

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 650**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/06</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/06</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01) <b>A61P 1/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/403</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12709886 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2688881**

54 Título: **Nuevos compuestos de azaespirodecanona como inhibidores de HSL**

30 Prioridad:

**25.03.2011 EP 11159865**

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

**28.03.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUNZIKER, DANIEL y  
NEIDHART, WERNER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 564 650 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).

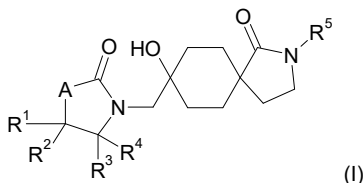
## DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de azaespirodecanona como inhibidores de HSL

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) para el tratamiento de la diabetes, del síndrome metabólico, de la dislipidemia, de la aterosclerosis, de la obesidad, de las enfermedades cardiovasculares, de la disfunción del miocardio, de la inflamación, de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o de la esteatohepatitis no alcohólica.

10

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



15 en la que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>3</sup> es alquilo o cicloalquilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

20 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

A es -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-, -NR<sup>8</sup>, -O- o -S-;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxí, alcoxi o cicloalcoxi;

25 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 El rol fisiológico principal del tejido adiposo blanco (WAT) es aportar energía cuando los demás tejidos la necesitan. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el depósito primario de almacenamiento energético, que acumula reservas de combustible en forma de triacilglicerina (TAG) durante los tiempos de exceso de energía. La liberación de ácidos grasos libres (FFA) a partir de TAG está estimulada por las catecolaminas y regulada por hormonas tales como la insulina, el glucagón y la epinefrina. La enzima más importante en el WAT, de la que se cree que produce la hidrólisis de los triglicéridos regulada por hormonas, es la lipasa sensible a hormonas (HSL).

35

La desregulación de la lipólisis de los adipocitos, que da como resultado una cantidad elevada de ácidos grasos no esterificados en circulación (NEFA) se asocia con la obesidad y co-morbilidades, incluido el desarrollo de la diabetes de tipo 2. Los sujetos obesos o resistentes a la insulina tienen más depósitos viscerales de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de la proteína HSL y muestran una mayor actividad lipolítica, ya que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por insulina. Esto da como resultado niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) en plasma, que sigue exacerbando la resistencia a la insulina debida a la acumulación de triglicéridos en tejidos distintos al WAT, tales como hígado, páncreas y músculo. Por tanto, los niveles elevados de FFA en el plasma debidos a una mayor actividad de la HSL contribuye a y empeora la resistencia a la insulina en individuos obesos o diabéticos de tipo 2. El restablecimiento de los niveles exagerados de FFA y triglicéridos en plasma mediante la inhibición de la HSL reduciría la acumulación de triglicéridos en tejidos diferentes al WAT, tales como hígado, músculo y páncreas, dando como resultado una menor producción de glucosa en el hígado, una mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos y una mejora de la función de las células β.

45

50 Los niveles elevados de FFA están asociados además con un mayor riesgo cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la disfunción de miocardio. Además, una alta actividad lipolítica y un nivel elevado de FFA da lugar a una mayor resistencia a la insulina y a la hipertensión en ratas hipertensas. Los FFA desembocan en el hígado y dan lugar a una mayor producción de TAG, que se empaqueta dentro de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que se secretan. Por consiguiente, la reducción de la actividad de la HSL disminuiría la liberación de los FFA a la sangre, con lo cual se limitaría el aporte de FFA al hígado para la síntesis de la TAG. Por lo tanto, los inhibidores de HSL podrían tener efectos beneficiosos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

55

60 Son objetos de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales y ésteres anteriormente mencionados y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la fabricación de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos,

- 5 sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.
- 10 El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi particular es isopropoxi.
- 15 El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado, monovalente, lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. El resto alquilo más particular es metilo.
- 20 El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un resto cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.
- 25 El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo, particularmente un resto hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados, que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]-heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico particular es ciclopropilo.
- 30 El término “haloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletexi, trifluordimetiletexi y pentafluoretexi. Los grupos haloalcoxi particulares son trifluoretexi y trifluormetiletexi. El grupo haloalcoxi más particular es el 2,2,2-trifluoretexi y 2,2,2-trifluoro-1-metiletexi.
- 35 El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Un grupo haloalquilo particular es trifluormetilo.
- 40 El término “halógeno” y “halo” se emplean indistintamente para indicar flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos particulares el cloro y el flúor. El halógeno más particular es el flúor.
- 45 El término “hidroxi” indica un grupo  $-OH$ .
- 50 El término “hidroxihaloalquilo” indica un alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi y en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de hidroxihaloalquilo incluyen hidroxitrifluoretilo, hidroxitrifluorpropilo e hidroxihexafluorpropilo. Un hidroxihaloalquilo particular es 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo.
- 55 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o de una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.
- 60
- 65

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo *in vivo* en los compuestos originales. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir *in vivo* los compuestos originales de la fórmula general (I), se encuentran dentro del alcance de la invención.

El término “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Los grupos protectores pueden eliminarse en el momento adecuado. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector más particular es el bencilo (Bn).

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

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

Son también una realización de la presente invención compuestos de acuerdo con la fórmula (I) descrita anteriormente y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos o, en particular, compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre trifluormetilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, isopropoxi, 2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi y 2,2,2-trifluoretoxi.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y haloalcoxi.

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre isopropoxi, 2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi y 2,2,2-trifluoretoxi.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenilo o 4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es piridinilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es piridinilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi y haloalcoxi.

Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es piridinilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre isopropoxi y 2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi.

Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>5</sup> es 6-isopropoxipiridin-3-ilo o 6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridin-3-ilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>3</sup> es alquilo o cicloalquilo.

5 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>3</sup> es alquilo.

Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>3</sup> es metilo.

10 Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

15 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>4</sup> es alquilo.

20 Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>4</sup> es metilo.

Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

30 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-, -NR<sup>8</sup> u -O-.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-.

35 Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es -NR<sup>8</sup>.

Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que A es -O-.

40 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno o hidroxilo.

45 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno.

Son también una realización de la presente invención los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>6</sup> es hidroxilo.

50 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo.

55 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno.

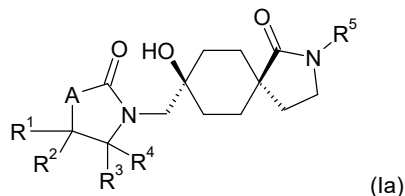
60 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>8</sup> es alquilo.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>8</sup> es metilo.

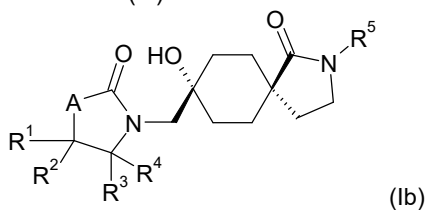
65 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento de fórmula (Ia)



Asimismo, una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento de fórmula (Ib)



10 Los ejemplos especiales de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se eligen entre:

15 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

20 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

3-(((5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-8-il)metil)oxazolidin-2-ona;

25 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(((R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-metil)-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-8-((2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

35 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)-metil)-2-(4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

40 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)-metil)-2-(6-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-il)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

45 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-6-oxa-4-aza-espiro[2.4]hept-4-il-metil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

50 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se seleccionan entre:

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

3-(((5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-8-il)metil)oxazolidin-2-ona;

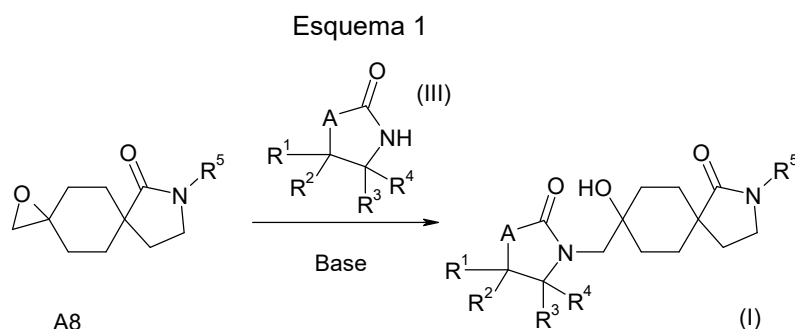
(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento son un objeto de la invención.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes se conocen por los expertos en la materia. En caso de producirse una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos descritos en el presente documento o conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado proporcionado en el presente documento. Una configuración relativa [5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ] en la estructura de la 8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona corresponde a la configuración cis del anillo de ciclohexano, mientras que una configuración relativa [5 $\alpha$ ,8 $\beta$ ] corresponde a una configuración trans del anillo de ciclohexano de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente del modo representado en el esquema 1 tratando los compuestos de fórmula A8 con compuestos de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente, en presencia de una base, tal como hidruro sódico o *terc*-butóxido potásico, en un disolvente, tal como tipo DMF, THF o *terc*-butanol o similares, a una temperatura comprendida entre TA y la temperatura de reflujo.



