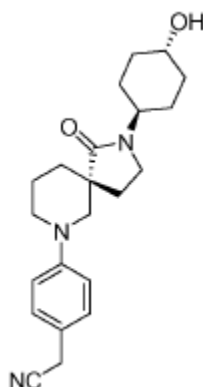
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxifenil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 359,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 182 - #

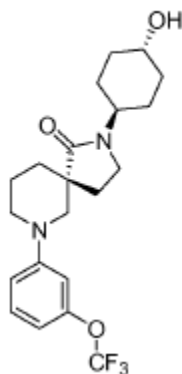
{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetonitrilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 368,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 183 - #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

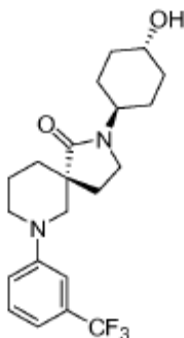


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 413,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 184 - #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

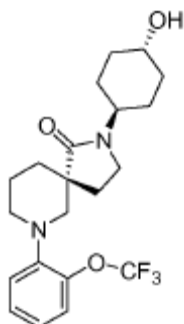


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 397,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 185 - #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

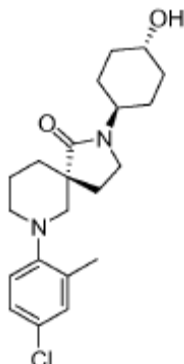


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 413,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 186 - #

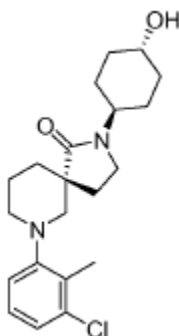
(5R)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 187 - #

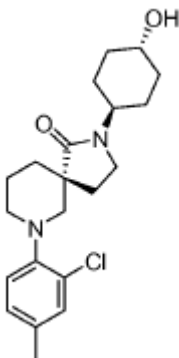
(5R)-7-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 188 - #

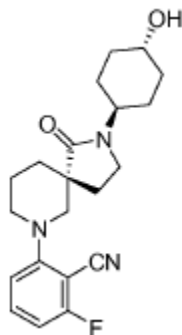
(5R)-7-(2-Cloro-4-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Una mezcla de (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0,00007 mol, este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1, etapas 1-5), y 2,4-dicloroyodobenceno (22,7 mg, 0,0000831 mol), carbonato de potasio (20,1 mg, 0,000145 mol), yoduro de cobre(I) (0,6 mg, 0,000003 mol) y (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diol (16,1 mg, 0,000138 mol) en alcohol *tert*-butílico (1,0 mL, 0,010 mol) se calentó a 100°C durante 18 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 189 - #

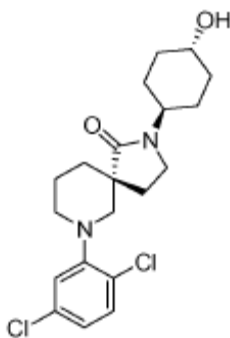
2-Fluoro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 372,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 190 - #

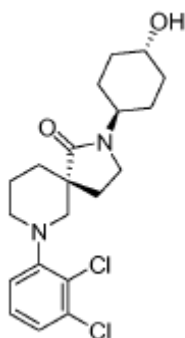
(5R)-7-(2,5-Diclorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 397,2/399,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 191 - #

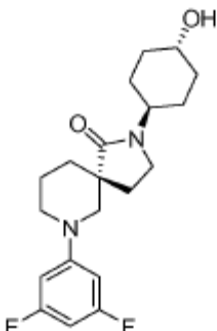
(5R)-7-(2,3-Diclorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 397,2/399,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 192 - #

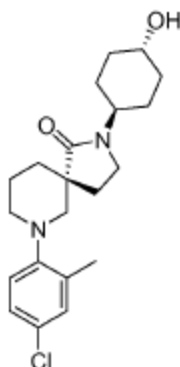
(5R)-7-(3,5-Difluoro fenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 193 - #

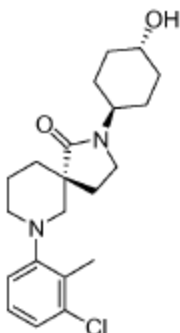
(5R)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 194 - #

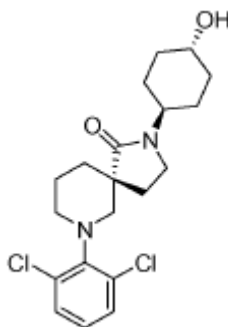
(5R)-7-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 377,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 195 - #

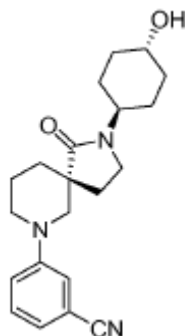
(5R)-7-(2,6-Diclorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 397,2/399,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 196 - #

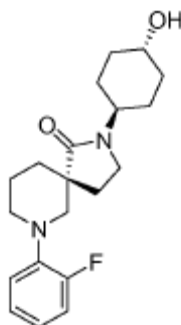
3-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 188. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 197 - #

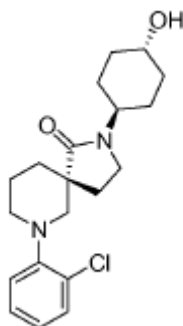
(5R)-7-(2-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 347,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 198 - #

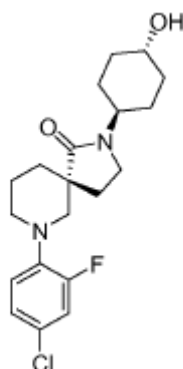
(5R)-7-(2-Clorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 363,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 199 - #

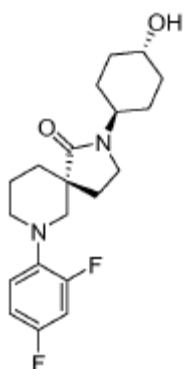
(5R)-7-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 381,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 200 - #

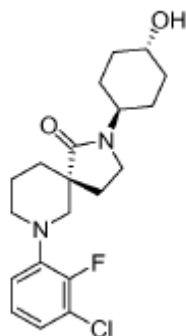
(5R)-7-(2,4-Difluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 201 - #

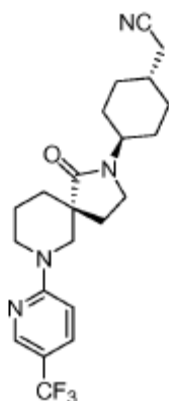
(5R)-7-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 381,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 202 - #

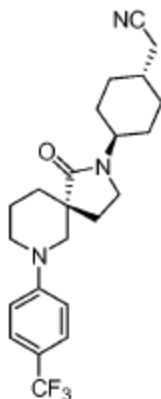
(trans-4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 421,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 203 - #

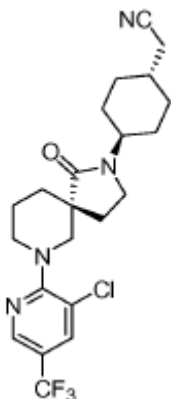
(trans-4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 420,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 204 - #

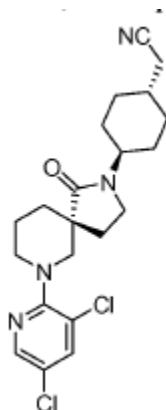
(trans-4-[7-(3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil)acetonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 205 - #

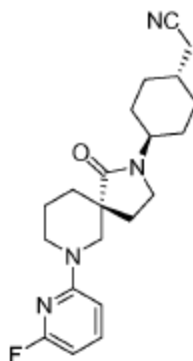
{trans-4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 421,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 206 - #

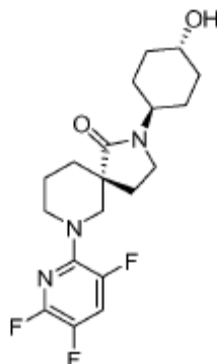
{trans-4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 207 - #

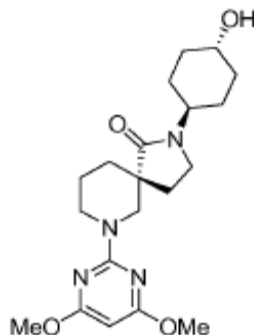
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3,5,6-trifluoropiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 208 - #

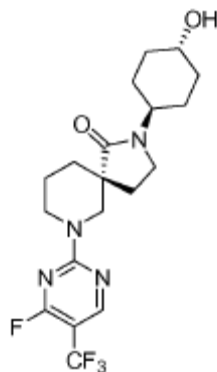
(5R)-7-(4,6-Dimetoxipirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 391,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 209 - #

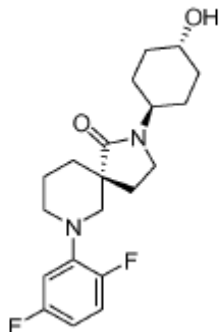
(5R)-7-[4-Fluoro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 210 - #

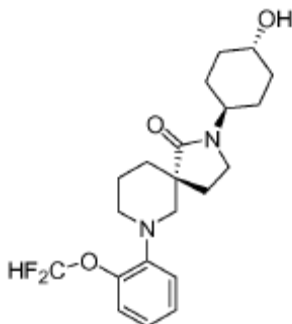
(5R)-7-(2,5-Difluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 211 - #

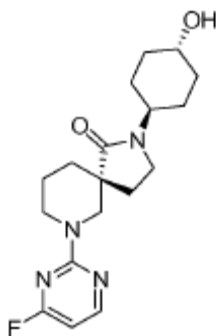
(5R)-7-[2-(Difluorometoxi)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 395,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 212 - #

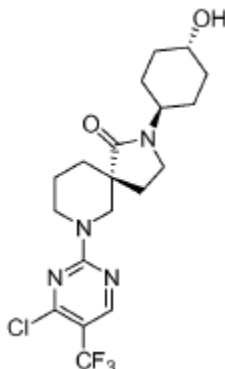
(5R)-7-(4-Fluoropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 349,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 213 - #

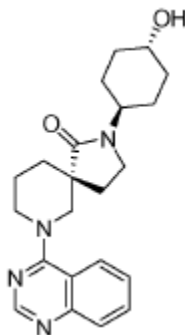
(5R)-7-[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 214 - #

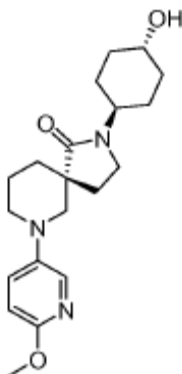
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinazoline-4-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 381,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 215 - #

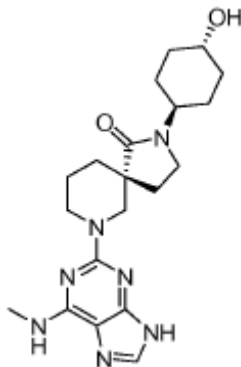
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 360,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 216 - #

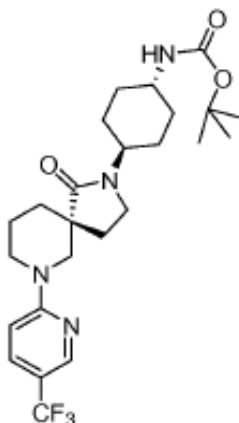
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-(metilamino)-9H-purin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 400,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 217 - #

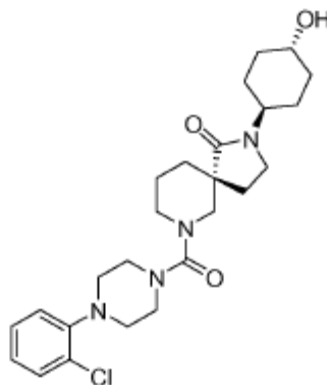
(trans-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 497,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 218-a - *

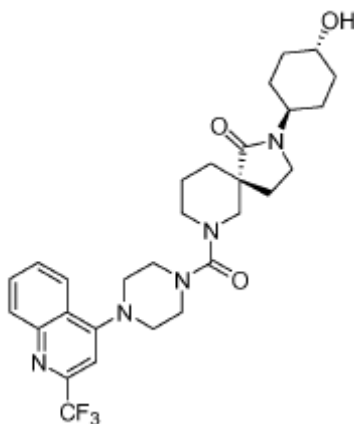
7-[[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 218-b - *

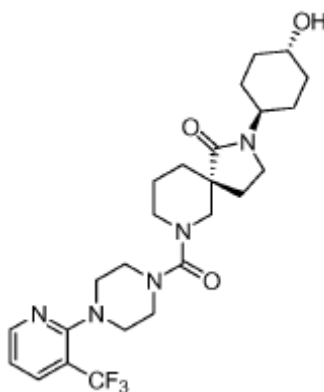
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-({4-[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 560,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 219 - *

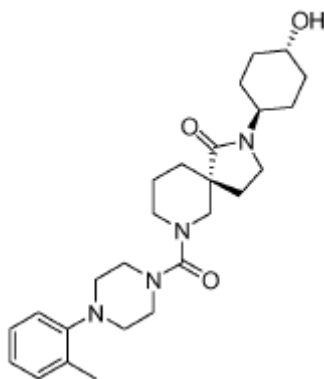
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-({4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 510,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 220 - *

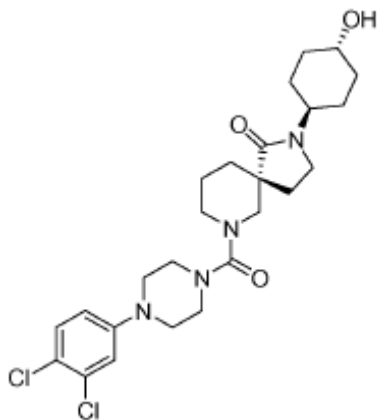
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 221 - *

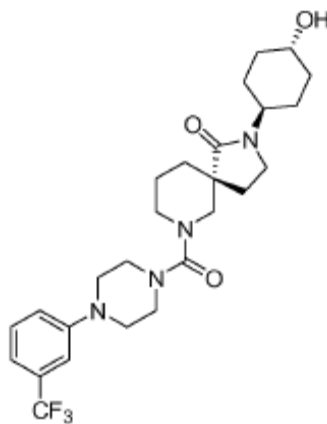
7-[[4-(3,4-Diclorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 509,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 222 - *

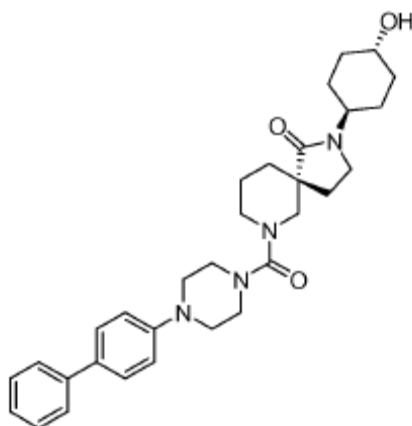
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 509,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 223 - *

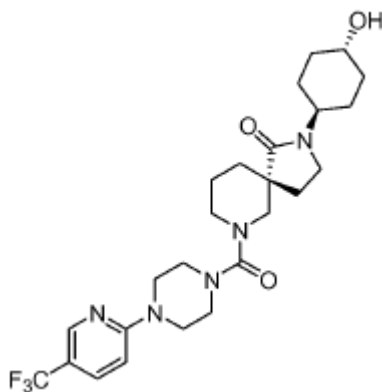
7-[(4-Bifenil-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 517,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 224 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

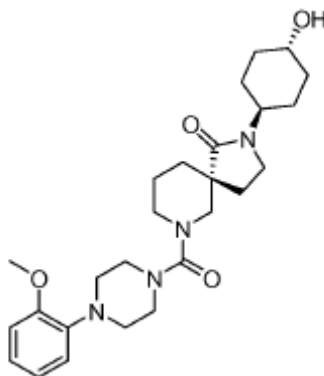


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 510,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 225 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

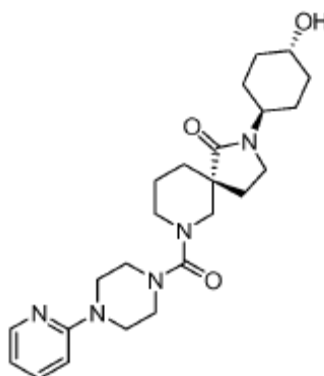


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 471,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 226 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-([4-piridin-2-il]piperazin-1-il]carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

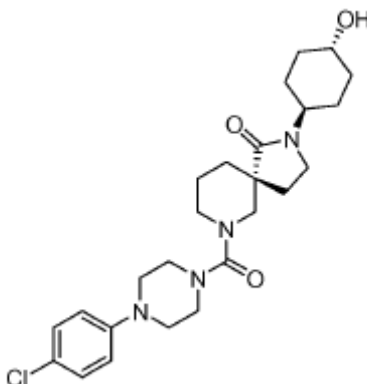


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 442,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 227 - *

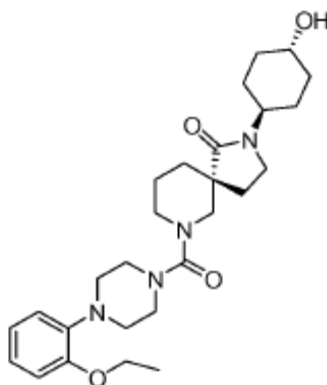
7-[[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 228 - *

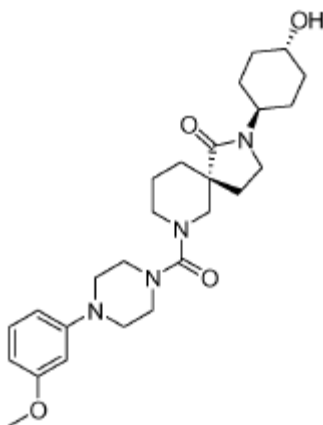
7-[[4-(2-Etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 485,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 229 - *

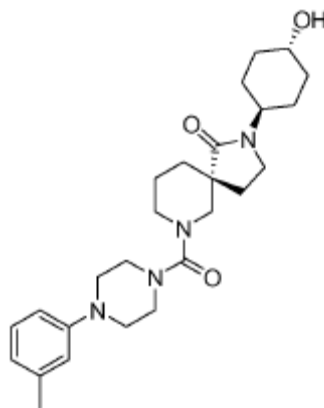
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 471,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 230 - *

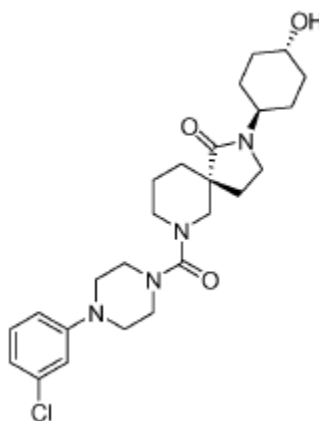
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 231 - *

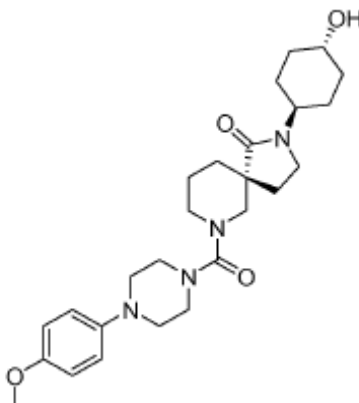
7-[[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 232 - *

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

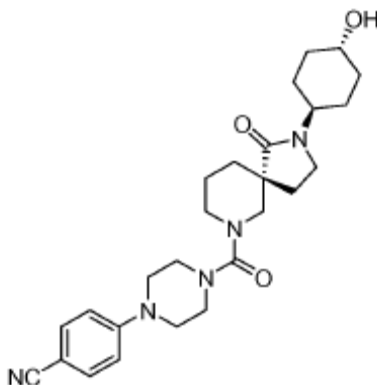


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 48. LC-MS: 471,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 233 - *

