

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 549**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2017 PCT/EP2017/025005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2017 WO17121647**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2017 E 17700389 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3402781**

54 Título: **Derivados de 3-((hetero)-aril)-8-amino-2-oxo-1,3-diaza-espiro-[4.5]-decano**

30 Prioridad:

13.01.2016 EP 16151012

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

23.02.2021

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**KÜHNERT, SVEN;
KOENIGS, RENÉ MICHAEL;
KLESS, ACHIM;
WEGERT, ANITA;
KONETZKI, INGO;
RATCLIFFE, PAUL;
JOSTOCK, RUTH;
KOCH, THOMAS;
LINZ, KLAUS y
SCHRÖDER, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 807 549 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-((hetero)-aril)-8-amino-2-oxo-1,3-diaza-espiro-[4.5]-decano

- 5 La invención se refiere a derivados de 3-((hetero)-aril)-8-amino-2-oxo-1,3-diaza-espiro-[4.5]-decano, su preparación y su uso en medicina, particularmente en diversos trastornos neurológicos, que incluyen pero no están limitados a, dolor, trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos, abuso/dependencia de sustancias.
- 10 Los receptores opioides son un grupo de receptores acoplados a proteínas Gi/o que están ampliamente distribuidos en el cuerpo humano. Los receptores opioides se subdividen actualmente en cuatro clases principales, es decir, los tres receptores opioides clásicos: receptor opioide mu (MOP), receptor opioide kappa (KOP) y receptor opioide delta (DOP), así como el receptor similar a receptores opioides (ORL-1), que se descubrió más recientemente en base a su alta homología con dichos receptores opioides clásicos. Después de la identificación del ligando endógeno del receptor
- 15 ORL-1, conocido como nociceptina/orfanina FQ, un péptido de 17 aminoácidos altamente básico aislado de extractos de tejidos en 1995, el receptor ORL-1 pasó a llamarse "receptor de péptido opioide nociceptina" y se abrevió como "receptor NOP".
- Los receptores opioides clásicos (MOP, KOP y DOP) así como el receptor NOP están ampliamente
- 20 distribuidos/expresados en el cuerpo humano, incluyéndose en el cerebro, la médula espinal, en las neuronas sensoriales periféricas y el tracto intestinal, donde el patrón de distribución difiere entre las diferentes clases de receptores.
- La nociceptina actúa a nivel molecular y celular de una manera muy similar a los opioides. Sin embargo, sus efectos
- 25 farmacológicos a veces difieren e incluso se oponen a los de los opioides. La activación del receptor NOP se traduce en una farmacología compleja de la modulación del dolor, que, dependiendo de la vía de administración, el modelo del dolor y las especies involucradas, conduce bien a la actividad pronociceptiva o antinociceptiva. Además, el sistema de receptores NOP está regulado por un incremento en condiciones de dolor crónico. Se descubrió que la administración sistémica de agonistas selectivos del receptor NOP ejerce una analgesia potente y eficaz en modelos
- 30 de primate no humano de dolor agudo e inflamatorio en ausencia de efectos secundarios. Se ha demostrado que la activación de los receptores NOP carece de efectos de refuerzo pero inhibe la recompensa mediada por opioides en roedores y primates no humanos (Revisión: Schroeder y col., Br J Pharmacol 2014; 171 (16): 3777-3800, y referencias indicadas en el mismo).
- 35 Además de la relación del receptor NOP con la nocicepción, los resultados de experimentos preclínicos sugieren que los agonistas del receptor NOP podrían ser útiles, entre otras cosas, en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos (Witkin y col., Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Notablemente, el receptor DOP también está implicado en la modulación no solo del dolor sino también de los trastornos neuropsiquiátricos (Mabrouk y col., 2014; Pradhan y col., 2011).
- 40 Los opioides fuertes que actúan en el sitio del receptor MOP se usan ampliamente para tratar el dolor agudo y crónico moderado a intenso. Sin embargo, la ventana terapéutica de los opioides fuertes está limitada por efectos secundarios graves como náuseas y vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia, depresión respiratoria, dependencia física y abuso. Además, se sabe que los agonistas del receptor MOP muestran solo una eficacia reducida en condiciones de
- 45 dolor crónico y neuropático.
- Se sabe que algunos de los efectos secundarios mencionados anteriormente de los opioides fuertes están mediados por la activación de los receptores opioides clásicos dentro del sistema nervioso central. Además, los receptores opioides periféricos, cuando se activan, pueden inhibir la transmisión de señales nociceptivas mostradas en estudios
- 50 tanto clínicos como en animales (Gupta y col., 2001; Kalso y col., 2002; Stein y col., 2003; Zollner y col., 2008).
- Por lo tanto, para evitar efectos adversos mediados por el SNC después de la administración sistémica, se ha proporcionado una estrategia con ligandos de receptores opioides periféricamente restringidos que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se distribuyen de manera deficiente al sistema nervioso central
- 55 (véase, por ejemplo, el documento WO 2015/192039). Dichos compuestos de acción periférica podrían combinar una analgesia efectiva con efectos secundarios limitados.
- Otra estrategia ha sido proporcionar compuestos que interactúan tanto con el receptor NOP como con el receptor MOP. Dichos compuestos se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2004/043967, WO 2012/013343 y
- 60 WO 2009/118168.