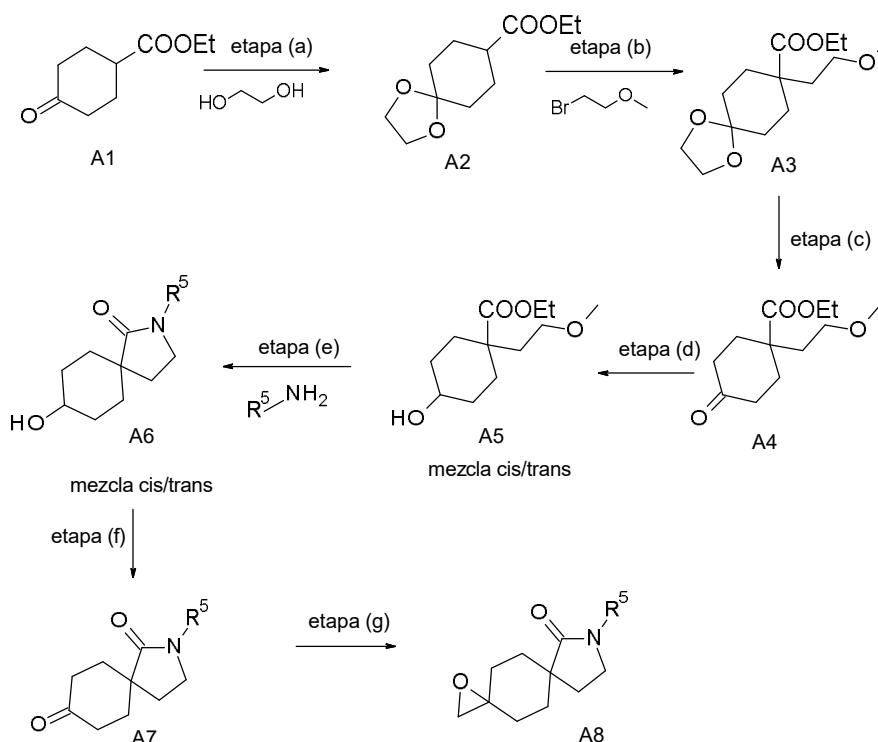
Los compuestos de fórmula (III) son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica. La síntesis de los compuestos intermedios de la fórmula A8 se representa en los esquemas 2 y 3.

Por lo tanto, tal como se representa en el esquema 2, la cetona comercialmente disponible A1 puede protegerse por ejemplo en forma de cetal (etapa (a)) para generar el compuesto A2 de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía. Después se alquila el cetal A2 en la posición apropiada por tratamiento con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazano de litio o sodio, *terc*-butóxido potásico o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DMF, éter de dietilo o similares, seguido de la adición de un electrófilo apropiado, por ejemplo 1-bromo-2-metoxietano para dar el compuesto A3 (etapa (b)). A3 puede aislarse, si se desea o puede eliminarse el grupo cetal (etapa (c)) durante el desarrollo de la etapa de reacción de purificación (b). Por lo tanto, el tratamiento de A3 en bruto con un ácido inorgánico fuerte acuoso, por ejemplo HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBr o similares, a diferentes temperaturas comprendidas entre -15 °C y 100 °C, hasta completarse la hidrólisis del grupo protector cetal (etapa (c)), se obtiene el compuesto A4.

La reducción del compuesto A4 (etapa (d)) puede realizarse con agentes reductores tales como NaBH<sub>4</sub> o similares en un disolvente apropiado, tal como MeOH, EtOH o 2-propanol, a 0 °C o a temperaturas elevadas, generándose el compuesto A5 en forma de mezcla de isómeros cis y trans.

- 5 La posterior transformación en compuestos de fórmula A6 (en forma de mezcla de isómeros cis/trans) puede lograrse de acuerdo con el esquema 2 (etapa (e)) por tratamiento de A5 (en forma de mezcla de isómeros cis/trans) con compuestos apropiados de fórmula R<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> y un reactivo organometálico apropiado, tal como (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AlCl o Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado, tal como tolueno, benceno, cloroformo, dioxano o similares, a una temperatura adecuada, comprendida entre 0 a 150 °C, obteniéndose los compuestos de fórmula A6.

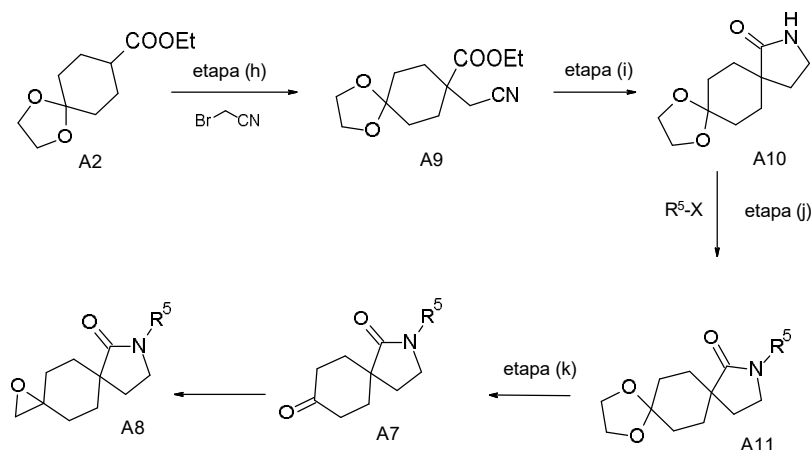
Esquema 2



- 15 La posterior oxidación de los compuestos de fórmula A6 puede realizarse del modo representado en el esquema 2, (etapa (h)), con varios agentes oxidantes, tales como cloruro de oxalilo/DMSO/base amina, TEMPO/NaOCl, TPAP/NMO, reactivo de Jones o muchos otros, en condiciones y temperaturas apropiadas para dar el compuesto de fórmula general A7. La posterior epoxidación del A7, por ejemplo, con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de *terc*-butóxido potásico en DMSO como disolvente (etapa (g)) permite obtener los compuestos A8, en forma de mezcla de isómero cis o (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ) e isómero trans o (3 $\alpha$ ,6 $\beta$ ), que pueden separarse fácilmente de la mezcla por cromatografía o cristalización.