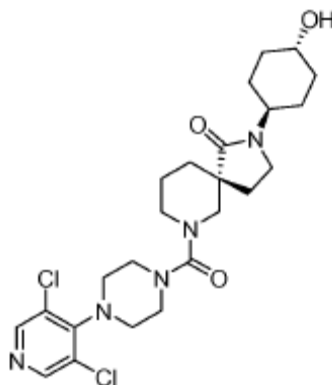
4-(4-{[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]carbonil}piperazin-1-il)benzonitrilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 466,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 234 - *

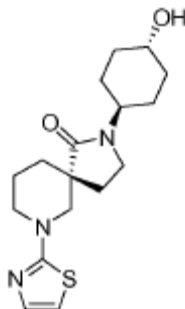
7-[[4-(3,5-Dicloropiridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 510,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 235 - #

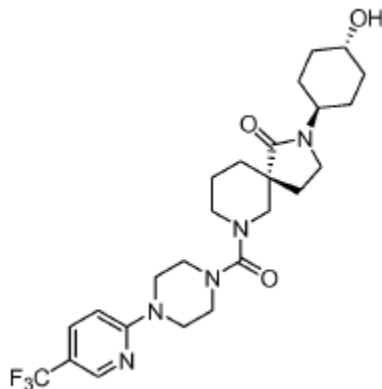
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(1,3-tiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 336,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 236 - *

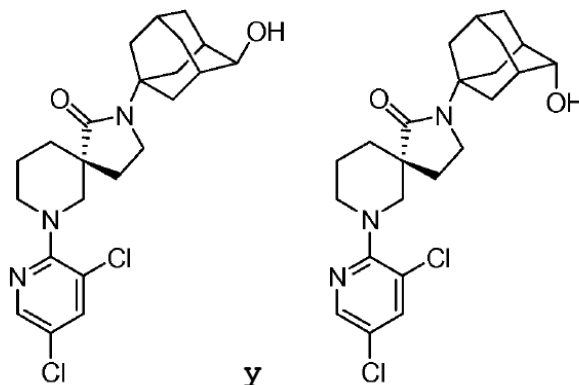
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-({4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 48. LC-MS: 509,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 237 - *

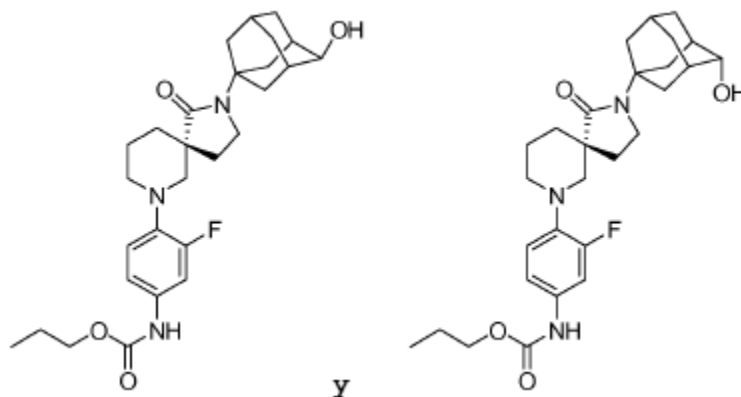
7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 451,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 238 - *

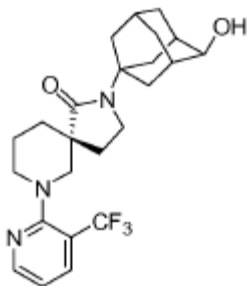
{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 239 - *

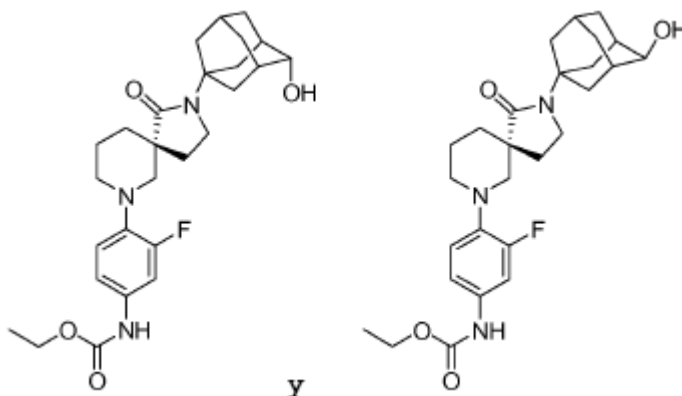
2-(4-Hidroxi-1-adamantil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 240 - *

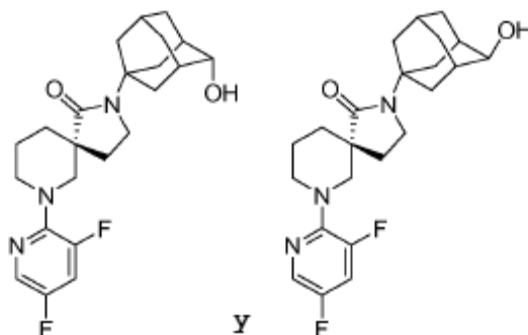
{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 486,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 241 - *

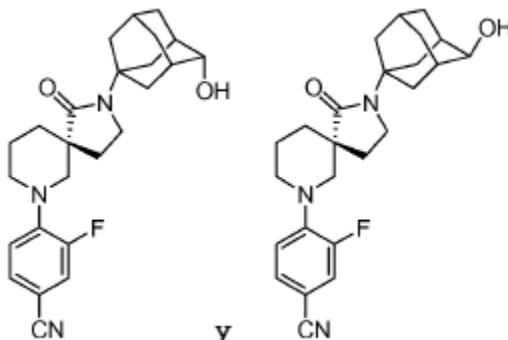
7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 242 - *

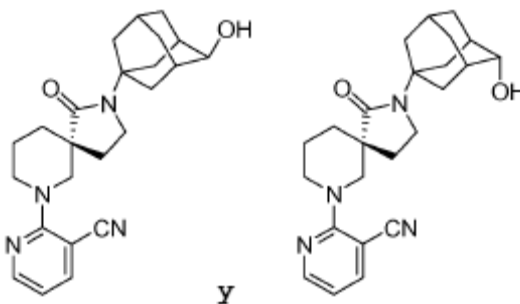
3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 243 - *

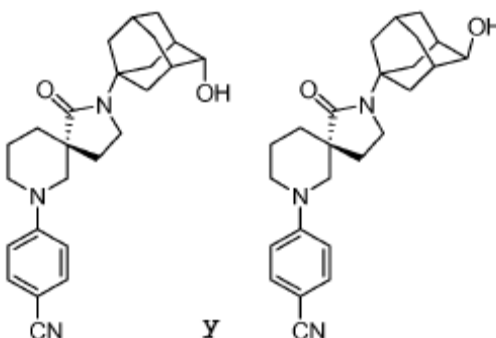
2-[2-(4-Hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 407,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 244 - *

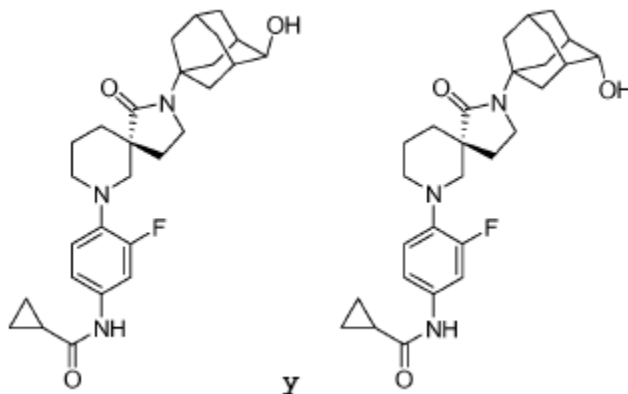
4-[2-(4-Hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 406,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 245 - *

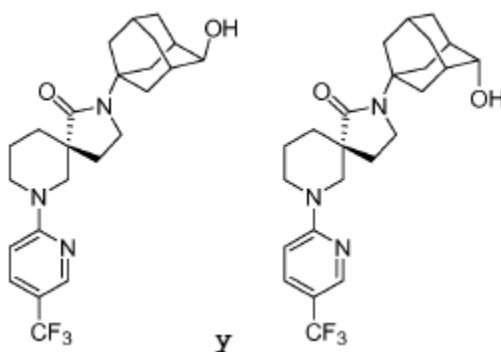
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 246 - *

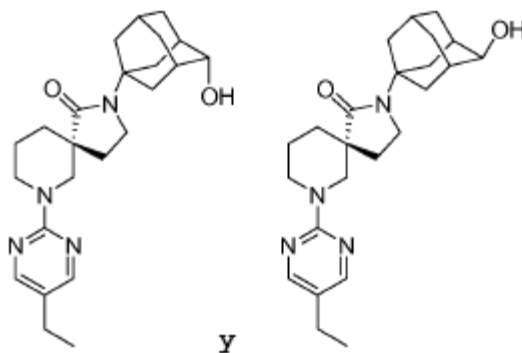
2-(4-Hidroxi-1-adamantil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 247 - *

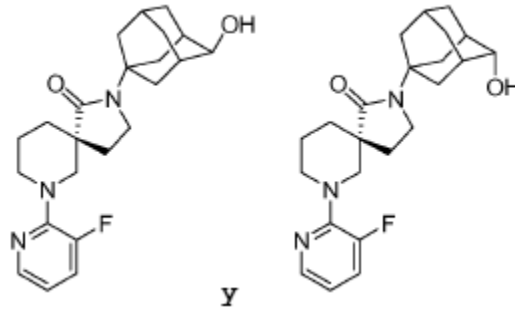
7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 411,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 248 - *

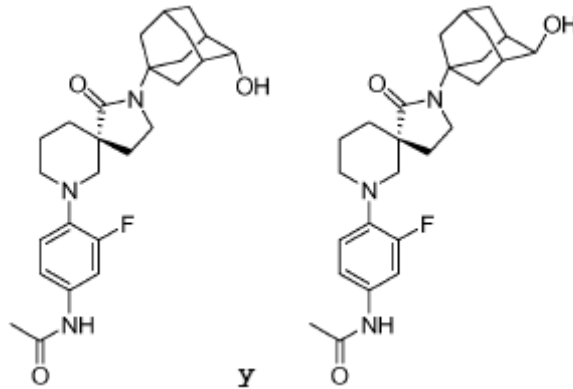
7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 400,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 249 - *

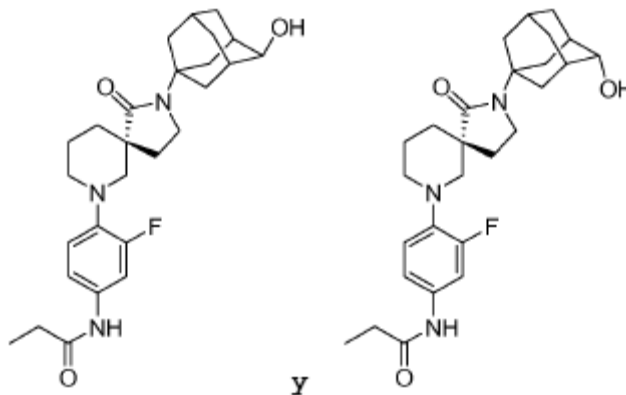
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 456,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 250 - *

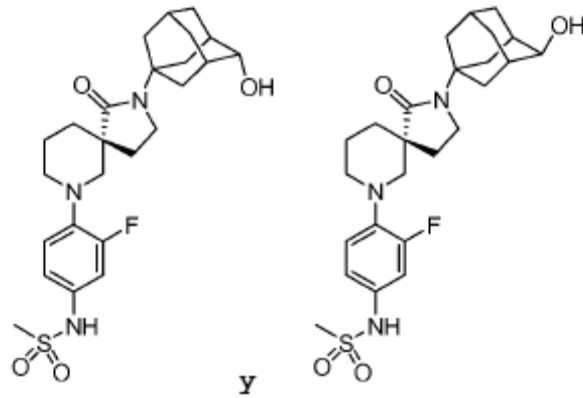
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}propanamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 470,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 251 - *

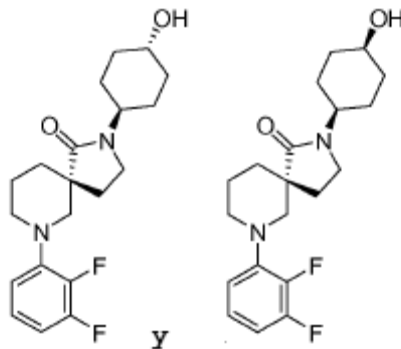
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 252 - #

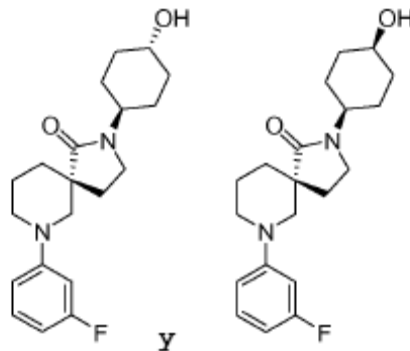
(5R)-7-(2,3-Difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 365,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 253 - #

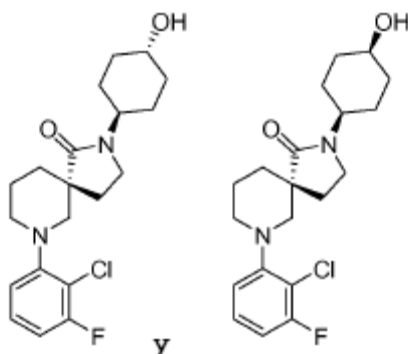
(5R)-7-(3-Fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 347,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 254 - #

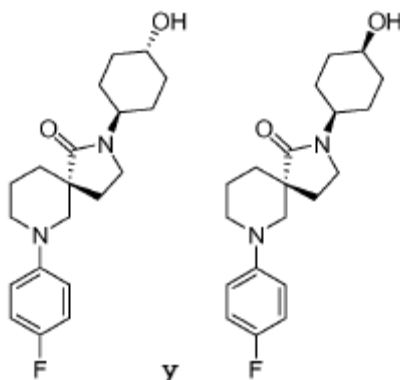
(5R)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 381,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 255- #

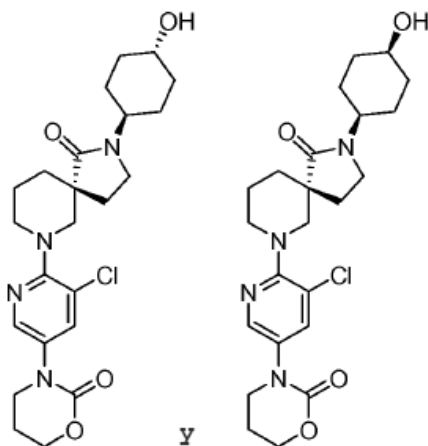
(5R)-7-(4-Fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 347,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 256- #

(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

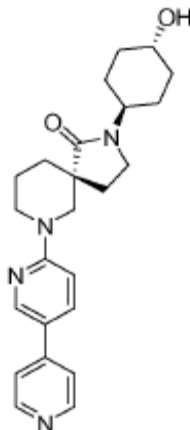


15 Se agregó cloridocarbonato de 3-cloropropilo (15,1 μ L, 0,000125 mol) a una mezcla de (5R)-7-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (37,89 mg, 0,0001000 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo

105, etapa 1) y 4-dimetilaminopiridina (18,3 mg, 0,000150 mol) en DMF (1,00 mL). Después de agitar la mezcla durante 1h, se agregó *tert*-butóxido de potasio 1,0000 M en tetrahidrofurano (0,375 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con metanol (0,8 mL) y se ajustó hasta alcanzar pH=2,0 con TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 463,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 257 - #

(5R)-7-(3,4'-Bipiridin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

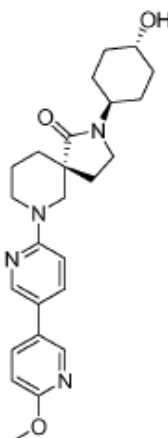


10 Se agregó carbonato de sodio (10,6 mg, 0,000100 mol) en agua (0,10 mL) a una mezcla de (5R)-7-(5-bromopiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (20,4 mg, 0,0000500 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 93) en NMP (0,25 mL), ácido 4-piridinilborónico (9,22 mg, 0,0000750 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,7 mg, 0,0000015 mol) en tolueno (200,0 μL, 0,001878 mol) y etanol (100,000 μL, 1,71267E-3 mol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con metanol y se ajustó hasta alcanzar pH=2 con TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 407,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 258- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

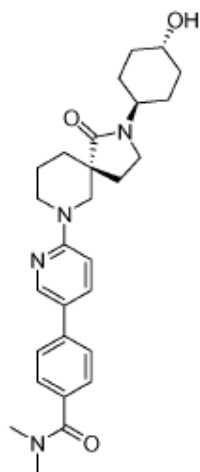


20

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 437,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 259 - #

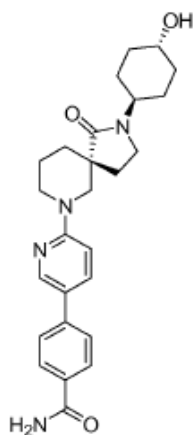
4-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 477,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 260 - #

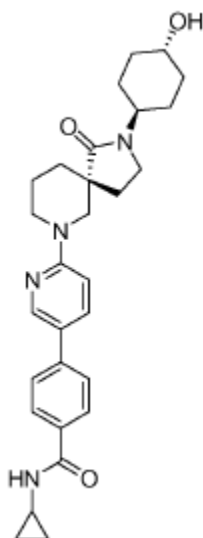
4-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 449,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 261- #

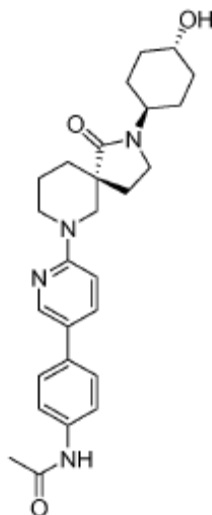
N-Ciclopropil-4-{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 262- #

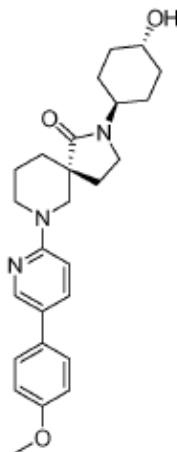
N-(4-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}fenil)acetamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 463,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 263- #

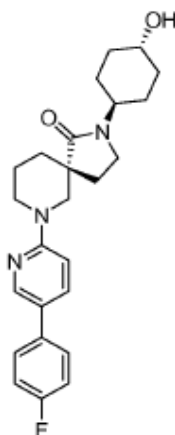
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 436,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 264- #

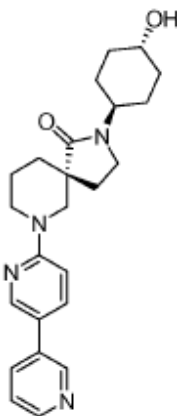
(5R)-7-[5-(4-Fluorofenil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 265- #

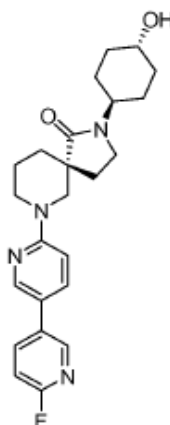
(5R)-7-(3,3'-Bipiridin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 266- #

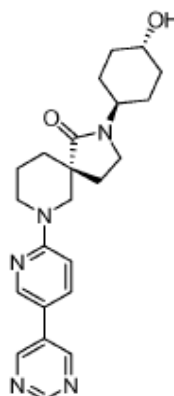
(5R)-7-(6'-Fluoro-3,3'-piridin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 425,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 267- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

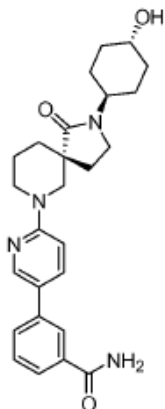


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 257. LC-MS: 408,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 268- #

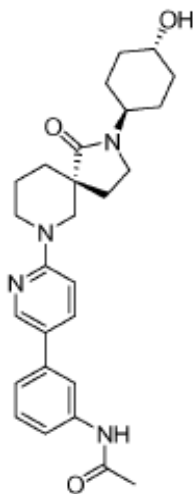
3-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 449,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 269- #

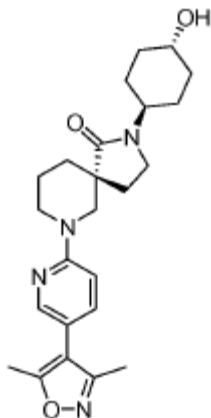
N-(3-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}fenil)acetamida



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 463,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 270- #

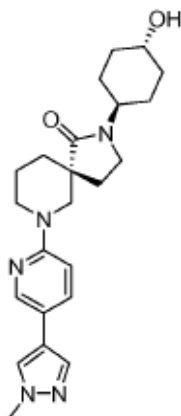
(5R)-7-[5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 425,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 271- #

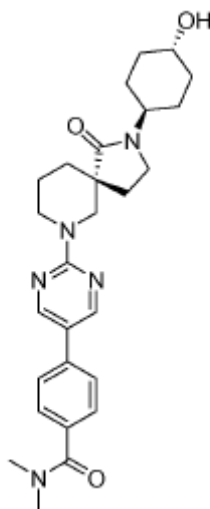
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 410,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 272 - #

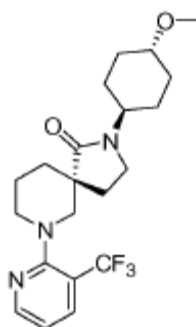
4-{2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}-N,N-dimetilbenzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 273 - #

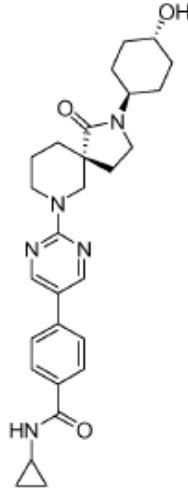
(5R)-2-(trans-4-Metoxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 412,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 274 - #

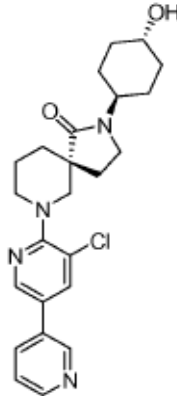
N-Ciclopropil-4-{2-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 490,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 275- #

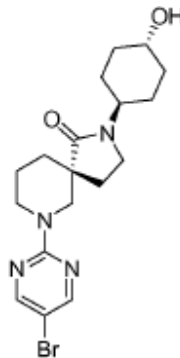
(5R)-7-(5-Cloro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 276- #

(5R)-7-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

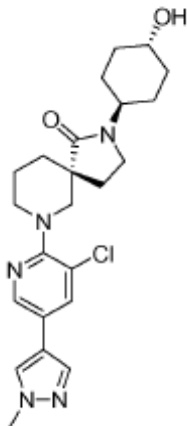


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 93. LC-MS: 409,1/411,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 277- #

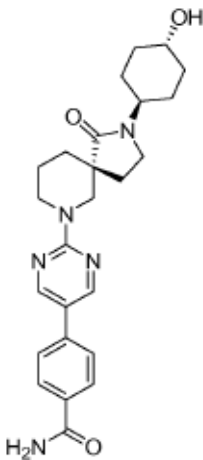
(5R)-7-[3-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 278 - #

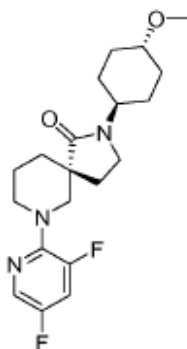
4-{2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 279- #

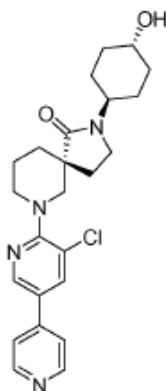
(5R)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 280 - #

(5R)-7-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

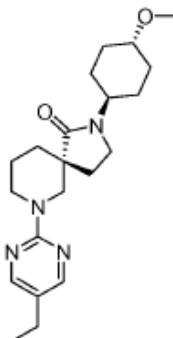


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 281 - #

(5R)-7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

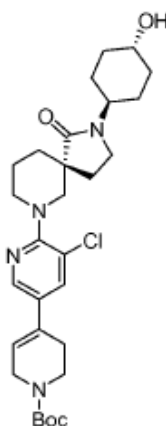


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 373,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 282 - *

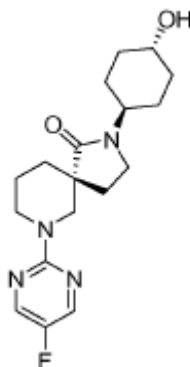
15 5-cloro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato de *tert*-butilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 545,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 283- #

(5R)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

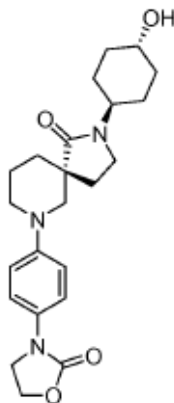


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 349,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 284- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

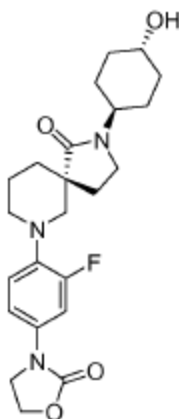


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 414,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 285- #

(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

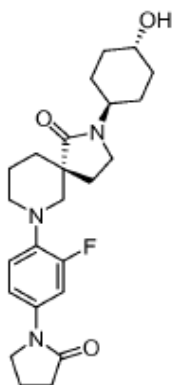


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 286- #

(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

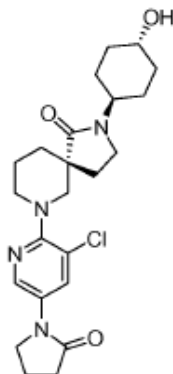


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 287- #

(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

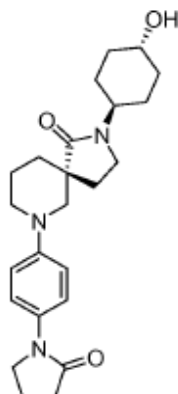


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 447,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 288- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



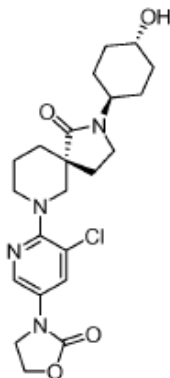
15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 256. LC-MS: 412,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 289- #

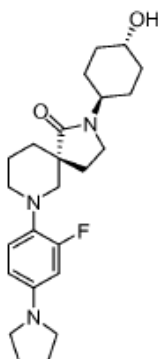
(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 449,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 290- #

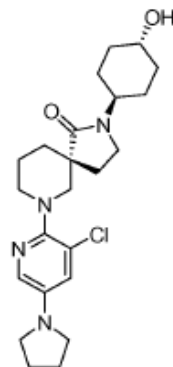
(5R)-7-(2-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Una mezcla de 1,4-diyodobutano (13,5 μ L, 0,000100 mol), (5R)-7-(4-amino-2-fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (28,9 mg, 0,0000800 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105, etapa 1) y 4-dimetilaminopiridina (14,7 mg, 0,000120 mol) en DMF (1,00 mL) y potasio yoduro (1,5 mg, 0,0000090 mol) se calentó a 110°C mediante microondas durante 15 min. La mezcla se diluyó con metanol (0,8 mL) y se ajustó hasta volverse ácida con TFA (el pH fue aproximadamente 2,0). La solución resultante se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 291 - #

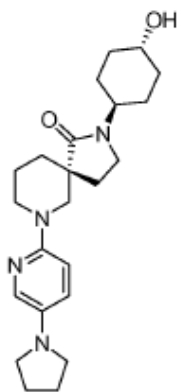
(5R)-7-(3-Cloro-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 290. LC-MS: 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 292- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

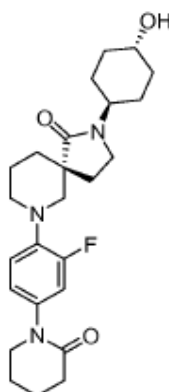


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 290. LC-MS: 499,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 293- #

(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

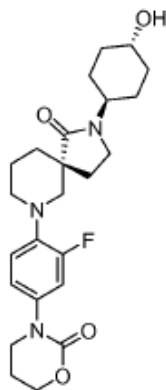


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 294- #

(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

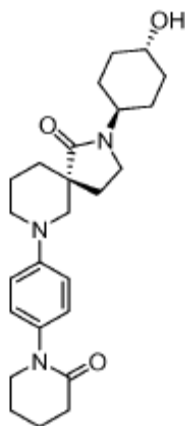


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 446,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 295- #

(5R)-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-7-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

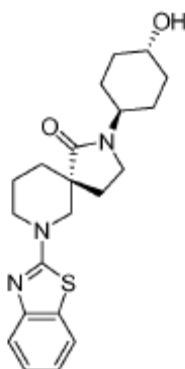


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 296- #

(5R)-7-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

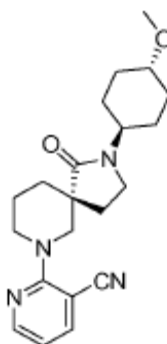


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 386,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 297- #

2-[(5R)-2-(trans-4-Metoxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo

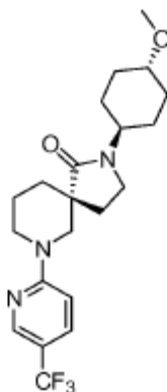


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 298- #

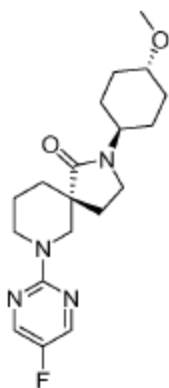
(5R)-2-(trans-4-Metoxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 412,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 299 - #

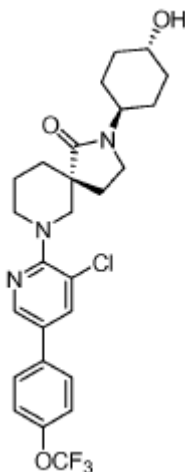
(5R)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(trans-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 363,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 300- #

(5R)-7-{3-Cloro-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

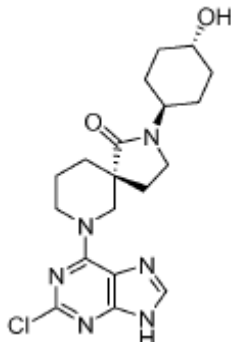


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 257. LC-MS: 524,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 301 - #

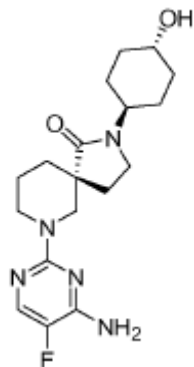
(5R)-7-(2-Cloro-9H-purin-6-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 405,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 302- #

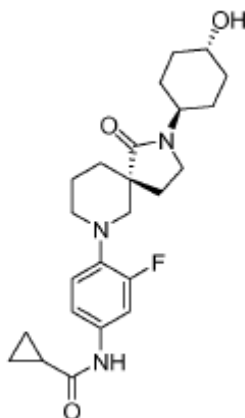
(5R)-7-(4-Amino-5-fluoropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 464,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 303- #

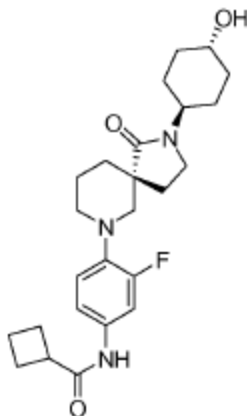
N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 304- #

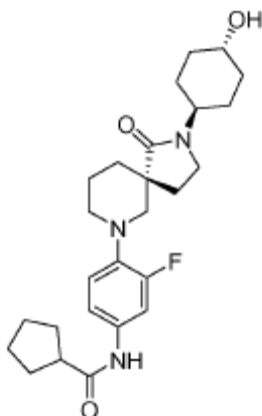
N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclobutanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 305- #

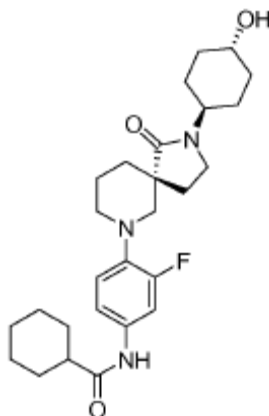
N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopentanocarboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 306- #

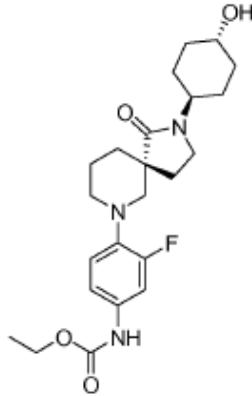
N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 472,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 307 - #

{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo

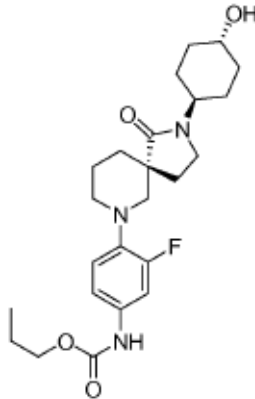


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 434,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 308- #

{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo

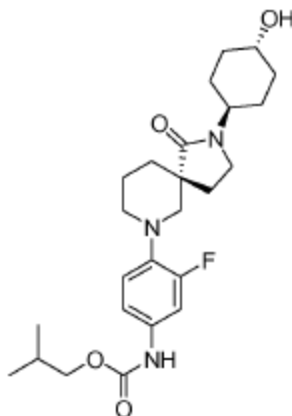


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 309- #

{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isobutilo

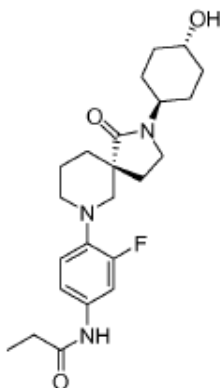


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 310- #

N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}propanamida

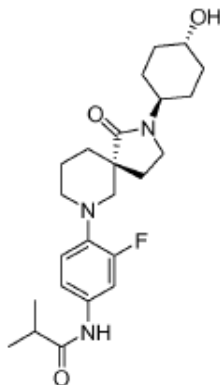


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 418,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 311 - #

N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}-2-metilpropanamida

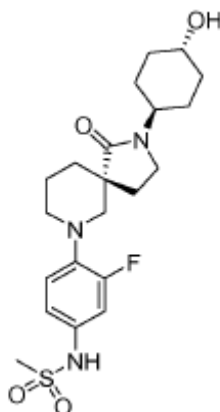


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 432,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 312- #

N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida

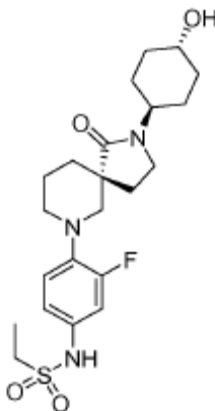


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 440,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 313 - #

N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}etanosulfonamida

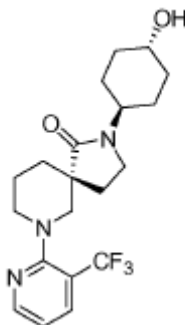


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 454,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 314- #

(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

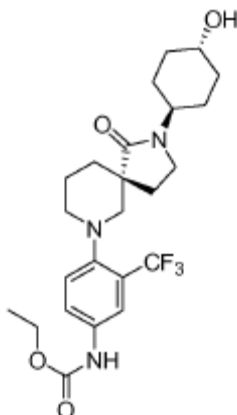


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 315- #

[4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de etilo



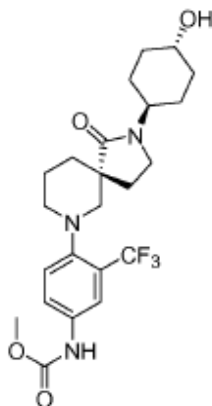
15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 105. LC-MS: 484,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 316- #

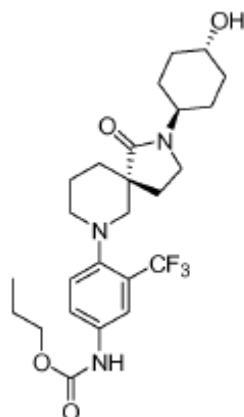
[4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 470,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 317 - #

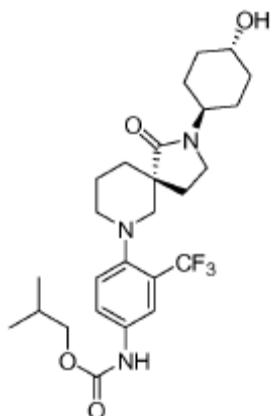
[4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de propilo



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 498,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 318 - #

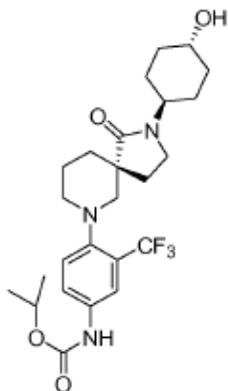
[4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de isobutilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 512,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 319- #

[4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de isopropilo

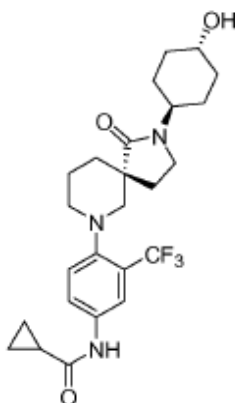


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 498,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 320- #

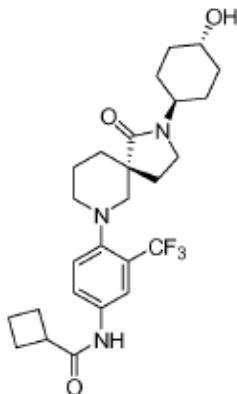
10 N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 480,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 321 - #

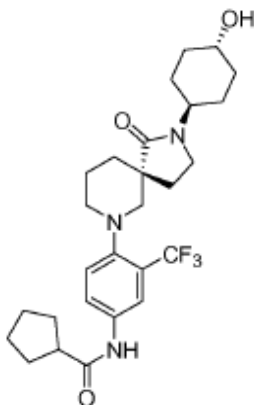
N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]ciclobutanocarboxamida



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 494,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 322- #

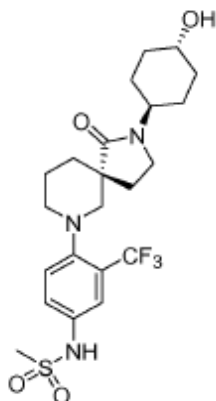
N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]ciclopentanocarboxamida



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 508,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 323- #

N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida

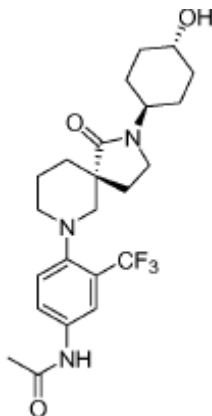


- 15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 490,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 324 - #

N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]acetamida

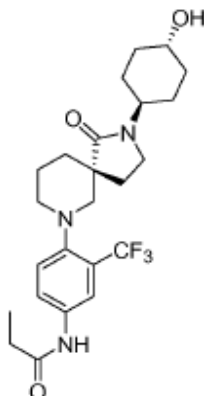


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 454,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 325- #