20 Un proceso alternativo de sintetizar los compuestos A8 se describe en el esquema 3.

Esquema 3



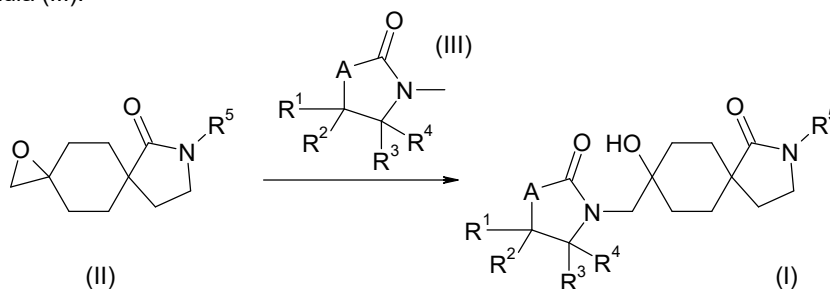


Partiendo del intermedio A2, este se alquila con un  $\alpha$ -haloacetnitrilo en presencia de una base apropiada, tal como LDA, NaH o similares, en un disolvente apropiado, tal como THF, éter de dietilo o similares, con o sin adición de HMPA, para formar el compuesto A9 (etapa (h)). Después se transforma A9 en la lactama A10 por reducción del grupo nitrilo a amina primaria, por ejemplo, por hidrogenación catalítica con un catalizador Ni Raney en  $\text{NH}_3\text{-EtOH}$  como disolvente y posterior calentamiento del intermedio en tolueno en presencia de una base, tal como trietilamina, para llevar a cabo la reacción de cierre de anillo (etapa (i)).

Los compuestos de fórmula A11 pueden obtenerse después a partir del compuesto A10 y de compuestos de fórmula  $\text{R}^5\text{-X}$ , en la que X es halógeno efectuando una reacción de condensación de Buchwald catalizada con cobre o paladio (Buchwald y col., JACS 124, p. 7421, 2002). Las condiciones apropiadas para dichas reacciones son por ejemplo: CuI y, por ejemplo, N,N'-dimetiletilenodiamina como ligando y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  como base, en un disolvente tal como DMF o con acetato de paladio(II) como catalizador y, por ejemplo, bis(difenilfosfina)-ferroceno (DPPF) como ligando, *tert*-butóxido sódico como base, en un disolvente tal como tolueno.

A continuación pueden convertirse los compuestos A11 en los compuestos A7 por hidrólisis ácida, por ejemplo por tratamiento con un ácido inorgánico acuoso, tal como HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o similares (etapa (k)). Los compuestos de fórmula  $\text{R}^2\text{-X}$  son productos comerciales, compuestos conocidos en la bibliografía o compuestos que se prepararon siguiendo procedimientos sintéticos generales descritos en la técnica. La conversión del compuesto A7 en A8 puede realizarse por lo tanto del modo ya descrito en el esquema 2.

Una realización de la presente invención es también un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que consiste en la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III):



En particular en presencia de una base, en particular de hidruro sódico y *tert*-butóxido potásico, en un disolvente, en particular DMF, THF y *tert*-butanol, a una temperatura comprendida entre TA y la temperatura de reflujo, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y A son tal como se han descrito en el presente documento.

Es también un objeto de la presente invención un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

De igual manera es un objeto de la presente invención una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Es también un objeto de la presente invención un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima lipasa sensible a hormonas.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

La presente invención se refiere en particular al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

Una realización particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Otra realización particular de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

Es también una realización de la presente invención el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, la

disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

5 Una realización particular de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

10 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

15 La presente invención se refiere en particular al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

20 Una realización particular de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes.

Una realización particular adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.

25 Es también una realización de la presente invención el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

30 Una realización particular de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

35 La presente invención se refiere en particular a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

40 Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

Una realización particular adicional de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

45 Una realización particular adicional de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

50 Es también una realización particular de la presente invención un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

55 Una realización particular adicional de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

60 También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

65 También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

5 También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

10 También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción del miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

15 También se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

20 Un objeto adicional de la presente invención consiste en un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procesos descritos.

#### Procedimientos de ensayo

Producción de la lipasa-His<sup>6</sup> humana de longitud completa sensible a las hormonas:

25 1) Clonación: el ADNc se preparó a partir de poliA+ ARN de cerebro humano comercial y se usó como molde en la PCR solapante para generar un ORF de HSL humano de longitud completa con un marcador 3'-His<sup>6</sup>. Esta inserción de longitud completa se clonó en el vector pFast-BAC y se verificó la secuencia de varios clones individuales. Se usó el ADN de un clon de longitud completa correcto con el marcador 3'-His<sup>6</sup> para transformar la cepa DH10BAC de *E. coli*. El ADN de bácmido resultante se usó para generar una solución madre de baculovirus titulada para la generación de proteína. La secuencia del HSL codificada es conforme al registro de Swissprot Q05469, con un marcador His<sup>6</sup> C-terminal.

35 2) Purificación de las proteínas: Cultivo: 5,5 l, células High 5 que expresan HSL-His<sup>6</sup> humana de longitud completa, 48 h, que contienen 25 µM E-64. Recuento de las células:  $1,78 \times 10^{10}$  células/ml, un 90 % de ellas es viable.

40 Se descongelan las células. Sobre hielo se suspenden las células en un tampón base que contiene un 10 % de glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, 2 µg pepstatina/ml, 2 µg leupeptina/ml, 2 µg antipaína/ml, pH 8,0 a 4 °C, en un volumen final de 475 ml con  $3,75 \times 10^7$  células/ml. Se efectúa el saneamiento a 3 x 30 s, se añade Lubrol PX hasta una concentración final del 0,2 % y después se agita a 4 °C durante 15 min y se centrifuga a 25k x g, a 4 °C durante 60 min. Se mezclan las proteínas solubles con 60 ml de agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), se vuelca extremo sobre extremo a 4 °C, 45 min, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se deja sedimentar la resina durante 5 min. Se separa el líquido sobrenadante, se lava la resina en el tambor de la centrifuga empleando 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2 % de Lubrol PX. Se repite la centrifugación y se desecha el líquido sobrenadante. Se vierte la resina sobre una membrana de 0,8 µm en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lava con 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2 % de Lubrol PX. Después se lava con 30 volúmenes del tampón base que contienen 60 mM imidazol de pH 7,5 a 4 °C. Se eluye la proteína con 5 volúmenes de 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 200 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, pH 7,5 a 4 °C, después se lava la resina con tampón extremo sobre extremo, a 4 °C durante 30 min. Se captura la resina sobre una membrana de 0,2 µm de una unidad de filtro desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recoge el líquido eluido en un recipiente. Se concentra el líquido eluido empleando un dispositivo MWCO de filtración centrífuga a 30k (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), hasta 20 ml. Se dializa a 4 °C durante una noche, dos veces frente a 2 l de 10 % glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 0,2 mM EDTA, 0,2 mM DTT, pH 7,5 a 4 °C. Se filtra la proteína empleando una unidad de filtro desechable de 0,22 µm (Millipore SCGP00525). Se calcula la concentración de proteína a partir de la absorbancia a 280 nm, empleando  $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$ . El rendimiento es de 235 mg, en total. Se almacena la proteína a -80 °C.

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

60 Se mide la actividad de la enzima HSL en un ensayo colorimétrico empleando como sustrato el tributirato del 2,3-dimercapto-1-propanol (Aldrich, St. Louis, MO). Por ejemplo el tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol 1,5 mM (DMPT) en MOPS 100 mM, de pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA sin ácidos grasos se prepara por tratamiento con ultrasonidos a 4 °C formándose una suspensión homogénea. Los compuestos a ensayar (solución patrón 2 mM en DMSO) se diluye en serie 3 veces en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyen 24 veces en una solución que contiene DMPT 1,5 mM y se añaden 18 µl a cada pocillo de las microplacas de 384 pocillos (Corning Costar). Se añaden doce microlitros de HSL humana (15 µg/ml) a cada pocillo y se incuba la mezcla de reacción a 37 °C durante 20 minutos. Se añaden seis microlitros del ácido ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) 12 mM en DMSO más un 1,2 %

## ES 2 564 650 T3

de SDS y un 0,6 % de Triton X-100 y se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se hace el seguimiento de la generación de producto por lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector de tipo Envision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

### 5 Ensayo celular:

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

10 Se depositan las células de preadipocitos 3T3-L1 en placas de 96 pocillos, en una densidad de 20.000 células/pocillo en 200  $\mu$ l de medio de cultivo (DMEM / suero bovino al 10 % / 1x antibiótico/antimicótico) hasta confluencia. Después de 48 horas de la confluencia, se quita el medio y se diferencian las células en adipocitos con un medio de diferenciación (DMEM / 10 % FBS / 1x antibiótico/antimicótico PLUS: 1  $\mu$ M IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) inhibidor de fosfodiesterasas, 1  $\mu$ M dexametasona, 1  $\mu$ M rosiglitazona, 10  $\mu$ g/ml insulina). Se incuban las células en dicho medio durante 3 días, después se cambia el medio introduciendo un medio de post-diferenciación (DMEM / 10 % FBS PLUS: 10  $\mu$ g/ml de insulina) y se incuban las células durante 3 días más. Se sustituye el medio por un medio de mantenimiento (DMEM / 10 % FBS). Se alimentan las células cada 3 días con medio de mantenimiento hasta el momento del uso. Se puede realizar el ensayo de lipólisis en los días 9-14 después del inicio de la diferenciación en las placas de 96 pocillos.