N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]propanamida

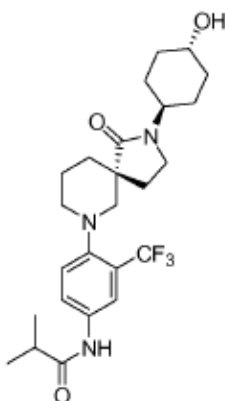


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 468,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 326 - #

N-[4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanamida

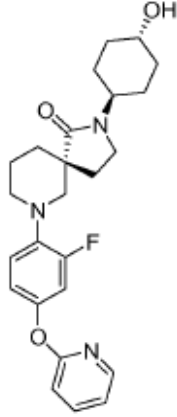


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 482,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 327 - #

(5R)-7-[2-Fluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

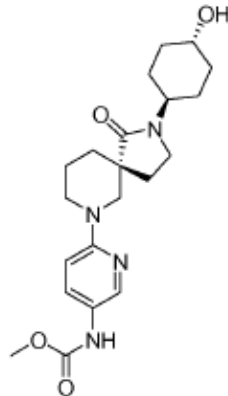


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 328 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo

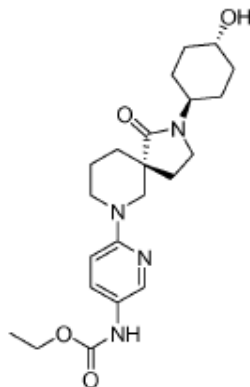


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 403,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 329 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo

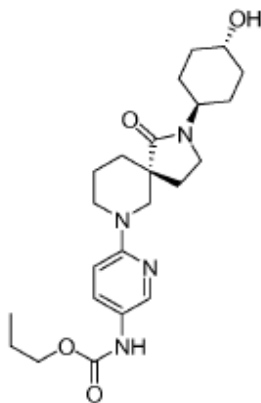


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 330 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo

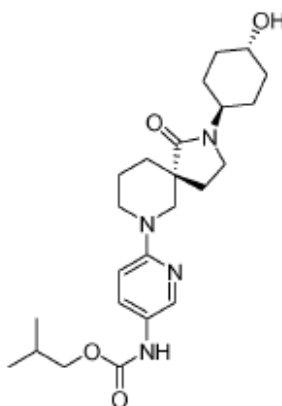


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 331 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isobutilo

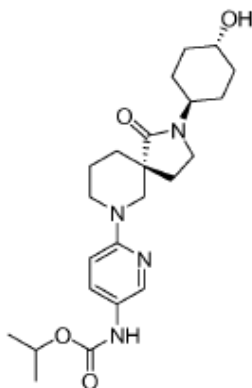


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 445,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 332- #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de isopropilo

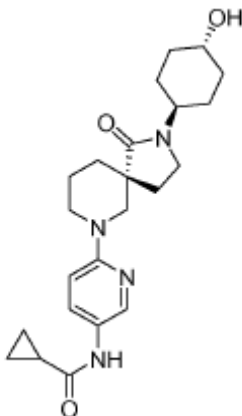


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 333- #

N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}ciclopropanocarboxamida

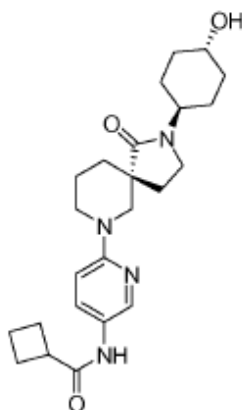


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 413,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 334- #

N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}ciclobutanocarboxamida

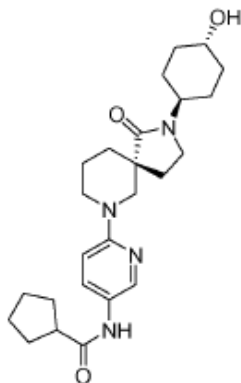


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 427,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 335- #

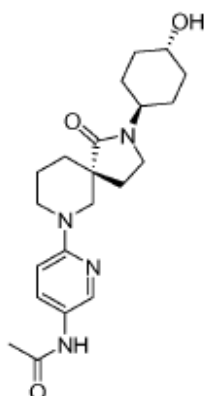
N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}ciclopentanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 441,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 336- #

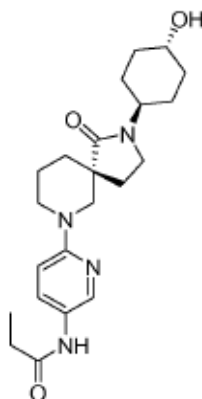
N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}acetamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 387,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 337 - #

N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}propanamida

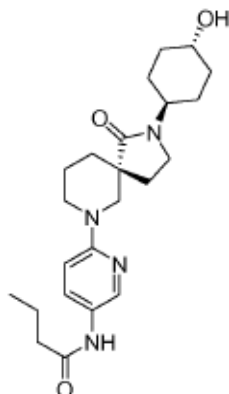


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 105. LC-MS: 401,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 338- #

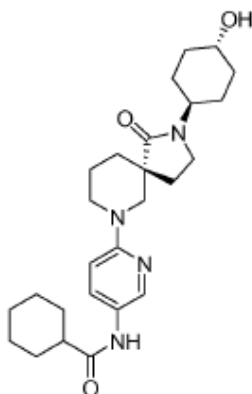
N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-2-metilpropanamida



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 415,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 339- #

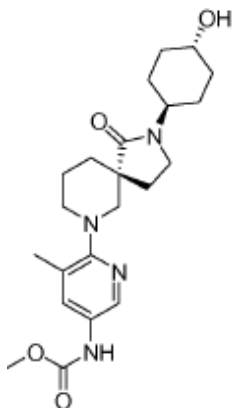
N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}ciclohexanocarboxamida



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 455,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 340 - #

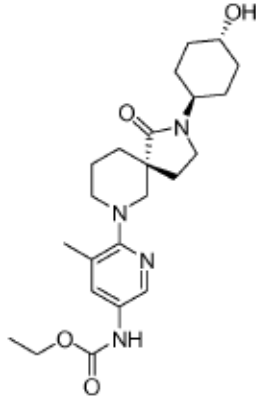
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 341 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de etilo

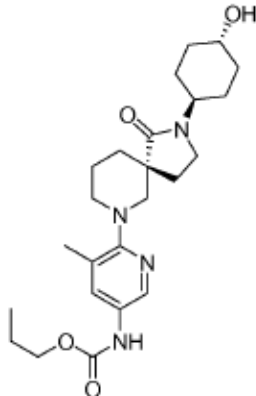


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 342 - #

{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de propilo

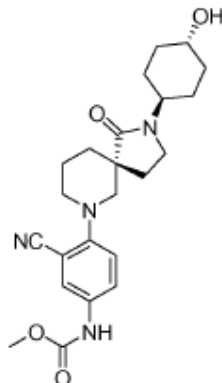


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 445,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 343 - #

{3-ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo

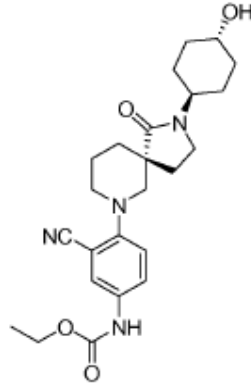


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 427,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 344 - #

{3-ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo

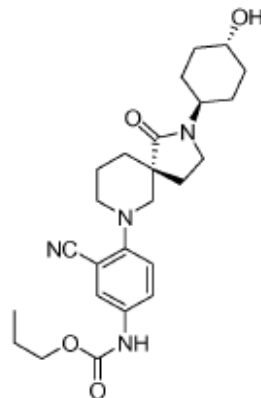


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 441,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 345- #

{3-ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo

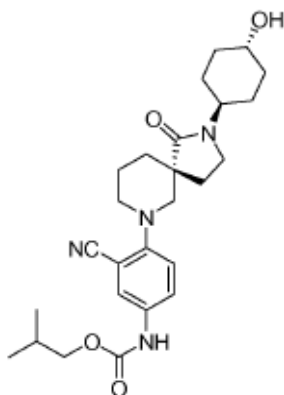


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 455,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 346- #

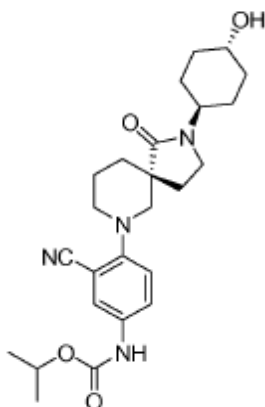
{3-ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isobutilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 469,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 347 - #

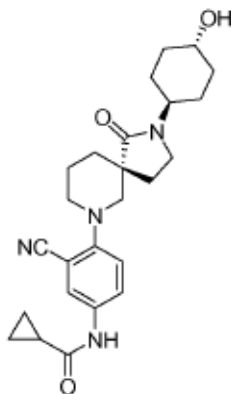
{3-ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 455,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 348- #

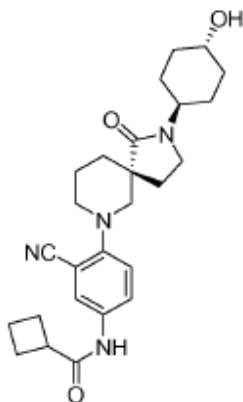
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 437,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 349- #

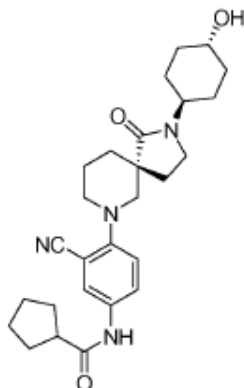
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclobutanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 451,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 350- #

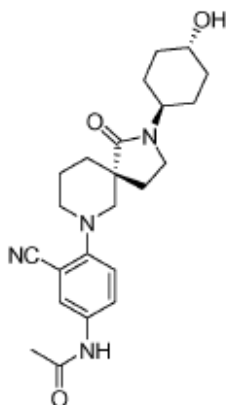
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopentanocarboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 465,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 351- #

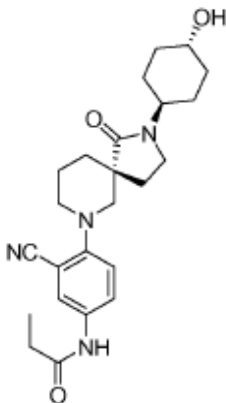
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 425,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 352 - #

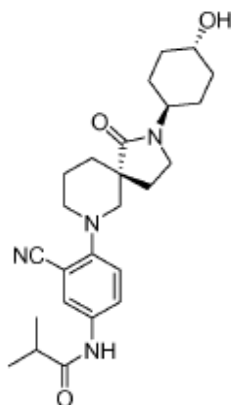
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}propanamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 439,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 353- #

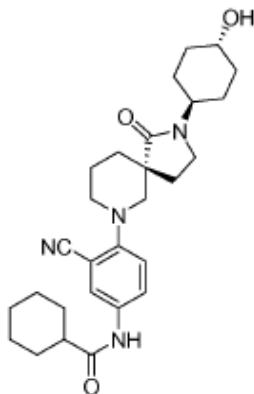
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}-2-metilpropanamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 439,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 354 - #

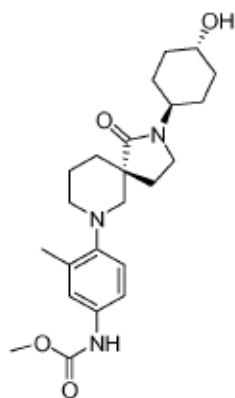
N-{3-Ciano-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclohexanocarboxamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 479,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 355- #

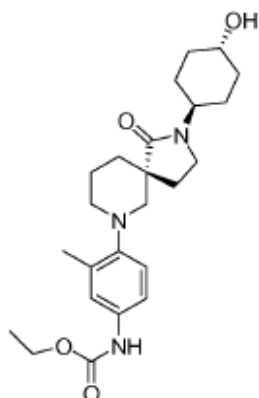
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 416,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 356- #

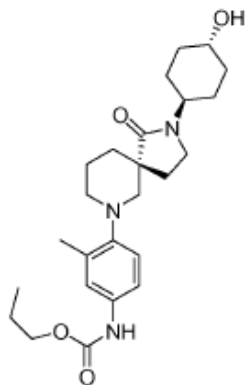
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de etilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 357- #

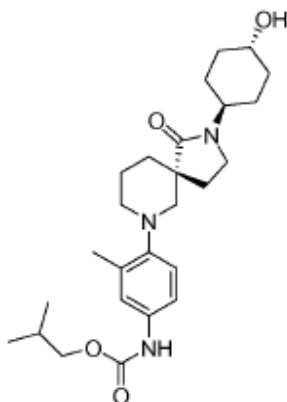
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de propilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 358- #

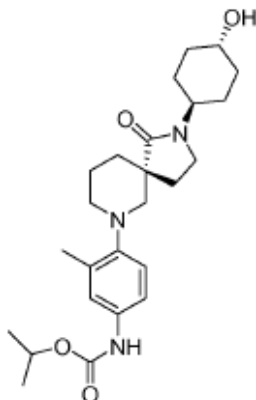
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de isobutilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 458,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 359- #

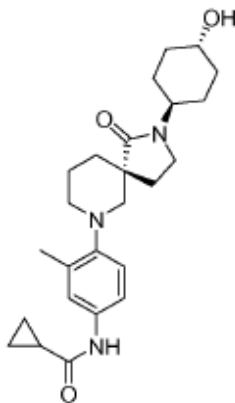
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de isopropilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 360- #

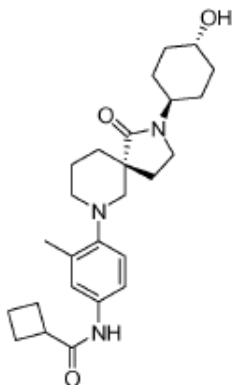
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclopropanocarboxamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 426,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 361- #

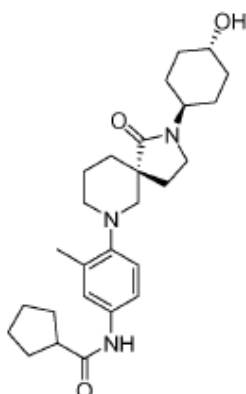
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclobutanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 362 - #

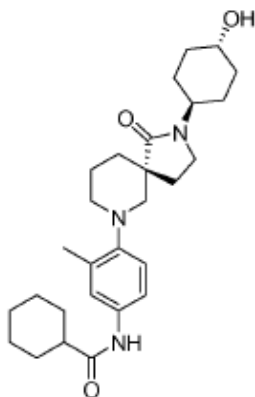
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclopentanocarboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 454,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 363 - #

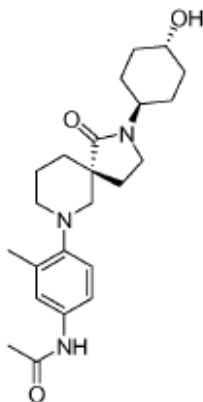
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclohexanocarboxamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 468,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 364 - #

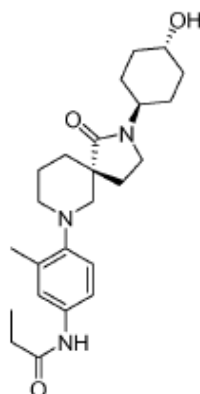
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}acetamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 400,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 365- #

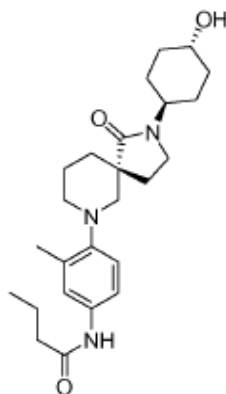
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}propanamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 414,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 366 - #

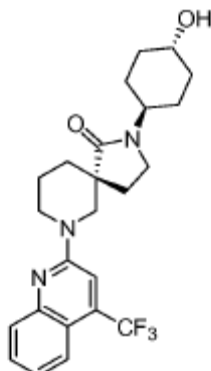
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}-2-metilpropanamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 428,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 367- #

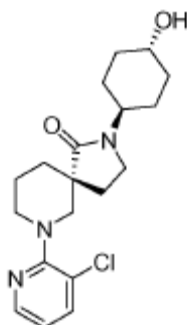
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)quinolin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 368- #

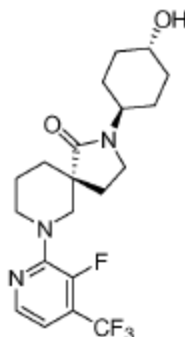
(5R)-7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 364,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 369- #

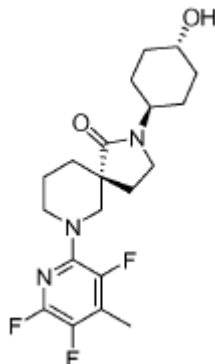
(5R)-7-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 370- #

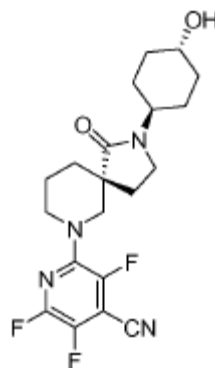
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3,5,6-trifluoro-4-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 371- #

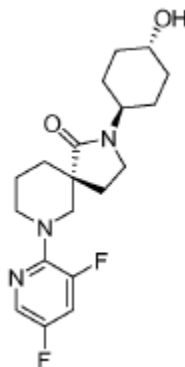
2,3,5-Trifluoro-6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 409,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 372- #

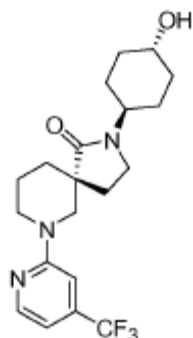
(5R)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 366,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 373- #

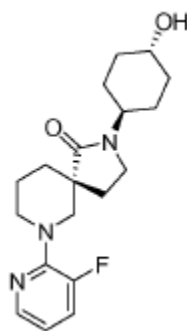
(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 374- #

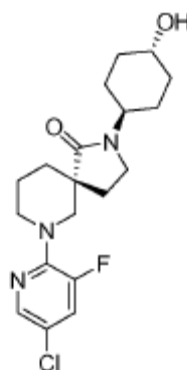
(5R)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 375 - #

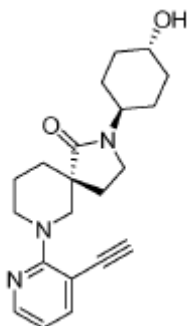
(5R)-7-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 382,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 376-

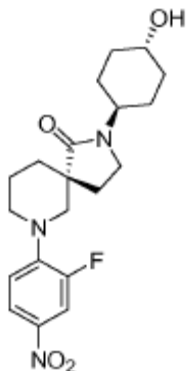
(5R)-7-(3-Etínilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Una mezcla de (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-{3-[(trimetilsilil)etínil]piridin-2-il}-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (10 mg, 0,00002 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93), monohidrato de hidróxido de litio (1,1 mg, 0,000026 mol) en tetrahidrofurano (0,5 mL, 0,006 mol) y un par de gotas de agua se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 7,2 mg del producto deseado. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 377 -

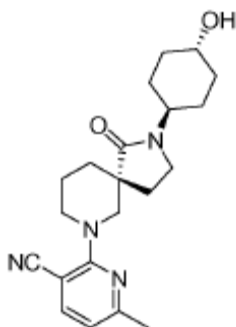
- 10 7-(2-Fluoro-4-nitrofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 43. LC-MS: 392,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 378-

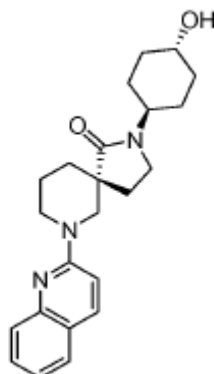
- 15 2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-6-metilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 379- #