20 El ensayo de lipólisis se realiza del modo siguiente. Se lavan los adipocitos 2x con 200  $\mu$ l de tampón Krebs Ringer bicarbonato Hepes (KRBH) / 3 % de BSA. La concentración de los compuestos a ensayar es de 10 mM en DMSO y se diluyen inicialmente hasta 5 mM en DMSO. Se diluyen en serie 5 veces en DMSO (de 5 mM a 320 pM). Después se diluye cada compuesto 200 veces en KRBH / 3 % de BSA (concentración final del DMSO: 0,5 %). Las soluciones resultantes tienen una concentración final comprendida entre 25  $\mu$ M y 1,6 pM. Se añaden ciento cincuenta  $\mu$ l de los compuestos diluidos a cada pocillo (por triplicado) y se preincuban las células a 37 °C durante 30 min. Se añade la forskolina (concentración final: 50  $\mu$ M) a los pocillos y se incuban las células a 37 °C durante 120 minutos. Se recogen cien  $\mu$ l en una placa nueva de 96 pocillos para el análisis de glicerina. Se determina la cantidad de glicerina producida empleando un kit de determinación de glicerina (Sigma).

30

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M) de HSL hum	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M) de HSL hum	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M) de HSL hum
1	0,0149	8	0,3	16	0,15
2	0,0125	9	0,0146	17	0,04
3	0,0239	10	0,136		
4	0,0114	11	0,0071		
5	0,0059	12	0,0097		
6	0,06	13	0,0075		
7	0,138	15	0,99		

35 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables descritos previamente tienen valores Cl<sub>50</sub> comprendidos entre 0,0001  $\mu$ M y 1000  $\mu$ M, los compuestos especiales tienen valores Cl<sub>50</sub> comprendidos entre 0,001  $\mu$ M y 500  $\mu$ M, otros compuestos especiales tienen valores Cl<sub>50</sub> comprendidos entre 0,001  $\mu$ M y 5  $\mu$ M. Estos resultados se han obtenido realizando el anterior ensayo de inhibición de la enzima HSL ( $\mu$ M significa micromolar).

40

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

50 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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

5 Los adyuvantes adecuados para las soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

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

10 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

15 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

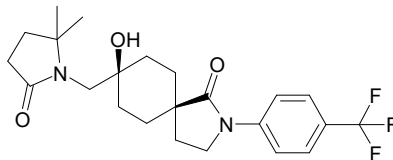
20 La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de que los ejemplos preparativos den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en el presente documento o por métodos ya conocidos por los expertos,, por ejemplo, por cromatografía quiral o por cristalización.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

30 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona



35 Etapa 1: Éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

40 Se disuelve el ciclohexanona-4-carboxilato de etilo (54,8 g) en tolueno (120 ml). A la mezcla de reacción se le añaden etilenglicol (24,8 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (612 mg). Se mantiene la mezcla a reflujo durante una noche y se elimina el agua por destilación azeotrópica con un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre hielo/agua y se basifica con NaOH acuoso 2 M a pH 9. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (39,5 g). EM (m/e) = 215,3 [MH<sup>+</sup>].

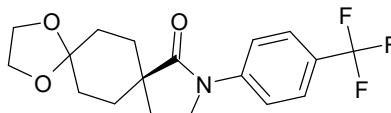
Etapa 2: Éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

50 En atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de la diisopropilamina (10,09 ml, 69,76 mmol) en THF (150 ml) se le añaden por goteo a -40 °C nBuLi (solución 1,9 M en hexano, 26,09 ml, 51,1 mmol) y HMPA (31,0 ml, 178,0 mmol) y se agita la mezcla de reacción a -40 °C durante 30 minutos. Se enfría más a -78 °C y se le añade una solución del 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10 g, 46,5 mmol) en THF (20 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante la adición. Después de agitar durante 25 min a -78 °C, se le añade lentamente el bromoacetoniitrilo (3,8 ml, 55,8 mmol) y se deja calentar la mezcla de reacción a 25 °C. Se vierte la mezcla sobre agua fría (100 ml) y se extrae la fase acuosa con EtOAc (5 x 70 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 50 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 40 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el compuesto en bruto obtenido por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 22 al 25 % en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6 g) en forma de un líquido de color amarillo pálido. EM (m/e): 254,2 [MH<sup>+</sup>].

60 Etapa 3: 1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona

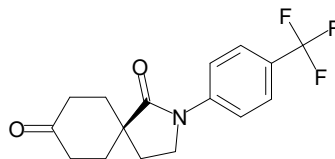
En atmósfera de nitrógeno a una solución agitada del 8-cianometil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (12 g, 47,3 mmol) en una mezcla de NH<sub>3</sub>-EtOH (200 ml, 7:93) se le añade a 25 °C Ni Raney (4,16 g, 70,95 mmol). Se hidrogena la mezcla de reacción a 40 °C en un autoclave a una presión de 2757,9 kPa de H<sub>2</sub> durante 16 h. Una vez completada la reacción se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno se disuelve el material en bruto así obtenido (10 g, 38,9 mmol) en tolueno seco (100 ml) y a la solución agitada se le añade a 25 °C la Et<sub>3</sub>N (10 ml, 71,14 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h. Una vez completada la reacción, esta se enfría a 25 °C, se filtra el precipitado sólido de color blanco, se lava con hexano (3 x 50 ml) y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,3 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 212,2 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 4: 10-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-di-espiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona



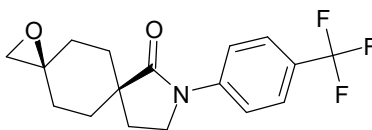
En atmósfera de argón se disuelve a TA la 1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (4 g) en DMF (189 ml). Se le añaden el 1-bromo-4-(trifluorometil)bencono (6,39 g), la N,N'-dimetiletilenodiamina (sim.) (3,34 g), el yoduro cuproso (5,41 g) y el K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7,13 g) y se calienta la mezcla a 100 °C durante 12 horas. Se enfría la mezcla de reacción a TA, se filtra y se le añade una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la mezcla dos veces con AcOEt, Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetonitrilo del 0 al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (4 g). EM (m/e): 356,146 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 5: 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-espiro[4.5]-decano-1,8-diona



Se disuelve la 10-(4-trifluorometil-fenil)-1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (6,7 g) en tetrahidrofurano (189 ml), se le añade una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 94,3 ml) y se agita la mezcla a TA durante 12 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente, para dar el compuesto del título en forma de espuma incolora (4,9 g). EM (m/e): 311 [M<sup>+</sup>].

Etapa 6: (3α,6α)-8-(4-trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona



Se disuelven la 2-(4-trifluorometil-fenil)-2-aza-espiro-[4.5]decano-1,8-diona (4,9 g) y el yoduro de trimetilsulfoxonio (5,37 g) en DMSO (28,8 ml). Se le añade una solución de *tert*-butóxido potásico (2,74 g) en DMSO (28,8 ml) y se agita la mezcla a TA durante 12 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente AcOEt del 0 al 50 % en heptano in), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,816 g). EM (m/e): 326,2 [MH<sup>+</sup>].