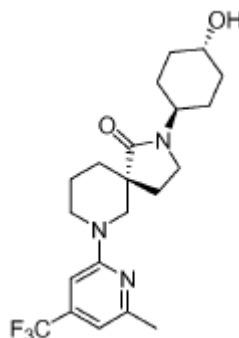
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 380,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 380 - #

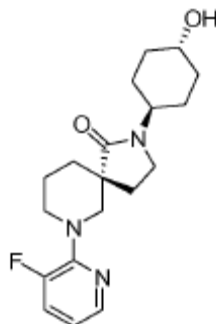
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 381- #

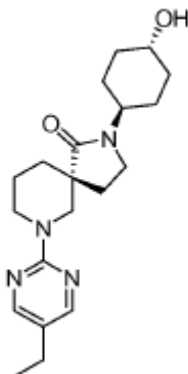
(5R)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 382 - #

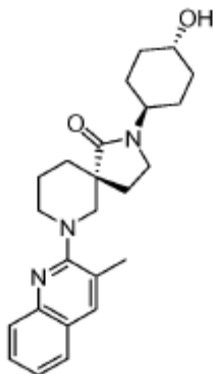
7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 359,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 383- #

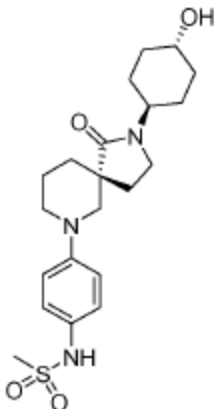
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metilquinolin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 394,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 384- #

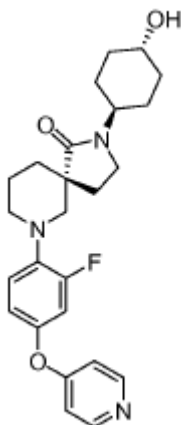
N-{4-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 422,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 385 - #

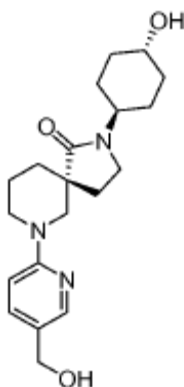
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 386- #

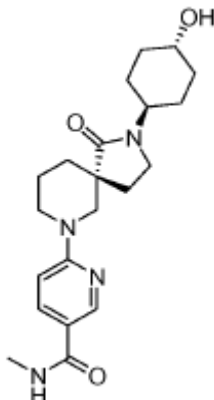
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 387 - #

6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N-metilnicotinamida

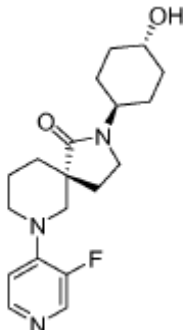


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 93. LC-MS: 387,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 388- #

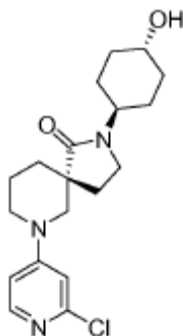
(5R)-7-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 348,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 389 - #

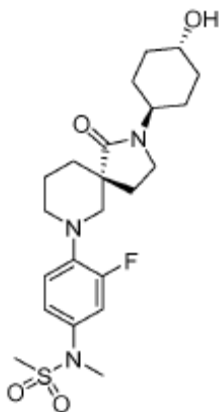
(5R)-7-(2-Cloropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 364,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 390 - #

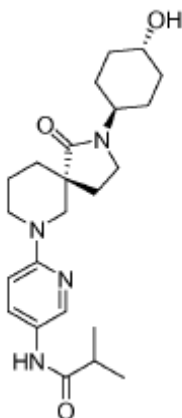
N-{3-Fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}-N-metilmetanosulfonamida



- 15 Una mezcla de N-{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida (20 mg, 0,00006 mol, ejemplo 312), yoduro de metilo (4,1 µL, 0,000066 mol) y carbonato de potasio (10 mg, en exceso) en acetona (2 mL, 0,03 mol) se agitó a TA durante 2 h y luego se calentó hasta alcanzar 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar TA y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 454,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 391- #

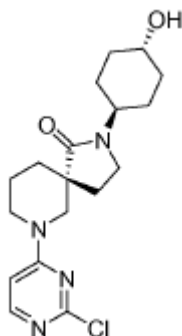
N-{6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-2-metilpropanamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 415,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 392 - #

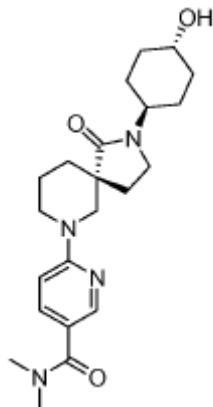
7-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 365,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 393 - #

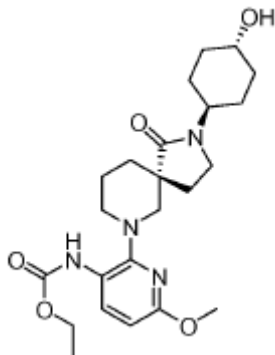
6-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N,N-dimetilnicotinamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 29. LC-MS: 401,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 394- #

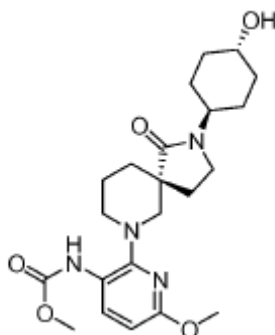
{2-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 395- #

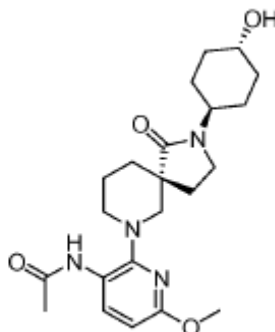
{2-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}carbamato de metilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 396 - #

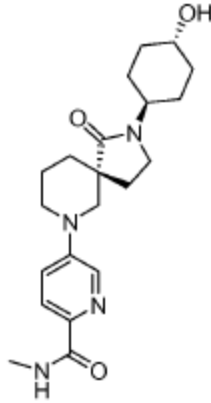
N-{2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}acetamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 397- #

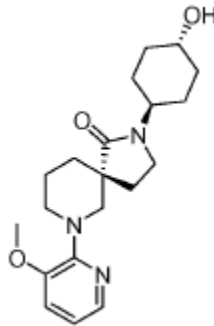
5-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 398- #

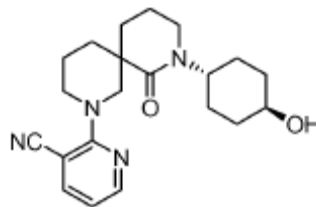
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 360,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 399 - *

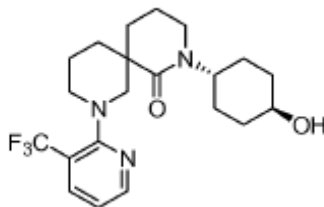
2-[8-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-oxo-2,8-diazaspiro[5,5]undec-2-il]nicotinonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 400 - *

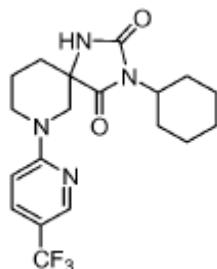
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,8-diazaspiro[5,5]undecan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 412,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 401 - *

3-Ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona

*Etapa 1. 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo*

10 A una solución de piridinio clorocromato (3,21 g, 0,0149 mol) en cloruro de metileno (18 mL) se agregó otra solución de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 0,00497 mol) en 7 mL de cloruro de metileno a TA. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró al vacío y luego se purificó mediante Combiflash para proporcionar el producto deseado verificado mediante NMR.

Etapa 2. 2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo

15 Una mezcla de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,0010 mol), cianuro de potasio (0,13 g, 0,0020 mol) y carbonato de amonio (0,77 g, 0,0080 mol) en etanol (4,0 mL, 0,068 mol) y agua (2,0 mL) se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 292,0 (M+Na)⁺.

Etapa 3. 3-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo

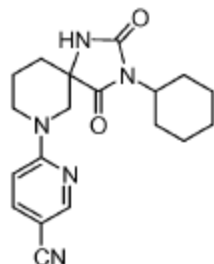
20 Se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,315 mL, 0,00200 mol) a una mezcla de 2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de *terc*-butilo (269,3 mg, 0,001000 mol), ciclohexanol (0,156 mL, 0,00150 mol) y trifetilfosfina (524 mg, 0,00200 mol) en tetrahidrofurano (6 mL, 0,08 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante Combiflash con acetato de etilo/hexano. LC-MS: 296,2 (M-Bu+2H)⁺.

Etapa 4. 3-ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92, etapas 3 y 4. LC-MS: 397,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 402 - *

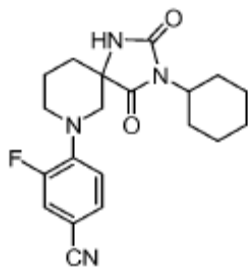
6-(3-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.5]dec-7-il)nicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 401. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 403 - *

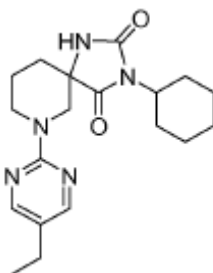
4-(3-Ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.5]dec-7-il)-3-fluorobenzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 401. LC-MS: 393,1 (M+Na)⁺, 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 404 - *

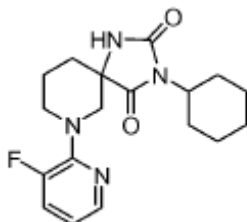
3-Ciclohexil-7-(5-etilpirimidin-2-il)-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 401. LC-MS: 358,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 405 - *

3-Ciclohexil-7-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona

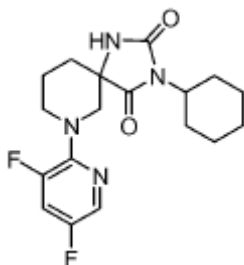


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del

ejemplo 401. LC-MS: 347,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 406 - *

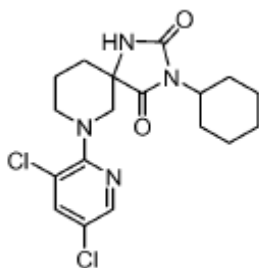
3-Ciclohexil-7-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 401. LC-MS: 365,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 407 - *

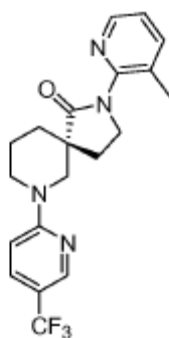
3-Ciclohexil-7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 401. LC-MS: 397,1/399,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 408 - *

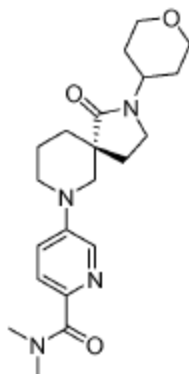
2-(3-Metilpiridin-2-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 92. LC-MS: 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 409 - *

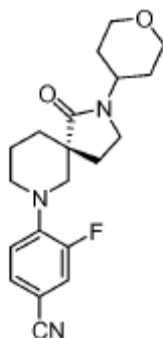
N,N-Dimetil-5-[(5*R*)-1-oxo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridina-2-carboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 387,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 410 - *

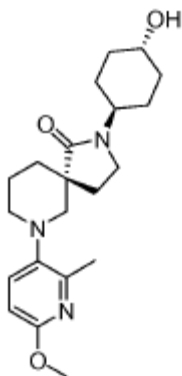
3-Fluoro-4-[(5*R*)-1-oxo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzoniitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 43. LC-MS: 358,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 411- #

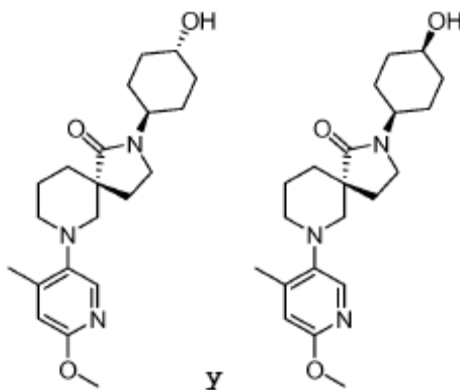
(5*R*)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 374,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 412- #

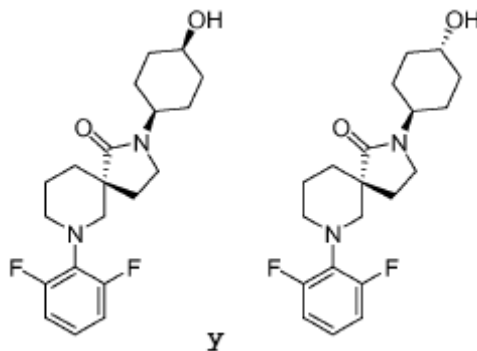
(5R)-2-(4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 374,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 413- #

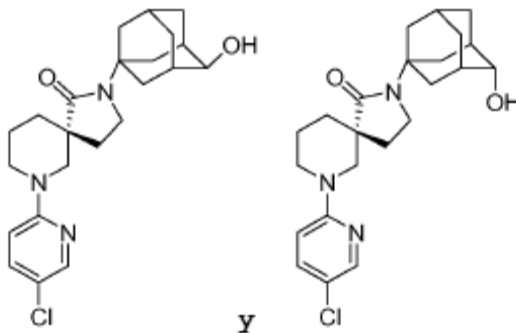
(5R)-7-(2,6-Difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 365,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 414 - *

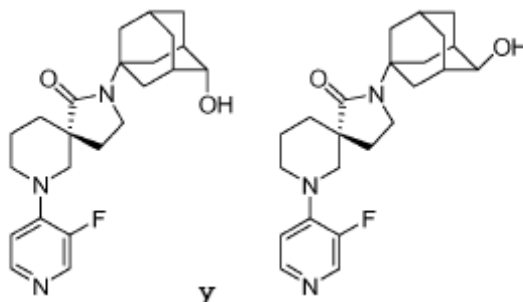
7-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 415 - *

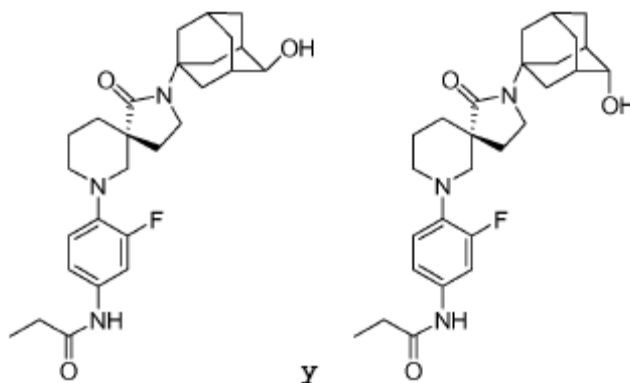
7-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 400,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 416 - *

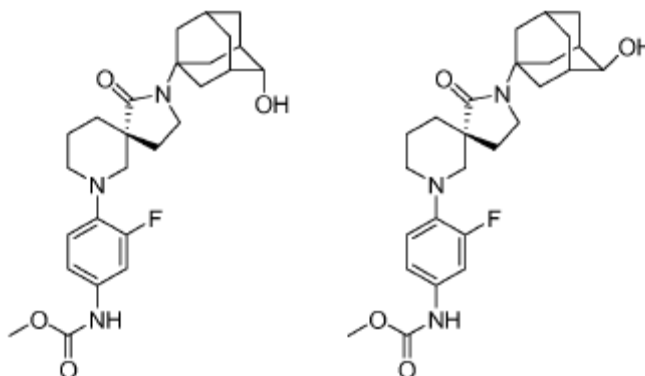
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}propanamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 470,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 417 - *

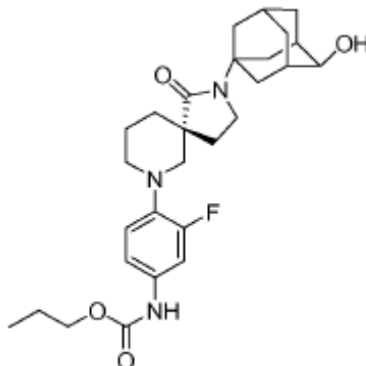
{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 418 - *

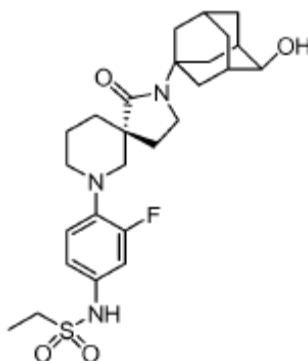
{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 500,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 419 - *

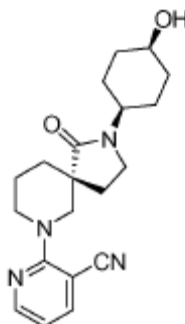
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}etanosulfonamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 506,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 420- #

2-[(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Etapa 1. (5R)-2-[cis-4-(benzoiloxi)ciclohexil]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo

15 Se agregó azodicarboxilato de dietilo (163,0 μ L, 0,001035 mol) a una mezcla de (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (200,0 mg, 0,0005175 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización los procedimientos del ejemplo 1, etapas 1-4) y trifetilfosfina (271,4 mg, 0,001035 mol) en tetrahidrofurano (3,0 mL, 0,037 mol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 5 minutos, luego se agregó ácido benzoico (66,36 mg, 0,0005434 mol). Después de agitar durante otras 2 h, los volátiles en la mezcla se eliminaron al

vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado.

Etapa 2. benzoato de cis-4-[(5R)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]deca-2-il]ciclohexilo

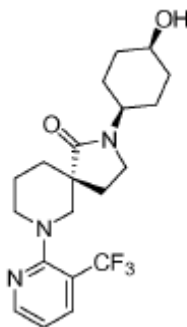
5 Se agitó (5R)-2-[cis-4-(benzoiloxi)ciclohexil]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (0,16 g, 0,00033 mol) en metanol (5 mL, 0,1 mol) con paladio (20 mg, 0,00002 mol) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 357,2 (M+H)⁺.