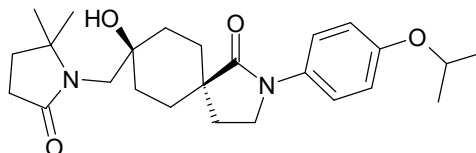
Etapa 7: (5α,8α)-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)-metil)-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-azaespiro[4.5]-decan-1-ona

En atmósfera de argón a una suspensión de hidruro sódico (34,2 mg) en DMF (3,94 ml) se le añaden a 0 °C la 5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (78,3 mg) y una solución de la (3α,6α)-8-(4-trifluorometil-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (150 mg) en DMF (2 ml) y se calienta la mezcla de reacción a 110 °C durante 12 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío, obteniéndose un residuo en bruto que se purifica por cromatografía de columna flash (gel de sílice, MeOH

del 0 al 10 % en cloruro de metileno), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27 mg). EM (m/e): 439,219 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona



### Etapa 1: Éster etílico del ácido 1,4-dioxo-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

Se disuelve el ciclohexanona-4-carboxilato de etilo (54,8 g) en tolueno (120 ml). A la mezcla de reacción se le añaden el etilenglicol (24,8 ml) y ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (612 mg). Se mantiene a reflujo la mezcla durante una noche y se elimina el agua por destilación azeotrópica con un aparato Dean-Stark. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre hielo/agua y se basicifica con NaOH acuoso 2 M a pH 9. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (39,5 g). EM (m/e) = 215,3 [MH<sup>+</sup>].

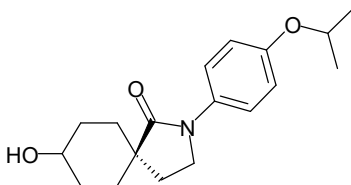
### Etapa 2: Éster etílico del ácido 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexanocarboxílico

Se añade por goteo a -5 °C (baño de hielo/metanol) durante un período de 45 minutos una solución del 1,4-dioxo-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (39,5 g) en THF (200 ml) a una solución de la diisopropilamida de litio (2 M en THF, 184,3 ml) en THF (300 ml). Se continúa la agitación a 0 °C durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla de reacción a -5 °C y se le añade por goteo éter de 2-bromoetil-metilo (34,6 ml) durante un período de 30 minutos. Se continúa la agitación a TA durante 12 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 0 °C y se le añade por goteo HCl acuoso (25 %, 300 ml) hasta un pH de 1 durante un período de 45 minutos. Se continúa la agitación a TA durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (25,2 g). EM (EI) = 288,0 [M<sup>+</sup>].

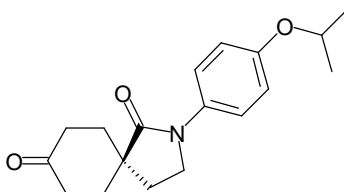
### Etapa 3: Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexano-carboxílico

Se disuelve el 1-(2-metoxi-etil)-4-oxo-ciclohexano-carboxilato de etilo (50 g) en 2-propanol (400 ml). Se enfría la mezcla a 0 °C y se le añade en 8 porciones durante 20 minutos el borhidruro sódico (10 g). Se continúa la agitación entre 0 y 6 °C durante 2 horas. Se reparte la mezcla de reacción entre hielo/agua que se satura con salmuera y acetato de etilo, se separan las fases y se sigue extrayendo la fase acuosa con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. El compuesto del título se obtiene en forma de mezcla de diastereómeros cis y trans (proporción: 3/1) en forma de un aceite amarillo (41,7 g), que se emplea sin más purificación. EM (EI) = 230,0 [M<sup>+</sup>].

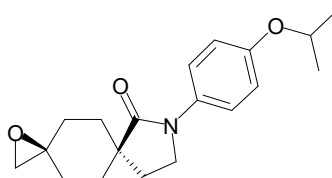
### Etapa 4: 8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-espiro-[4.5]decan-1-ona



Se añade la 4-isopropoxi-fenilamina (11,3 g) a una solución del 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (11,5 g) en tolueno (361 ml). Se agita la mezcla a TA durante 10 minutos. Se le añade por goteo el cloruro de dimetilaluminio (0,9 M en hexano, 99 ml) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h. Se enfría la mezcla a 0 °C, se le añaden por goteo agua (50 ml) y AcOEt (300 ml). Se agita la mezcla durante 30 minutos más, se le añade más cantidad de AcOEt, se separan las fases, se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente. Se tritura el producto en bruto con éter de dietilo/heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado como mezcla de isómeros cis/trans en forma de un sólido de color pardo (14,3 g), que se emplea directamente en la etapa siguiente. EM (m/e): 304,190 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 5: 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona

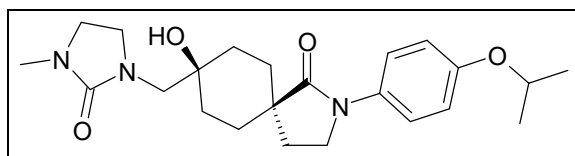
- 5 A una solución de la 8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-espiro[4.5]decano-1-ona (7 g) y el 2,2,6,6-tetrametil-piperidina-1-oxilo (721 mg) en diclorometano (250 ml) se le añaden sucesivamente una solución de bromuro potásico (549 mg) en agua (60 ml), hipoclorito sódico (52,8 ml), bicarbonato sódico (5,81 g) y se agita la mezcla de reacción a TA durante 3 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
 10 Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5 g). EM (m/e): 302,174 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 6: (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-di-espiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona

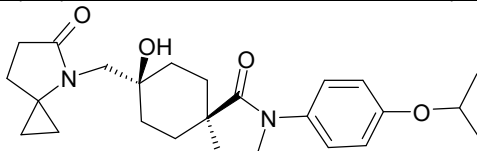
- 15 Se disuelven la 2-(4-isopropoxi-fenil)-2-aza-espiro-[4.5]decano-1,8-diona (3 g) y el yoduro de trimetilsulfoxonio (3,4 g) en DMSO (72 ml). Se les añade una solución de *tert*-butóxido potásico (1,73 g) en DMSO (72 ml) y se agita la mezcla a TA durante 12 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente AcOEt del 0 al 50 % en heptano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,06 g). EM (m/e): 316,190 [MH<sup>+</sup>].  
 20

Etapa 7: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)-metil)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decano-1-ona

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 7, a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona, en forma de un sólido amorfo de color pardo. EM (m/e): 429,273[MH<sup>+</sup>].  
 30

Ejemplo 3(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decano-1-ona

- 35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 7, a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 2, etapa 6) y la 1-metil-imidazolidin-2-ona, en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 416,253 [MH<sup>+</sup>].  
 40

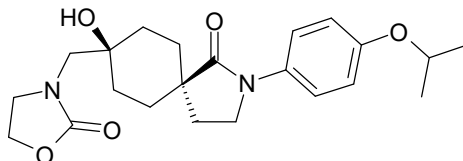
Ejemplo 4(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxi-fenil)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decano-1-ona



Se disuelven la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (91,6 mg, para la síntesis: J. Szymoniak, Org. Biomol. Chem. p. 3482, 2005) y la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-di-espiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (200 mg, producto del ejemplo 2, etapa 6) en *tert*-butanol (5 ml), se les añade a TA el *tert*-butóxido potásico (56,9 mg,) y se agita la mezcla a 80 °C durante 12 h. Se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en EtOAc, que se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se filtra. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de MeOH del 0 al 5 % en cloruro de metileno), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (197 mg). EM (m/e): 427,3 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 5

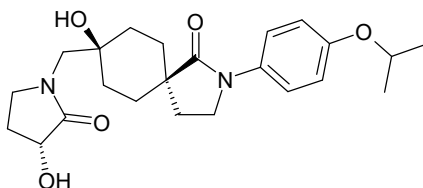
3-(((5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-1-oxo-2-azaespiro[4.5]decan-8-il)metil)oxazolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 2, etapa 6) y la oxazolidin-2-ona, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/e): 403,222 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 6