Etapa 3. 2-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]deca-7-il]nicotinonitrilo

10 Una mezcla de benzoato de cis-4-[(5R)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]deca-2-il]ciclohexilo (19,0 mg, 0,0000533 mol), 2-cloronicotinonitrilo (8,12 mg, 0,0000586 mol) y N,N-diisopropiletilamina (20,0 µL, 0,000115 mol) en N-metilpirrolidinona (0,6 mL, 0,006 mol) se irradió mediante microondas a 180°C durante 20 min. Después de enfriar hasta alcanzar TA, se agregó solución de hidróxido de litio acuoso (1,0 M, 0,150 mL) y luego metanol (0,2 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción bruta luego se purificó mediante HPLC prep en condiciones básicas para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 421- #

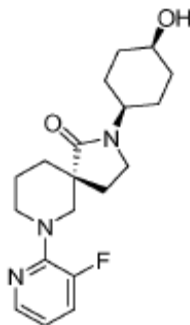
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 422- #

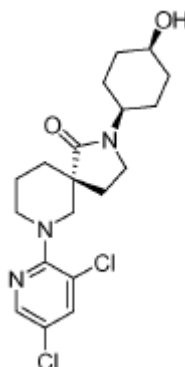
(5R)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



20 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 423- #

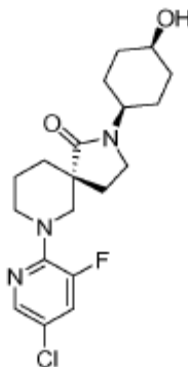
(5R)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 398,1/400,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 424 - #

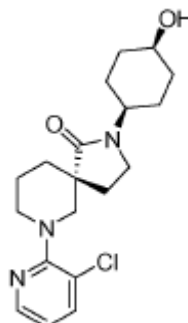
(5R)-7-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 382,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 425- #

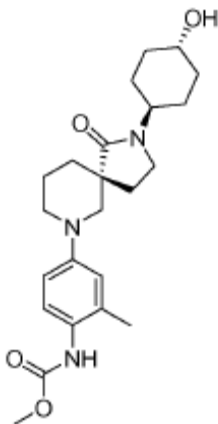
(5R)-7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 364,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 426- #

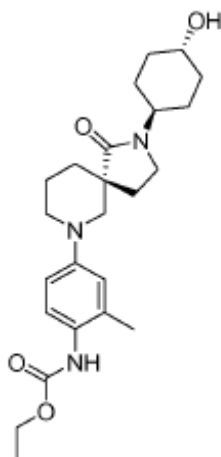
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilfenil}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 427- #

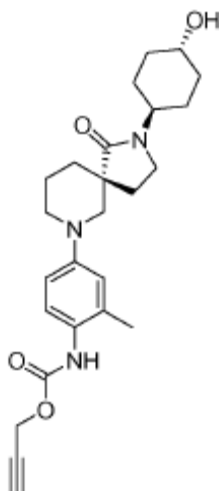
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilfenil}carbamato de etilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 430,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 428- #

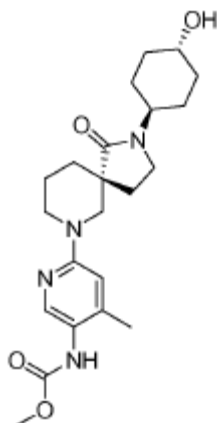
{4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilfenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 429 - #

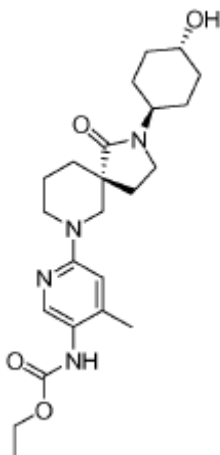
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-4-metilpiridin-3-il}carbamato de metilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 430- #

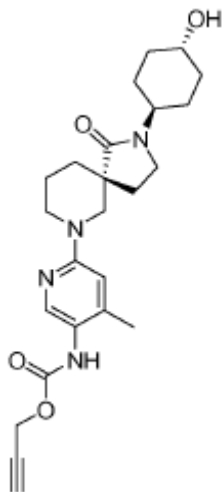
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-4-metilpiridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 431,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 431- #

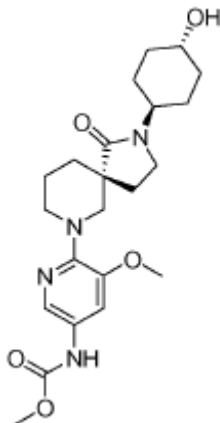
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-4-metilpiridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 432- #

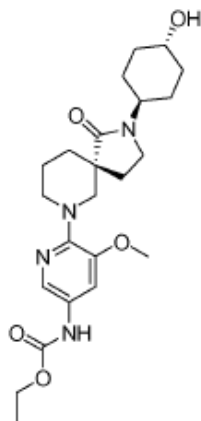
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de metilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 433 - #

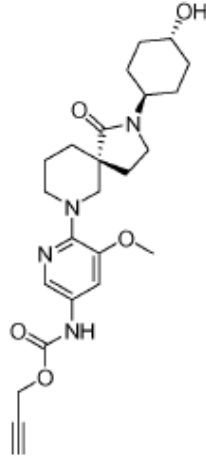
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de etilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 447,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 434- #

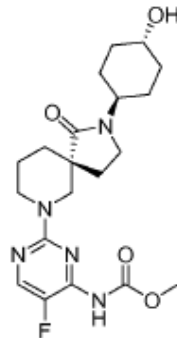
{6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 457,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 435 - #

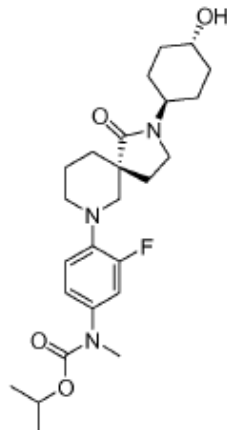
{5-fluoro-2-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-4-il}carbamato de metilo



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 457,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 436- #

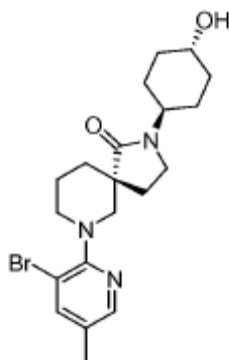
{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}metilcarbamato de isopropilo



- 5 Una mezcla de iso{3-fluoro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo (6 mg, 0,00001 mol, este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105), yoduro de metilo (0,5 mL, 0,008 mol) y carbonato de potasio (6 mg, 0,00004 mol) se agitó a TA durante 24 h a 60°C Después de enfriarse, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 462,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 437- #

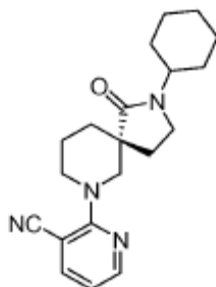
(5R)-7-(3-Bromo-5-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 422,2/424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 438 - *

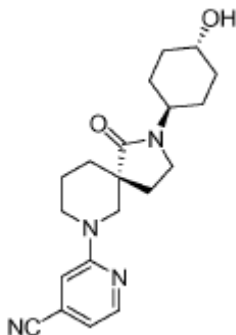
2-[(5R)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



- 15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 339,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 439 - #

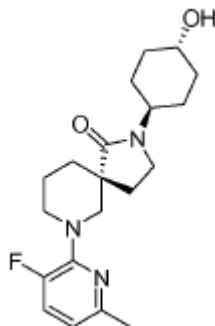
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



- 20 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 440 - #

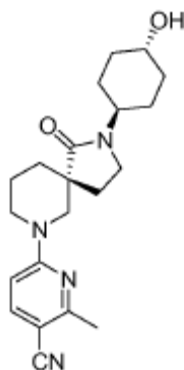
(5R)-7-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 441 - #

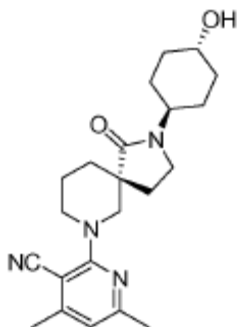
6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 442 - #

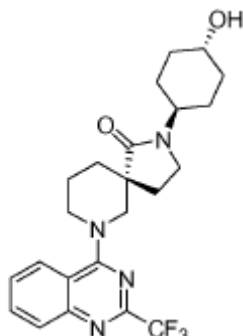
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-4,6-dimetilnicotinonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 383,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 443- #

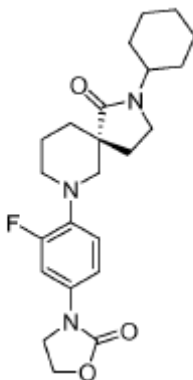
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 449,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 444 - *

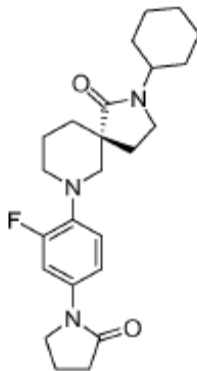
(5R)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 445 - *

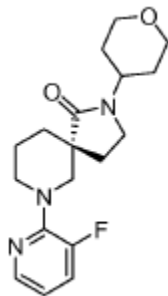
(5R)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 414,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 446 - *

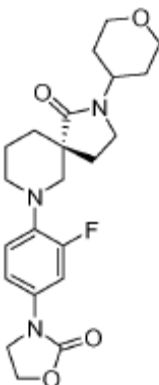
(5R)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 334,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 447 - *

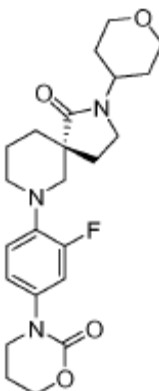
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 418,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 448 - *

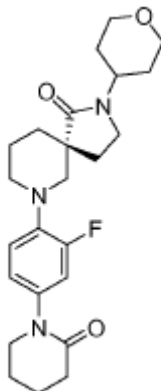
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 449 - *

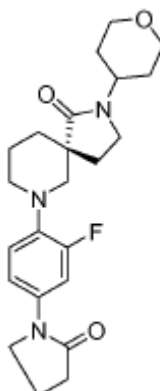
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 430,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 450 - *

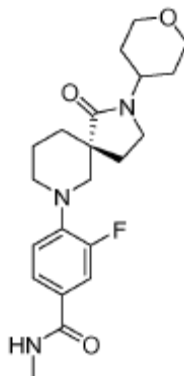
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 451 - *

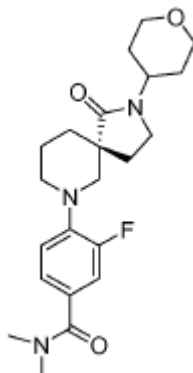
3-Fluoro-N-metil-4-[(5R)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzamida



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 390,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 452 - *

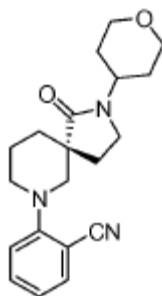
3-Fluoro-*N,N*-dimetil-4-[(5*R*)-1-oxo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 404,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 453 - *

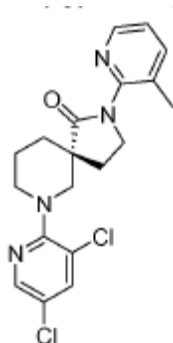
2-[(5*R*)-1-Oxo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 340,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 454 - *

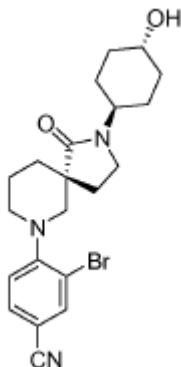
(5*R*)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 340,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 455 - #

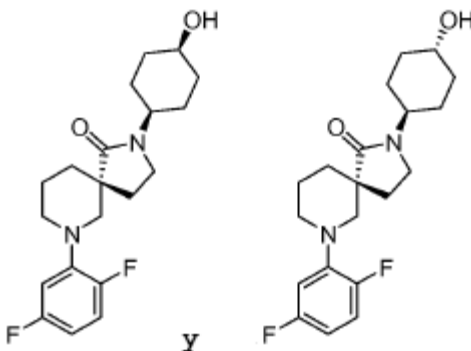
3-Bromo-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 432,1/434,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 456- #

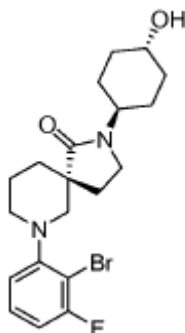
(5R)-7-(2,5-difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 365,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 457- #

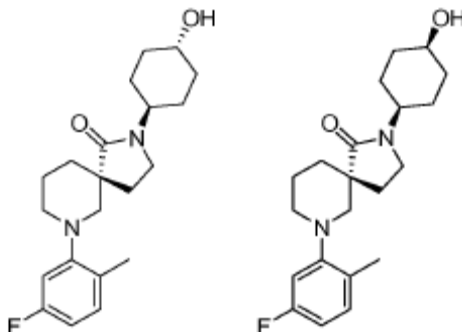
(5R)-7-(2-Bromo-3-fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 425,1/427,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 458- #

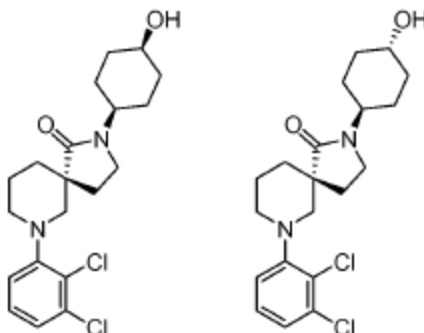
(5R)-7-(5-Fluoro-2-metilfenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 459- #

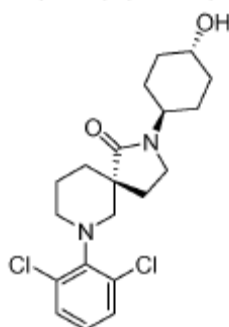
(5R)-7-(2,3-Diclorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 397,1/399,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 460 - #

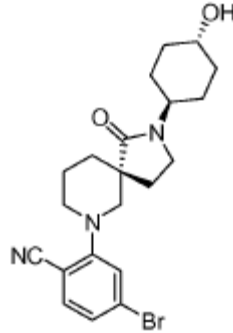
(5R)-7-(2,6-Diclorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 397,1/399,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 461- #

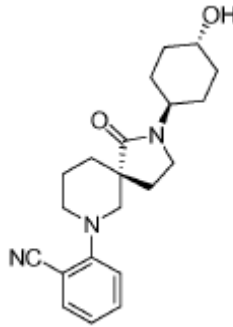
4-Bromo-2-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 462 - #

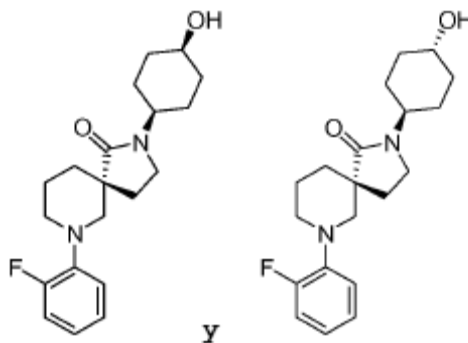
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 463- #

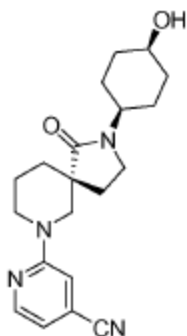
(5R)-7-(2-Fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 44. LC-MS: 347,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 464- #

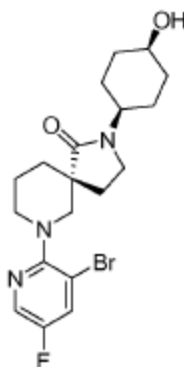
2-[(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 465- #

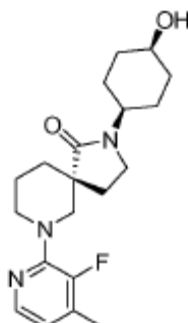
(5R)-7-(3-Bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 426,1/428,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 466- #

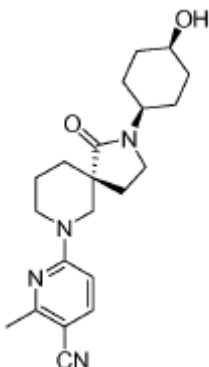
(5R)-7-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 362,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 467- #

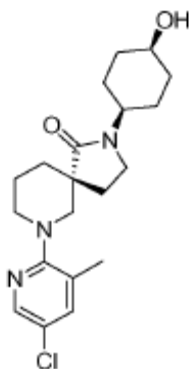
6-[(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 468 - #

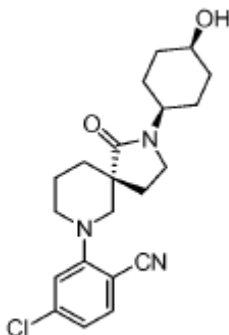
(5R)-7-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 469 - #

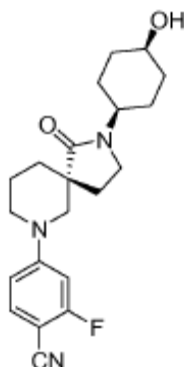
4-Cloro-2-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 388,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 470- #

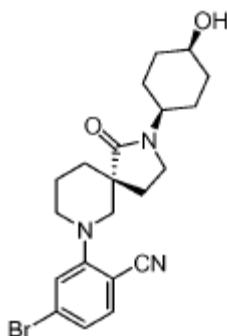
2-Fluoro-4-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 372,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 471 - #

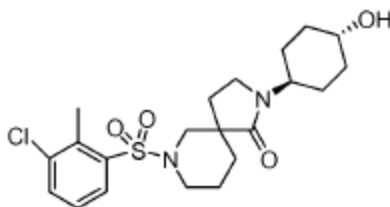
4-Bromo-2-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 472 - *

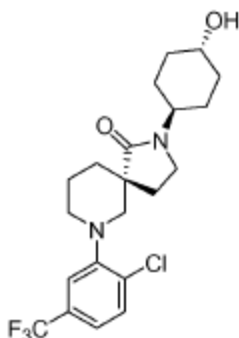
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1. LC-MS: 441,2/443,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 472-a- #

(5R)-7-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Etapa 1. (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo

5 Una mezcla de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-etilo de 1-bencilo (1,0 g, 0,0030 mol, que se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 1, etapas 1 y 2), hidrocloreto de trans-4-aminociclohexanol (0,50 g, 0,0033 mol) y trietilamina (0,48 g, 0,0048 mol) en 1,2-dicloroetano (8 mL, 0,1 mol) se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,6 g, 0,0075 mol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción luego se entibió hasta alcanzar 80°C con agitación durante 16 h. Después de enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con HCl 1N, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para proporcionar 1,04 g del producto deseado. La purificación adicional mediante HPLC quiral condujo al aislamiento de ambos diastereoisómeros. Al primer pico en eluir se le asignó la configuración S y al segundo pico se le asignó la configuración R. LC-MS: 387,3 (M+H)⁺.

Etapa 2. (5R)-1-oxo-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo

A una solución de (5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (2,0 g, 0,0052 mol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL, 0,06 mol) se agregaron 1H-imidazol (0,986 g, 0,0145 mol) y clortrietilsilano (1,13 mL, 0,00673 mol) a TA. Después de agitar durante 2 h se agregó agua helada y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo tres veces con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 30% en volumen de AcOEt en hexanos.

Etapa 3. (5R)-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

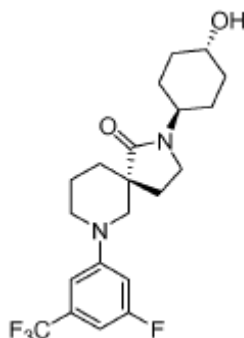
A una solución de (5R)-1-oxo-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (2,4 g, 0,0048 mol) en metanol (10 mL, 0,2 mol) se agregó Pd/C y la suspensión se agitó a TA en balón de H₂ durante 1,5 h. Los materiales inorgánicos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado.