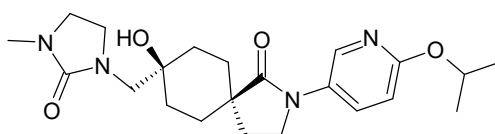
(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(((R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona



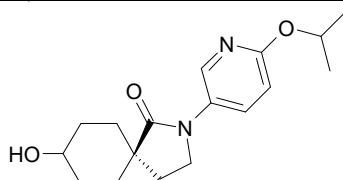
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(4-isopropoxi-fenil)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 2, etapa 6) y la (R)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (m/e): 417,239 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 7

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

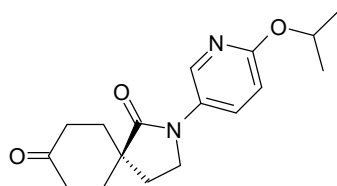


Etapa 1: 8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



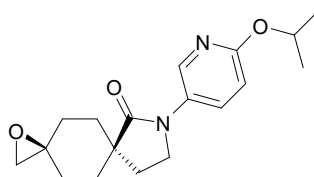
De manera análoga al ejemplo 2, etapa 4, a partir de la 6-isopropoxi-piridin-3-ilamina (11,4 g), el 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (11,5 g) y el cloruro de dimetilaluminio (0,9 M en hexano, 99,9 ml) en tolueno (360 ml) se obtiene el compuesto del título como mezcla de isómeros *cis/trans*, en forma de un sólido de color rojo claro (7,49 g). EM (m/e): 305,2 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 2: 2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-2-aza-espiro-[4.5]decano-1,8-diona



5 De manera análoga al ejemplo 2, etapa 5, por oxidación de la 8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-2-aza-espiro[4.5]-decano-1,8-diona (4,5 g) se obtiene el compuesto del título (2,43 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. EM (m/e): 303,169 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 3: (3α,6α)-8-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona



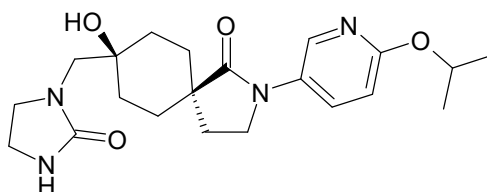
10 De manera análoga al ejemplo 2, etapa 6, por epoxidación de la 2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-2-aza-espiro[4.5]-decano-1,8-diona (2,5 g) se obtiene el compuesto del título (0,73 g) en forma de un sólido de color amarillo. EM (m/e): 317,184 [MH<sup>+</sup>].

15 Etapa 4: (5α,8α)-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-aza-espiro-[4.5]decano-1-ona

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 7, a partir de la (3α,6α)-8-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 1-metil-imidazolidin-2-ona, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (m/e): 417,249 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 8

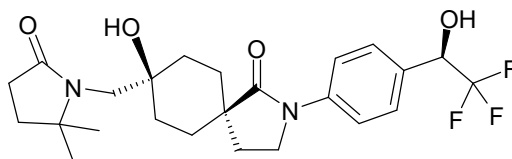
25 (5α,8α)-8-hidroxi-2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-8-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decano-1-ona



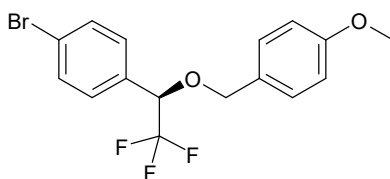
30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3α,6α)-8-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la imidazolidin-2-ona, en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 403,234 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 9

35 (5α,8α)-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1-ona



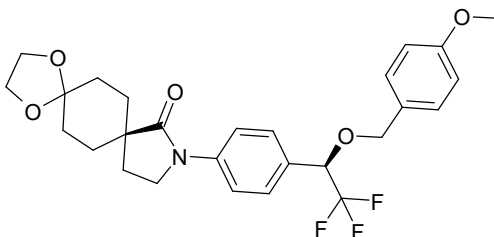
Etapa 1: 4-[(R)-1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi-metil]-fenol



5 En atmósfera de argón se disuelve el (R)-1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoretanol (3,5 g, síntesis descrita en J. Org. Chem. 74, 1605–1610, 2009) en THF (50 ml), se le añaden a 0 °C el NaH (719 mg), el yoduro de tetrabutilamonio (507 mg) y después el bromuro de 4-metoxi-bencilo (3,04 g) y se agita la mezcla a 20 °C durante 3,5 h.

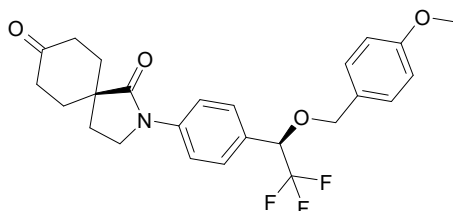
10 Se trata la mezcla de reacción con agua (15 ml) y se le añaden HCl acuoso 1 N (15 ml) y después EtOAc (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc (cada una con 30 ml). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente acetato de etilo del 0 al 25 % en heptano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,7 g). RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,55 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,63 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,58 (q, 1H, J = 4,6 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,82 (s, 3H).

15 Etapa 2: 10-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-bencil-oxi)-etil]-fenil}-1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetra-decan-9-ona



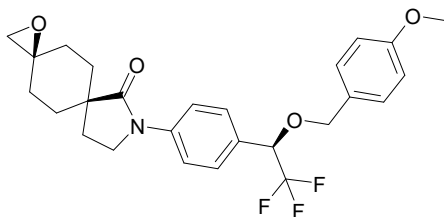
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 4, a partir de la 1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (2,05 g) (descrito en el ejemplo 1, etapa 3) y el 4-[(R)-1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoximetil]-fenol (4,66 g), en forma de un sólido de color blanco (4,9 g) que se emplea directamente en la etapa siguiente.

Etapa 3: 2-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-bencil-oxi)-etil]-fenil}-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona



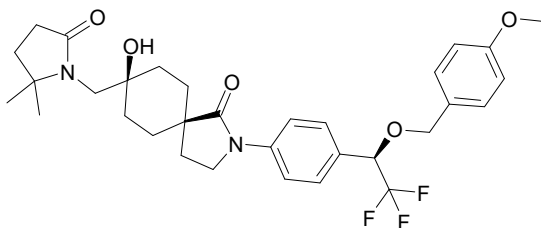
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 5, a partir de la 10-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-fenil}-1,4-dioxa-10-aza-di-espiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (4,91 g) mediante tratamiento con HCl 2 M (58,3 ml) en THF (68,2 ml) en forma de un sólido de color blanco. (3,5 g).

30 Etapa 4: (3α,6α)-8-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-fenil}-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona



35 De manera análoga al ejemplo 1, etapa 6, por epoxidación de la 2-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-fenil}-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona (2,5 g) se obtiene el compuesto del título (2 g) en forma de un sólido de color amarillo. EM (m/e): 476,2 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 5: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-bencil-oxi)-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



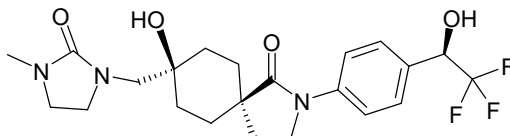
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro-[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e) = 589,4 [MH<sup>+</sup>].