Etapa 4. (5R)-7-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

Una mezcla de bromuro de arilo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2 mg, 0,000002 mol), 2'-(dicrohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (5 mg, 0,00001 mol) en 1,4-dioxano (0,5 mL, 0,006 mol) se agitó en N₂ durante 20 min. A esta mezcla se agregaron (5R)-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (30 mg, 0,00008 mol) y *tert*-butóxido de sodio (11,8 mg, 0,000123 mol) y la mezcla resultante se desgasificó y se agitó a 100°C durante 16 h. En este momento, se agregó por goteo TBAF 1M en THF (0,3 mL) a la mezcla de reacción y la solución se agitó a TA durante 1 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 431,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 473 - #

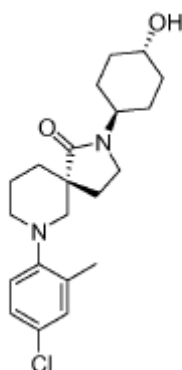
(5R)-7-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. LC-MS: 415,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 474 - #

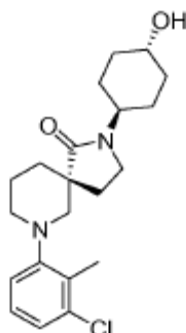
(5R)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. LC-MS: 377,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 475- #

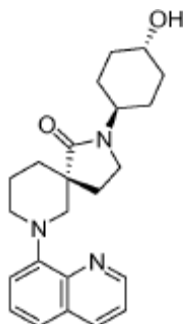
(5R)-7-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. LC-MS: 377,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 476- #

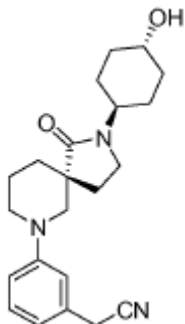
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-8-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. LC-MS: 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 477- #

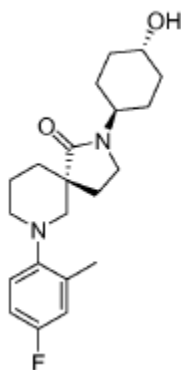
{3-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. LC-MS: 354,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 478- #

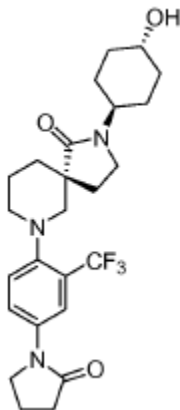
(5R)-7-(4-Fluoro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 479- #

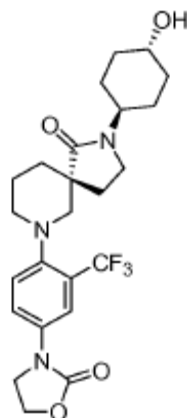
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 480,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 480 - #

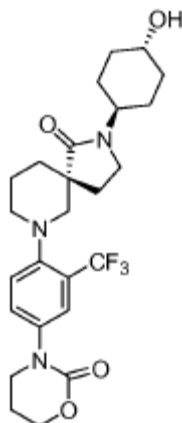
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 481 - #

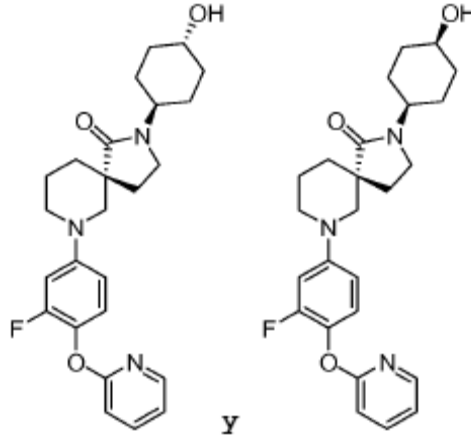
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 482 - #

(5R)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

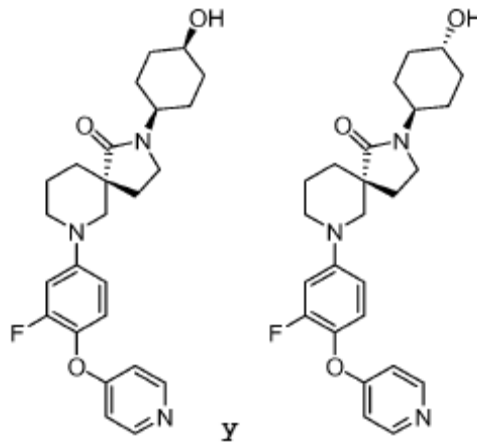


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 483- #

(5R)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

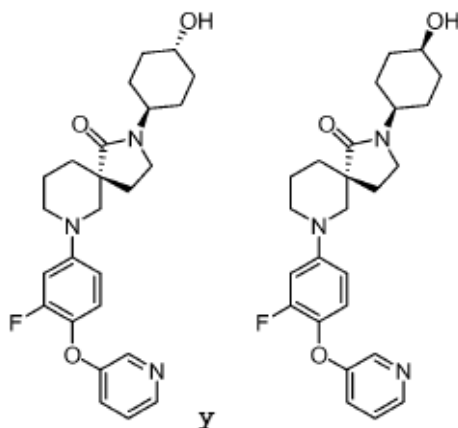


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 484- #

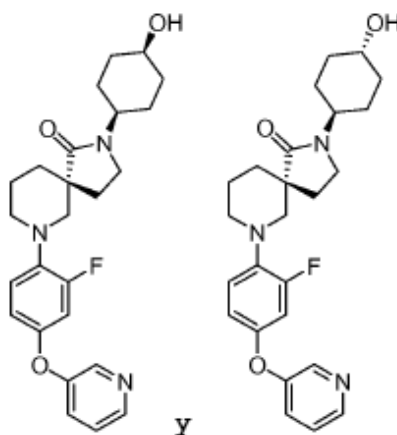
(5R)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 485- #

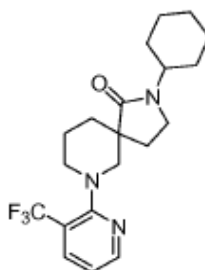
(5R)-7-[2-Fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 440,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 486 - *

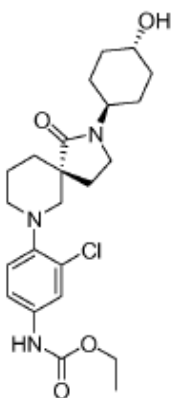
{3-cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 436,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 487 - #

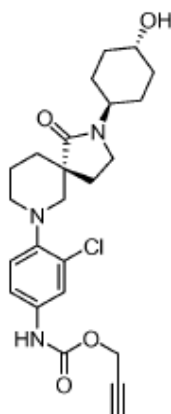
{3-cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 450,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 488 - #

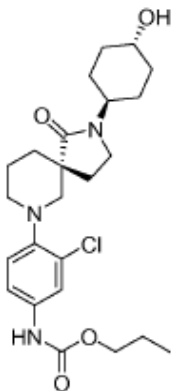
{3-cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 460,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 489 - #

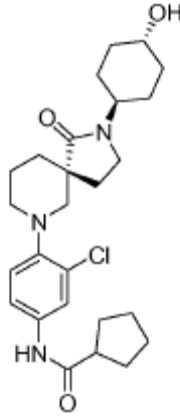
{3-cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de propilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 465,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 490- #

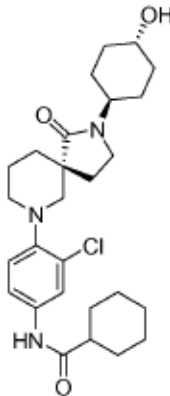
N-{3-Cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopentanocarboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 491 - #

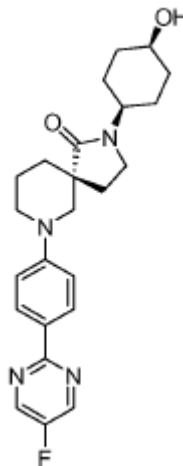
N-{3-Cloro-4-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclohexanocarboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 489,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 492- #

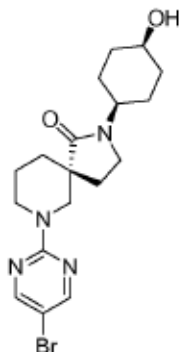
(5R)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 349,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 493- #

(5R)-7-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

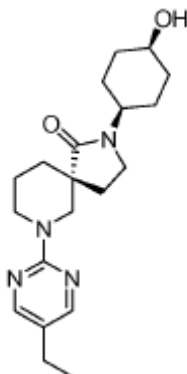


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 409,1/411,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 494 - #

(5R)-7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

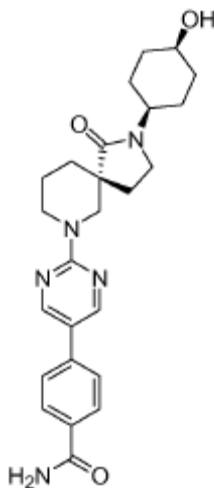


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 359,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 495 - #

4-{2-[(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida

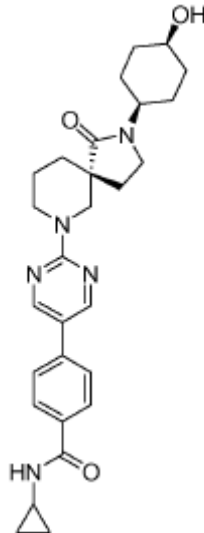


15

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 450,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 496 - #

N-Ciclopropil-4-{2-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida

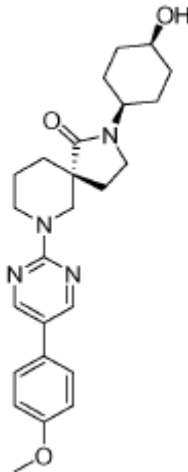


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 497- #

(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

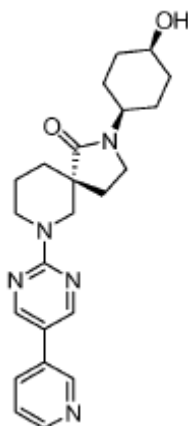


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 437,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 498 - #

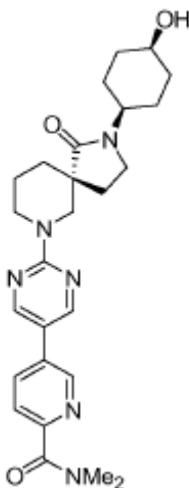
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 408,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 499 - #

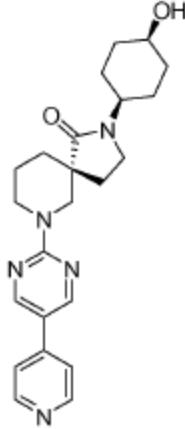
5-{2-[(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 479,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 500- #

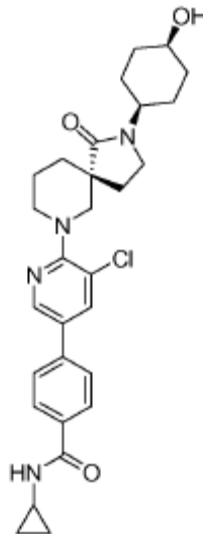
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-piridin-4-ilpirimidin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 408,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 501 - #

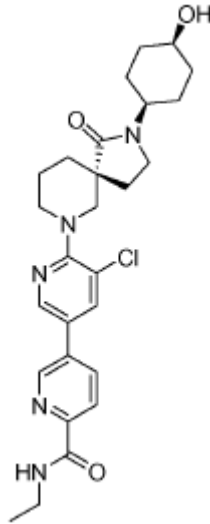
4-{5-Cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 523,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 502- #

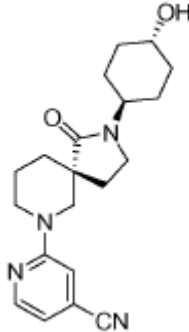
5'-Cloro-N-etil-6'-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3,3'-bipiridina-6-carboxamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 503 - #

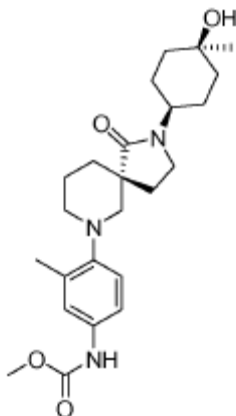
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 355,2 (M+11)⁺.

Ejemplo 504- #

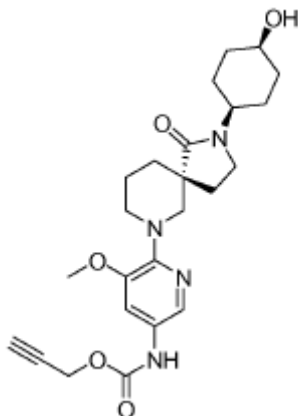
{4-[(5R)-2-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 430,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 505 - #

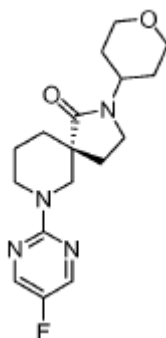
- 5 {6-[(5R)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105. LC-MS: 457,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 506 - *

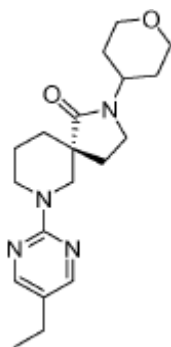
- 10 (5R)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 335,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 507 - *

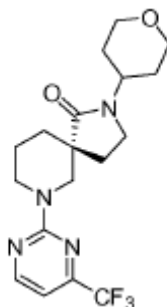
- 15 (5R)-7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 345,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 508 - *

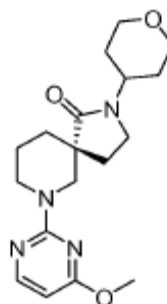
(5R)-2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 509 - *

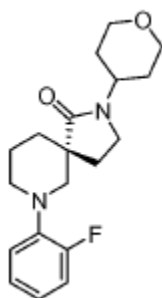
(5R)-7-(4-Metoxipirimidin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 116. LC-MS: 347,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 510 - *

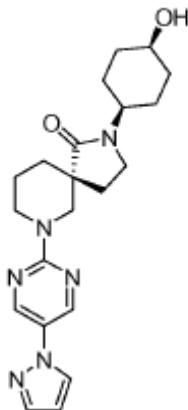
(5R)-7-(2-Fluorofenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 180. LC-MS: 333,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 511-

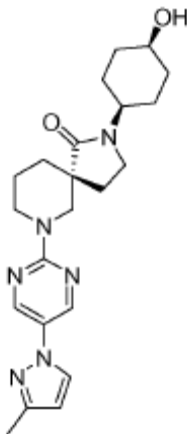
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 A una solución de (5R)-7-(5-bromopirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona (30 mg, 0,00007 mol), este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420) en 1,4-dioxano (1 mL, 0,01 mol) se agregó 1H-pirazol (6,0 mg, 0,0000880 mol), (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,3 μ L, 0,000015 mol), yoduro de cobre(I) (1,4 mg, 0,0000073 mol) y carbonato de potasio (0,0213 g, 0,000154 mol). Después de agitar a 150°C durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep para proporcionar el producto deseado. LC-MS: 397,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 512-

(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

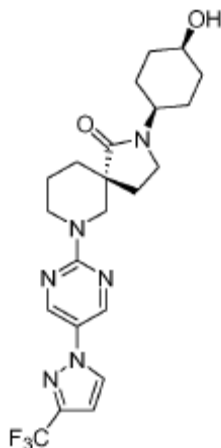


Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 511. LC-MS: 411,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 513- #

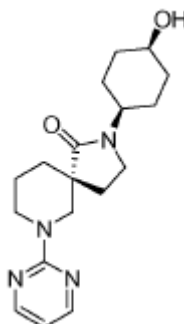
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-{5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-2-il}-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 511. LC-MS: 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 514- #

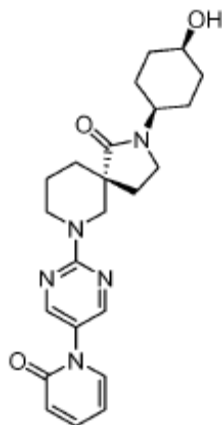
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-pirimidin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 511. LC-MS: 331,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 515 - #

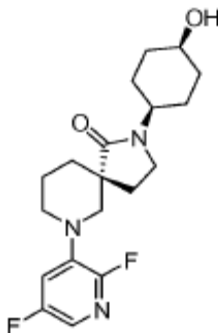
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 511. LC-MS: 424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 516- #

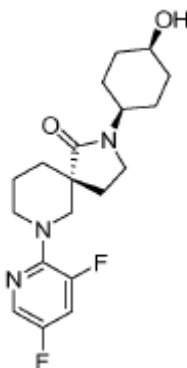
(5R)-7-(2,5-Difluoropiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 366,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 517 - #

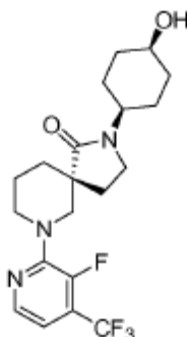
(5R)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 366,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 518- #

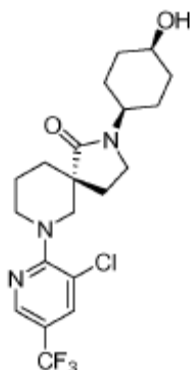
(5R)-7-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 519- #

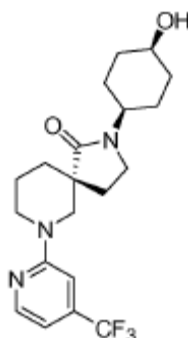
(5R)-7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 520- #

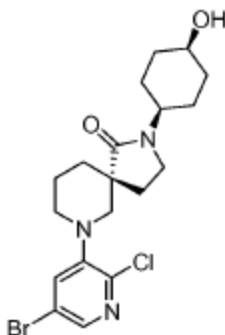
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 521- #

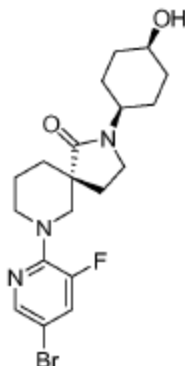
(5R)-7-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 442,2/444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 522a - #

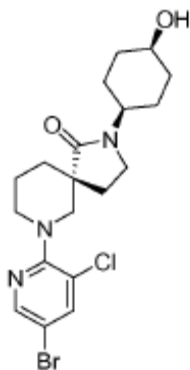
(5R)-7-(5-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 446,2/448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 522b- #

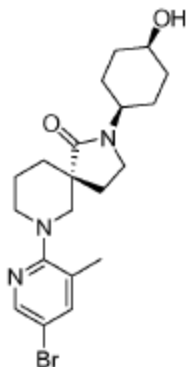
(5R)-7-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 442,2/444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 523- #

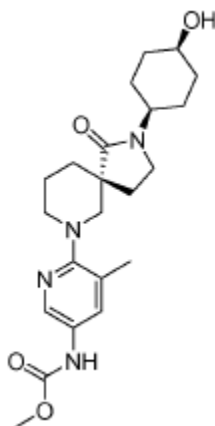
(5R)-7-(5-Bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 420. LC-MS: 422,2/424,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 524- #

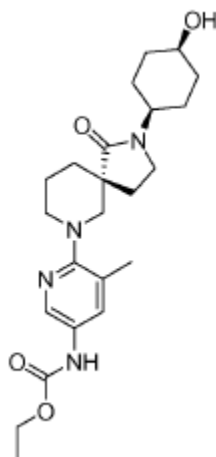
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de metilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los Ejemplos 420, etapas 1 y 2 y luego utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 105, etapas 1 y 2. LC-MS: 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 525 - #

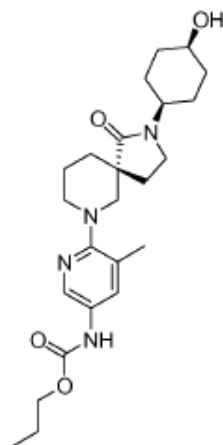
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de etilo



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 526 - #

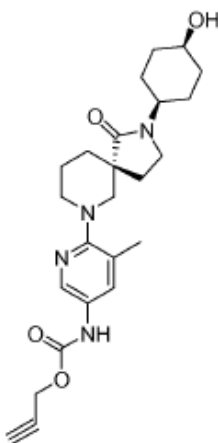
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de propilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 527 - #

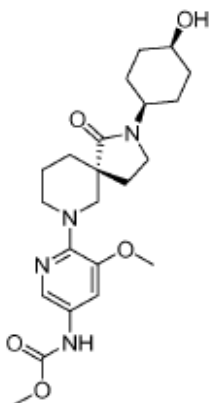
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 528 - #

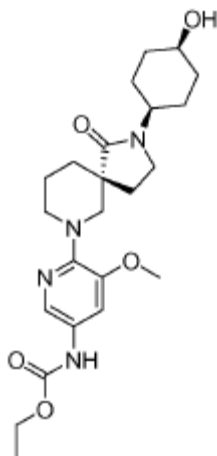
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de metilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 529 - #