10 Etapa 6: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

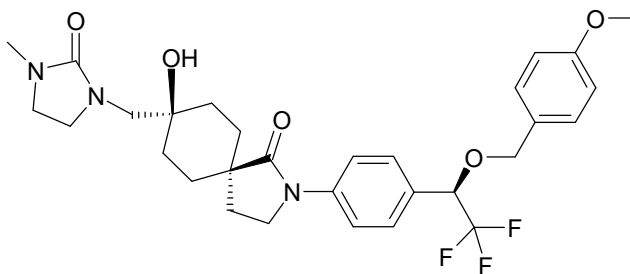
15 Se disuelve la (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (172 mg) en cloruro de metileno (5 ml), se le añaden agua (0,25 ml) y después DDQ (199 mg) y se agita la mezcla de reacción a TA durante 18 h. Se reparte la mezcla entre KHCO<sub>3</sub> acuoso y cloruro de metileno, se separan las fases, se lava la fase orgánica con KHCO<sub>3</sub> acuoso y con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de MeOH del 0 al 5 % en cloruro de metileno), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg). EM (m/e) = 469,229 [MH<sup>+</sup>].

20 Ejemplo 10

25 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il-metil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



30 Etapa 1: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

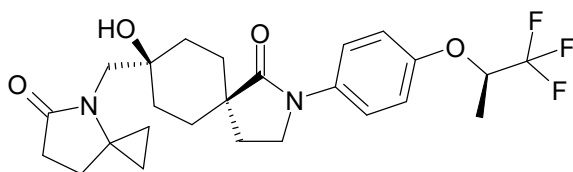


35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro-[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 9 etapa 4) y la 1-metil-imidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 576,4 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 2: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 9, etapa 6, a partir de la (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 456,209 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 11

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)metil)-2-(4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona5 Etapa 1: 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina

Se añade hidruro sódico (55 %, 3,22 g) a DMF (20 ml) y se enfría la mezcla a 0 °C. Se les añade durante un período de 1 h el (R)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (8,5 g) [CAS 17628-73-8] y se continúa la agitación a 0 °C durante 30 minutos. Se añade una solución de 1-fluoro-4-nitro-benceno [CAS 350-46-9] (10 g) en DMF (15 ml) durante un período de 1,5 h, manteniendo la temperatura interna entre 5 y 15 °C. Después de la adición se deja calentar la mezcla a TA y se continúa la agitación durante 12 h más. Se acidifica la mezcla de reacción y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en metanol (150 ml) y se le añade Pd al 10 % sobre carbón (1 g). Se hidrogena la mezcla a TA durante 12 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenilamina en bruto, en forma de un líquido oscuro (14,5 g). EM (m/e): 206,1 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 2: 8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de diastereómeros cis y trans)

Se añade la 4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil-amina (7,57 g) a una solución del 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (5,0 g, obtenido en el ejemplo 2, etapa 3) en tolueno (150 ml). Se agita la mezcla a TA durante 10 minutos. Se le añade por goteo durante un período de 45 minutos el cloruro de dimetilaluminio (1 M en hexano, 65,1 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h y se mantiene a 95 °C durante 16 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre hielo/agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto del título como mezcla inseparable de diastereómeros cis y trans, en forma de un sólido de color pardo claro (5,79 g). Se emplea esta mezcla sin más purificación. EM (m/e): 358,3 [MH<sup>+</sup>].

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

A una solución de la 8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (5,79 g) y el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) (506 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 ml) se le añade una solución de bromuro potásico (482 mg) en agua (16 ml). Se le añaden por goteo durante un período de 10 minutos el hipoclorito sódico (13 %, 42,5 ml) y después el bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>) (4,08 g). Se agita la mezcla a TA durante 1,5 h. El análisis por CCF indica que quedan restos de material de partida. A la mezcla de reacción se le añaden más cantidad de TEMPO (125 mg) y de solución de hipoclorito sódico (10 ml) y se agita la mezcla a TA durante 2 h más. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el material en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (5,47 g). EM (m/e): 356,1 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 4: (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona

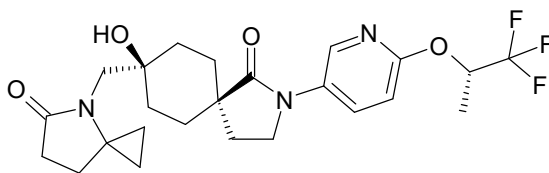
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 2, etapa 6, por epoxidación de la 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona. EM (m/e): 370,2 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 5: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)metil)-2-(4-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-fenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/e): 481,230 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 12

55 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)metil)-2-(6-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-il)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona



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

- 5 En un matraz de 4 bocas se disuelven el producto comercial 2-cloro-5-nitropiridina (71,9 g) y el (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (54,3 g) en DMF (610 ml) y se les añade hidruro sódico (20 g, 55 %) a una temperatura de 16 a 18 °C (enfriamiento con hielo). Después de la adición se mantiene la mezcla en agitación durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre hielo y se hidroliza. Se calienta la suspensión a TA durante un período de 12 h, se filtra el sólido y se lava con más cantidad de agua y con una pequeña cantidad de hexanos (50 ml). Se sigue secando el sólido de color pardo con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado. (81,9 g). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  = 9,06 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,87 (m, 1H); 1,54 (m, 3H).

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

- 15 Se añaden la 5-nitro-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (81,9 g) y el paladio al 10 % sobre carbón (0,0065 equiv. molar) al MeOH y se hidrogena la mezcla hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado y se sigue secando con vacío, para dar el compuesto del título en forma de un aceite oscuro. EM (m/e): 207,0 ( $MH^+$ ).

20 Etapa 3: 8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

- Se obtiene este material De manera análoga al ejemplo 2, etapa 4, a partir de la 6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-ilamina (23,3 g) y el 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (20 g, obtenido en el ejemplo 2, etapa 3), en forma de un aceite de color pardo (39,3 g). EM (m/e): 359,3 ( $MH^+$ ).

25 Etapa 4: 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona

- Se añade por goteo durante un período de 5 minutos el DMSO (16,3 ml) a una solución de la 8-hidroxi-2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (39,3 g) en diclorometano (400 ml), que se enfría a -78 °C en un baño de  $CO_2$ /acetona. Pasados 5 minutos se le añade por goteo durante un período de 15 minutos el cloruro de oxalilo (15,6 ml) y se continúa la agitación a -78 °C durante 30 minutos. Se añade la trietilamina (42,7 ml) por goteo durante un período de 15 minutos a la mezcla de reacción, pasados 5 minutos se deja calentar la mezcla a 20 °C y se agita a TA durante 2 h más. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se acidifica a pH 3 con una solución acuosa 2 M de HCl. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con  $Na_2SO_4$  y se filtran. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de AcOEt del 20 al 60 % en hexano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (23,96 g). EM (m/e): 357,2 ( $MH^+$ ).

40 Etapa 5: (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona

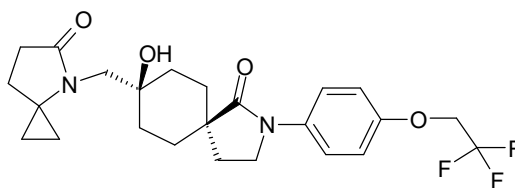
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 2, etapa 6, a partir de la 2-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/e): 371,3 [ $MH^+$ ].

45 Etapa 6: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)metil)-2-[6-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-piridin-3-il]-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona

- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]-dodecan-7-ona y la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (m/e): 482,226 [ $MH^+$ ].