{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de etilo

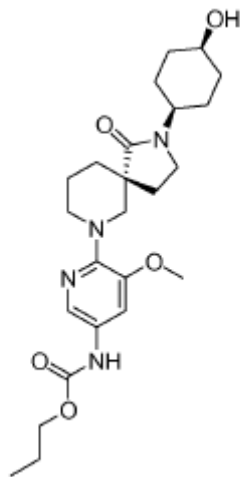


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 530 - #

{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de propilo

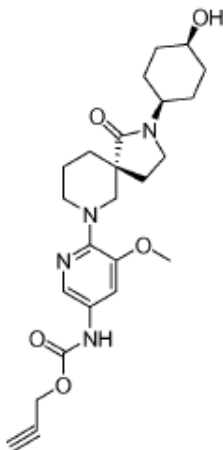


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 461,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 531 - #

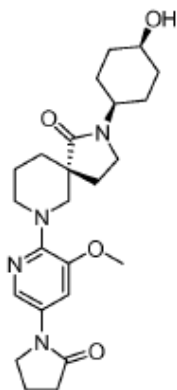
{6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 457,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 532 - #

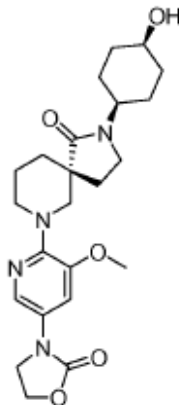
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los Ejemplos 420, etapas 1 y 2 y luego utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 443,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 533- #

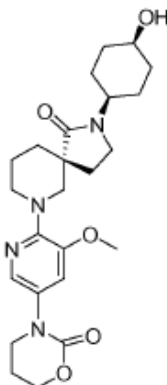
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 532. LC-MS: 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 534- #

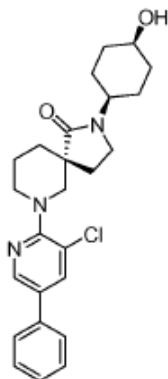
(5R)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxo-1,3-oxazin-3-il)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 532. LC-MS: 459,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 535 - #

(5R)-7-(3-Cloro-5-fenilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

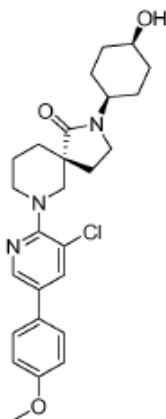


15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los Ejemplos 420, etapas 1 y 2 y luego utilizando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo

257. LC-MS: 440,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 536a - #

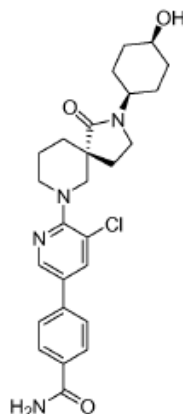
(5R)-7-[3-Cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



- 5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 536b - #

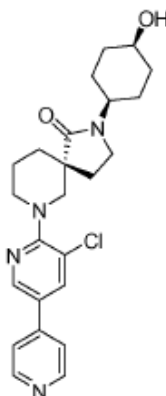
4-{5-Cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



- 10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 483,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 537- #

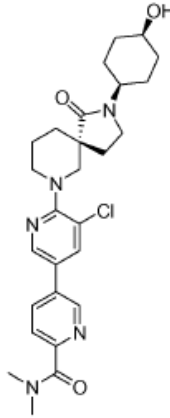
(5R)-7-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-6-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 538 - #

5'-Cloro-6'-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-N,N-dimetil-3,3'-bipiridina-6-carboxamida

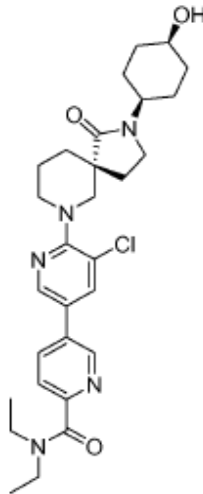


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 539 - #

5'-Cloro-N,N-diethyl-6'-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-3,3'-bipiridina-6-carboxamida

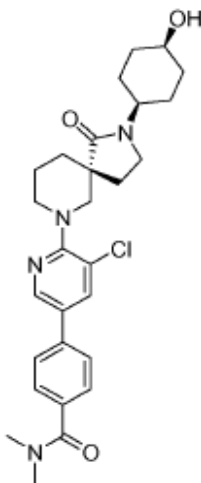


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 540,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 540 - #

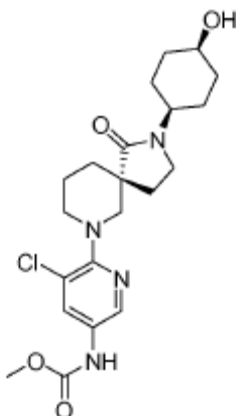
4-{5-Cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-*N,N*-dimetilbenzamida



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 511,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 541 - #

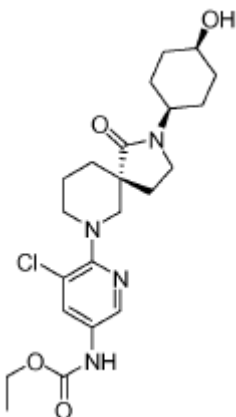
{5-cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de metilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 437,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 542- #

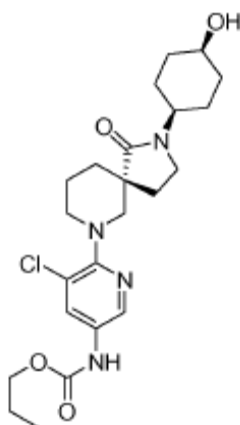
{5-cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de etilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 543 - #

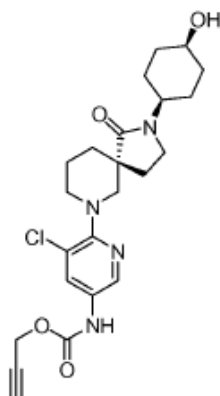
{5-cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de propilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 544- #

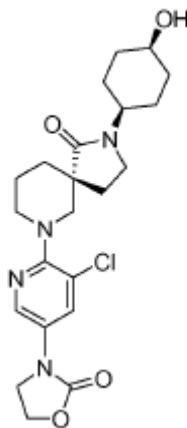
{5-cloro-6-[(5R)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato de prop-2-in-1-ilo



Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 524. LC-MS: 461,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 545- #

(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

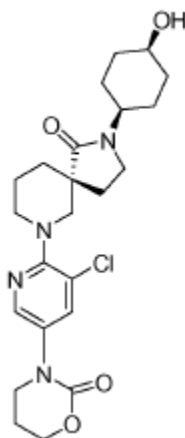


5

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 532. LC-MS: 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 546- #

(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona

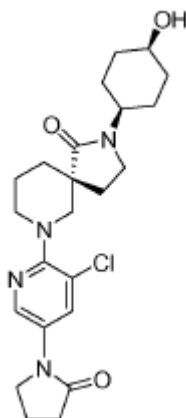


10

Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 532. LC-MS: 463,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 547- #

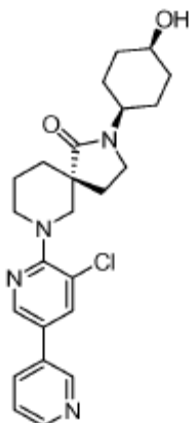
(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 532. LC-MS: 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 548- #

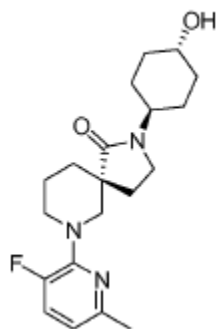
(5R)-7-(5-Cloro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 535. LC-MS: 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 549- #

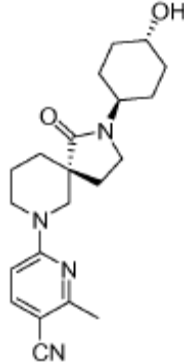
(5R)-7-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 362,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 550- #

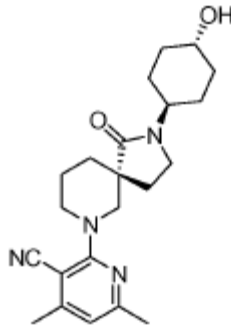
6-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 369,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 551- #

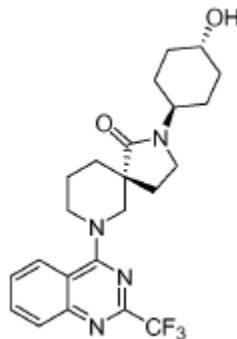
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-4,6-dimetilnicotinonitrilo



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 383,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 552- #

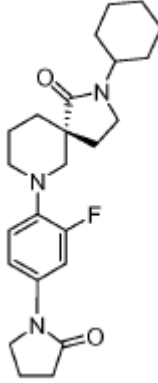
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 553- *

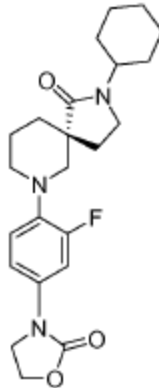
(5R)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 414,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 554 - *

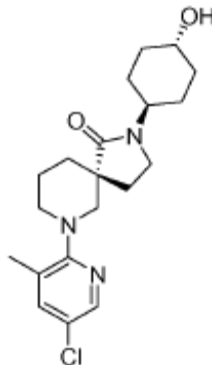
(5R)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 555- #

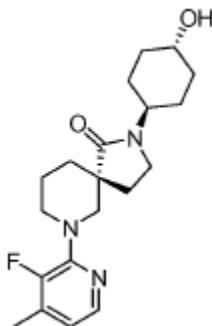
(5R)-7-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 378,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 556- #

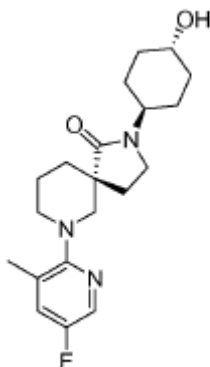
(5R)-7-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 362,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 557- #

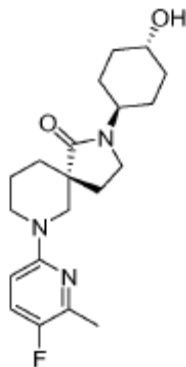
(5R)-7-(5-Fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 362,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 558- #

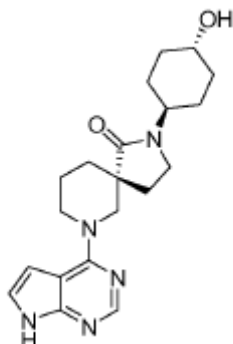
(5R)-7-(5-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 362,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 559- #

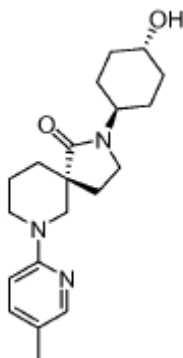
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 370,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 560- #

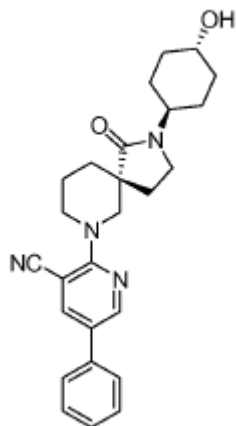
(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 93. LC-MS: 344,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 561- #

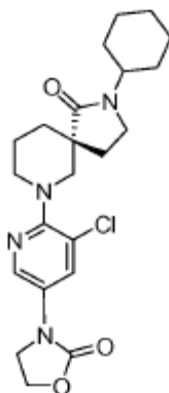
2-[(5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-5-fenilnicotinonitrilo



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 257. LC-MS: 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 562 - *

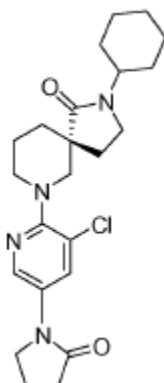
(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 563 - *

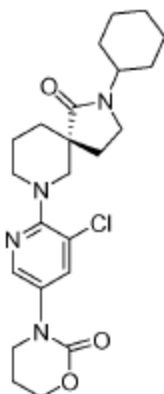
(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



10 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 431,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 564 - *

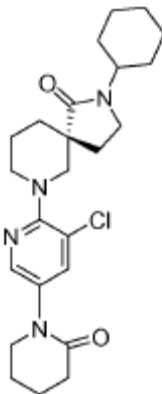
(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



15 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 565 - *

(5R)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona



5 Este compuesto se preparó mediante la utilización de procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del ejemplo 256. LC-MS: 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo A - #

Ensayo enzimático de 11βHSD1

10 Todos los ensayos in vitro se realizaron con lisados aclarados como la fuente de actividad de la 11βHSD1. Se cosecharon transfectantes transitorios de HEK-293 que expresaban una versión etiquetada con epítomos de la 11βHSD1 humana de longitud completa mediante centrifugación. Se resuspendieron alrededor de 2×10⁷ células en 40 mL de solución amortiguadora de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, MgCl₂ 1 mM y sacarosa 250 mM) y se lisaron en un microfluidizador. Los lisados se aclararon mediante centrifugación y los sobrenadantes se repartieron en alícuotas y se congelaron.

15 La inhibición de la 11βHSD1 por parte de los compuestos de prueba se evaluó in vitro mediante un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA). Los compuestos de prueba secos se disolvieron a 5 mM en DMSO. Estos se diluyeron en DMSO hasta concentraciones adecuadas para el ensayo de SPA. Se puntearon 0,8 μL de diluciones en serie en 2 veces de compuestos en placas de 384 pocillos en DMSO de forma tal que se cubrieran 3 unidades logarítmicas de concentración de compuesto. Se agregaron a cada pocillo 20 μL de lisado aclarado. Las reacciones se iniciaron mediante adición de 20 μL de mezcla de sustrato-cofactor en solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, MgCl₂ 1 mM) hasta concentraciones finales de NADPH 400 μM, ³H-cortisona 25 nM y 0,007% de Tritón X-100. Las placas se incubaron a 37°C durante una hora. Las reacciones se aplacaron mediante adición de 40 μL de perlas de SPA recubiertas antirratón que habían sido preincubadas con carbenoxolona 10 μM y un anticuerpo monoclonal específico de cortisol. Las placas aplacadas se incubaron durante un mínimo de 30 minutos a TA antes de la lectura en un contador de centelleo Topcount. Se realizaron controles de rutina sin lisado, con lisado inhibido y sin mAb. Se reduce aproximadamente 30% de cortisona de entrada mediante 11βHSD1 en la reacción no inhibida en estas condiciones.

25 Los compuestos de prueba que tenían un valor de Cl₅₀ de menos de aproximadamente 20 μM de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

Ejemplo B- #

30 Ensayos en base a células para actividad de HSD

35 Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de voluntarios humanos normales mediante centrifugación por densidad de Ficoll. Las células se colocaron en placas a razón de 4×10⁵ células/pocillo en 200 μL de medio AIM V (Gibco-BRL) en placas de 96 pocillos. Las células fueron estimuladas durante toda la noche con 50 ng/ml de IL-4 humana recombinante (R&D Systems). A la mañana siguiente se agregó cortisona 200 nM (Sigma) en presencia o ausencia de varias concentraciones de compuesto. Las células se incubaron durante 48 horas y luego se cosecharon los sobrenadantes. La conversión de cortisona en cortisol se determinó mediante un ensayo ELISA disponible en el mercado (Assay Design).

Los compuestos de prueba que tienen un valor de Cl₅₀ de menos de aproximadamente 20 μM de acuerdo con este ensayo se consideraron activos.

40

Ejemplo C- #

Ensayo celular para evaluar el antagonismo de MR

5 Se realizaron ensayos de antagonismo de MR básicamente como se describe (Jausons-Loffreda et al. J Biolumin y Chemilumin, 1994, 9: 217-221). En resumen, células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) fueron cotransfectadas con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína de fusión del dominio de unión de ADN GAL4 y el dominio de unión a ligando del receptor de mineralocorticoides, 2) uno que contenía la secuencia de activación corriente arriba de GAL4 ubicada corriente arriba de un gen reportero de luciferasa de luciérnaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.) y 3) uno que contenía el gen reportero de luciferasa de Renilla clonado corriente abajo de un promotor de timidina quinasa (Promega). Las transfecciones se realizaron utilizando el reactivo FuGENE6 (Roche).
10 Las células transfectadas estaban listas para su uso en ensayos posteriores 24 horas posttransfección.

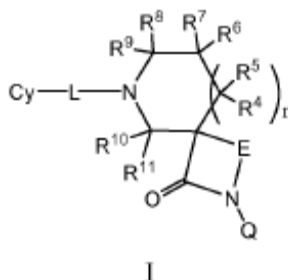
15 Para evaluar la capacidad de un compuesto de antagonizar el MR, los compuestos de prueba se diluyen en un medio de cultivo celular (E-MEM, 10% de FBS sin carbón, L-glutamina 2 mM) complementado con aldosterona 1 nM y se aplica a las células transfectadas durante 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, la actividad de luciferasa de luciérnaga (indicativa de agonismo de MR por parte de la aldosterona) y luciferasa de Renilla (control de normalización) se determinó utilizando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo (Promega). El antagonismo del receptor de mineralocorticoides se determinó mediante monitoreo de la capacidad de un compuesto de prueba de atenuar la actividad de luciferasa de luciérnaga inducida por aldosterona.

Los compuestos que tienen una CI_{50} de 100 μ M o menos se consideraron activos.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, heteroariloxi, alquinilo C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^c C(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^c C(O)R^d o COOR^a;

10 L es (CR¹²R¹³)_{q1} y q1 es 0;

Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 por al menos un -W'-X'-Y'-Z';

cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, alcoxi C₁₋₄, CN, alquilo C₁₋₄, -O-heteroarilo, -(alquilo C₁₋₄)-CN, COOR^a, C(O)NR^cR^d o NR^cC(O)OR^a;

E es etileno;

15 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H;

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d;

20 R^a y R^a son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

25 R^b y R^b son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

30 R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

35 o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

40 R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

- R^e es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido por H, OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y
- 5 r es 1.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, heteroariloxi, alquino C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de:
- 25 halo, CN, NO₂, alcoxi C₁₋₄, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquino C₂₋₆, haloalcoxi C₁₋₄, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^eS(O)₂R^b, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo y 2-oxo-[1,3]oxazinanilo; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d o COOR^a.
- 30 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, o SR^a.
- 35 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ o arilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo o alquilo C₁₋₆.
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.
- 40 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- 7-(4-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 7-(3-Fluorofenil)-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-fenil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 45 6-[2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo;
- 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-(6-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-(6-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 7-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
- 50 2-(trans-4-Hidrox ciclohexil)-7-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

- (5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 (5R)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 7-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-piridin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(trans-4hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 10 3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo;
 {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo;
 N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida;
 15 N-{4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de isopropilo;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de prop-2-in-1-ilo;
 {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato de metilo;
 N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 20 7-(4-Cloropirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo;
 7-(5 -Cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 25 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 6-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]nicotinato de metilo;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-isoquinolin-1-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;
 N-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida;
 30 4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo;
 4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo;
 4-{7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo;
 4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexanocarbonitrilo;
 35 (trans-4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo;
 (trans-4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo;
 (trans-4-{7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo;

{trans-4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo;

{trans-4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-2-il]ciclohexil}acetonitrilo;

7-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

5 7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona;

7-(2-Cloropirimidin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1-ona; y

6-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaspiro[4.5]dec-7-il]-*N,N*-dimetilnicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

15 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, depresión, demencia, glaucoma, un trastorno cardiovascular, osteoporosis, inflamación, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño a las paredes vasculares, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o daño general a los órganos objetivo relacionado con la aldosterona.

20 13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, depresión, demencia, glaucoma, un trastorno cardiovascular, osteoporosis, inflamación, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad arterial coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño a las paredes vasculares, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico o daño general a los órganos objetivo relacionado con la aldosterona.

25 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

30 15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.