Ejemplo 13

- 55 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-il-metil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]-decan-1-ona



Etapa 1: 8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 2, etapa 4, a partir del 4-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 2, etapa 3) por tratamiento con la 4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-anilina [nº reg. CAS 57946-61-9]. EM (m/e): 344,4 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 2: 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 2, etapa 5, por oxidación de la 8-hidroxi-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. EM (m/e): 342,1 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 3: (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona

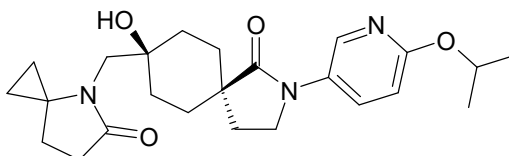
- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 2, etapa 6, a partir de la 2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona, en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 356,1 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 4: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona, en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 467,2 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 14

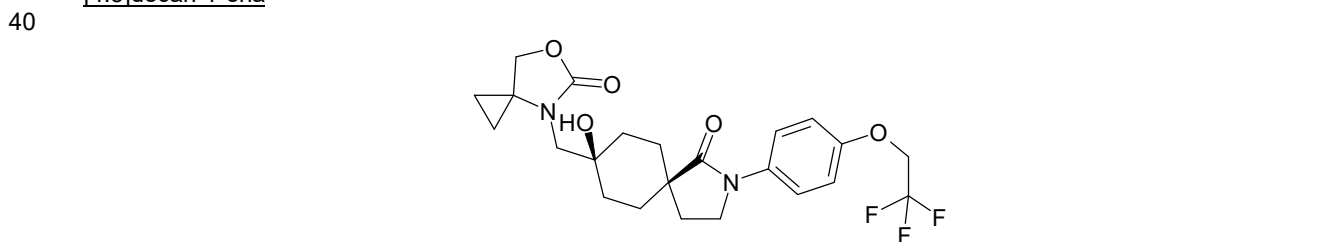
(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



- 30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 7, etapa 3) y la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 428,255 [MH<sup>+</sup>].

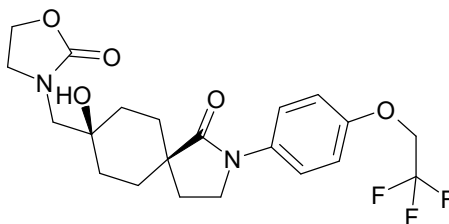
Ejemplo 15

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-6-oxa-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

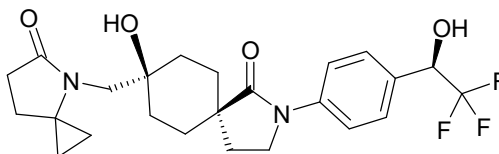


- 45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 13, etapa 3) y la 6-oxa-4-aza-espiro[2.4]heptan-5-ona (para la síntesis: J. Szymoniak, Org. Biomol. Chem. p. 3482, 2005), en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 469,165 [MH<sup>+</sup>].

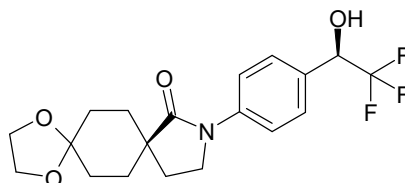
Ejemplo 16

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona (producto del ejemplo 13, etapa 3) y la oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 443,179 [MH<sup>+</sup>].

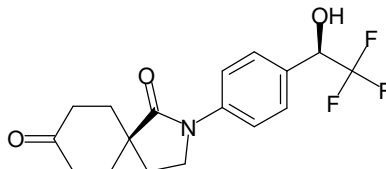
10 Ejemplo 17(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-il-metil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

15 Etapa 1: 10-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona



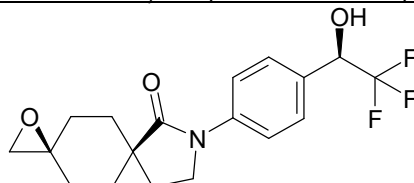
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 4, a partir de la 1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (5,01 g) (descrita en el ejemplo 1, etapa 3) y el (1R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (9,07 g) (síntesis descrita en J. Org. Chem. 74, 1605–1610, 2009) en forma de un sólido de color blanco (4,9 g). EM (m/e): 386,1[MH<sup>+</sup>].

25 Etapa 2: 2-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona



30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 5, a partir de la 10-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1,4-dioxa-10-aza-diespiro[4.2.4.2]-tetradecan-9-ona (4,09 g) por tratamiento con HCl 2 M (64 ml) en THF (127 ml), en forma de un sólido de color blanco. (4,06 g). EM (m/e): 342,130 [MH<sup>+</sup>].

Etapa 3: (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-1-oxa-8-aza-diespiro[2.2.4.2]dodecan-7-ona



35



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapa 6, a partir de la 2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona. EM (m/e): 338,4 [(M-H<sub>2</sub>O)H<sup>+</sup>].

5 Etapa 4: (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]-hept-4-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 4 a partir de la (3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-8-{4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-benciloxi)-etil]-fenil}-1-oxa-8-aza-diespiro-[2.2.4.2]dodecan-7-ona y la 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona, en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. EM (m/e): 467,215 [MH<sup>+</sup>].

10 Ejemplo A

15 Un compuesto de fórmula (I) puede usarse de un modo en sí conocido como ingrediente activo para la producción de comprimidos con la siguiente composición:

	<u>por comprimido</u>
ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

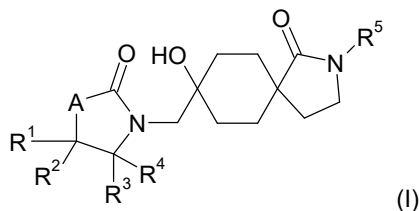
Ejemplo B

20 Un compuesto de fórmula (I) puede usarse de un modo en sí conocido como ingrediente activo para la producción de cápsulas con la siguiente composición:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



en la que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>3</sup> es alquilo o cicloalquilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R<sup>5</sup> es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

A es -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-, -NR<sup>8</sup>, -O- o -S-;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi o cicloalcoxi;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es piridinilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

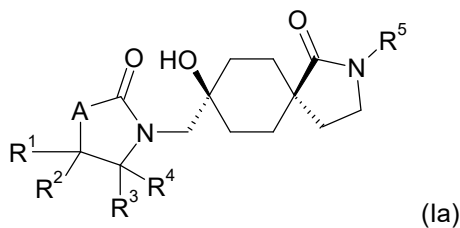
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es alquilo o cicloalquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

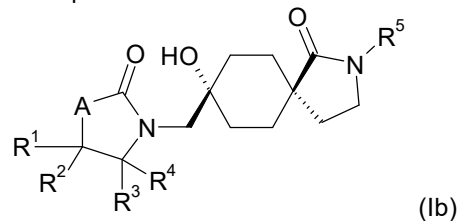
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es -C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)-, -NR<sup>8</sup> u -O-.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de fórmula (Ia).



9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 de fórmula (Ib).



10. Un compuesto seleccionado entre

(5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;

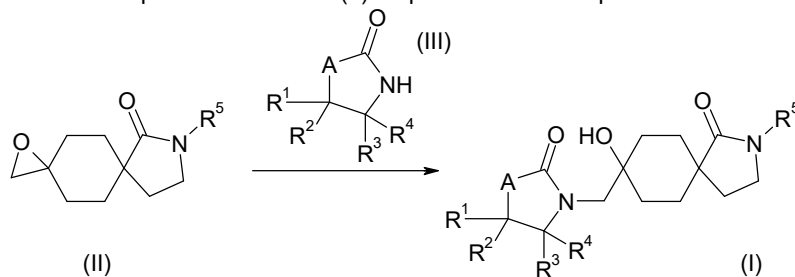
- (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-((2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 5 3-(((5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-8-il)metil)oxazolidin-2-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(((R)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-metil)-2-(4-isopropoxifenil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxipiridin-3-il)-8-((2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro-  
 10 [4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro-  
 [4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)-metil)-2-(4-((R)-1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)fenil)-2-aza-  
 espiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-((5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-4-il)-metil)-2-(6-((S)-1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)piridin-3-il)-2-  
 15 azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-  
 ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-6-oxa-4-aza-espiro[2.4]hept-4-il-metil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]-  
 20 decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-8-(5-oxo-4-aza-espiro[2.4]hept-4-ilmetil)-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-  
 espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto seleccionado entre

- (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-8-((3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-1-ona;  
 30 3-(((5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-hidroxi-2-(4-isopropoxifenil)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-8-il)metil)oxazolidin-2-ona;  
 (5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ )-8-(2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-8-hidroxi-2-[4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-2-aza-espiro-  
 [4.5]decan-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 12. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de compuesto de fórmula (III);



en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 45 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.