Una estrategia adicional ha sido proporcionar analgésicos para múltiples receptores opioides que modulan más de uno de los subtipos de receptores de opioides para proporcionar analgesia aditiva o sinérgica y/o menores efectos secundarios como propensión a abuso o tolerancia.

5

Por un lado, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen selectivamente en el sistema de receptores NOP pero menos pronunciado sobre el sistema clásico de receptores opioides, especialmente el sistema de receptores MOP, mientras que sería deseable distinguir entre la actividad sobre el sistema nervioso central y la actividad sobre el sistema nervioso periférico. Por otro lado, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen en el sistema de receptores NOP y también en un grado equilibrado en el sistema de receptores MOP, mientras que sería deseable distinguir entre la actividad sobre el sistema nervioso central y la actividad sobre el sistema nervioso periférico.

10

Existe la necesidad de medicamentos que sean efectivos en el tratamiento del dolor y que tengan ventajas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Siempre que sea posible, dichos medicamentos deben contener una pequeña dosis de principio activo que pueda asegurar una terapia satisfactoria contra el dolor sin la aparición de eventos adversos emergentes del tratamiento intolerables.

15

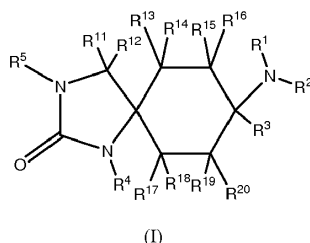
Un objetivo de la invención consiste en proporcionar compuestos farmacológicamente activos, preferentemente analgésicos que tienen ventajas en comparación con la técnica anterior.

20

Este objetivo se ha conseguido por la materia objeto de las reivindicaciones de patente.

Un primer aspecto de la invención se refiere a derivados de 3-((hetero-)aril)-8-amino-2-oxo-1,3-diaza-espiro-[4.5]-decano según la fórmula general (I)

25



donde

30 R^1 y R^2 independientemente entre sí significan

-H;

alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃;

35

una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

40

una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido;

45

o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}-$; $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2-NR^A-(CH_2)_2-$, donde R^A significa -H o alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de

50

entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

preferentemente con la condición de que R^1 y R^2 no significan simultáneamente -H;

5 R^3 significa

alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

10 una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

15 una fracción de heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

20 una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

25 R^4 significa

-H;

30 alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho alquilo C_1-C_6 se conecta opcionalmente a través de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, o $-S(=O)_2-$;

35 una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, o $-S(=O)_2-$;

40 una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, o $-S(=O)_2-$;

45 una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, o $-S(=O)_2-$; o

50 una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)O-CH_2-$, o $-S(=O)_2-$;

R^5 significa

55 una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido;

60 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , y R^{20} independientemente entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R²¹, -C(=O)R²¹, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -C(=O)NH-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)R²¹, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)R²², -NR²¹C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂R²², -SR²¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -S(=O)₂OR²¹, y -S(=O)₂NR²¹R²²;

donde

R²¹, R²² y R²³ independientemente entre sí significan

-H;

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -CO₂H, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -C(=O)N(C-alquilo C₆)₂, -O-alquilo C₁-C₆ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆;

una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

o R²¹ y R²² dentro de -C(=O)NR²¹R²², -OC(=O)NR²¹R²², -NR²¹R²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², o -S(=O)₂NR²¹R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂; -(CH₂)₂-S(=O)₂-(CH₂)₂ o -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂, donde R^B significa -H, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆, donde dicho alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CO₂H, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆ y -C(=O)NH₂; donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

"(Hetero-)arilo" significa "heteroarilo o arilo". Preferentemente, arilo incluye, pero no se limita a, fenilo y naftilo.

Preferentemente, heteroarilo incluye, pero no se limita a, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo. Preferentemente, cicloalquilo incluye, pero no se limita a, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo y -ciclohexilo. Preferentemente, heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a, -aziridinilo, -azetidínilo, -pirrolidinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo, -sulfamorfolinilo, -oxiridinilo, -oxetanilo, -

tetrahidropiraniolo y -piraniolo.

Cuando una fracción se conecta a través de un grupo asimétrico como $-C(=O)O-$ o $-C(=O)O-CH_2-$, dicho grupo asimétrico puede disponerse en cualquier dirección. Por ejemplo, cuando R^4 se conecta a la estructura central a través de $-C(=O)O-$, la disposición puede ser $R^4-C(=O)O$ -estructura central o estructura central- $C(=O)O-R^4$.

En realizaciones preferidas de la invención del compuesto según la invención, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , y R^{20} independientemente entre sí significan -H, -F, -OH o alquilo C_1-C_6 ; preferentemente -H.

10 En una realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^1 significa -H; y R^2 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^1 significa -H y R^2 significa $-CH_3$.

En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^1 significa $-CH_3$; y R^2 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^1 significa $-CH_3$ y R^2 significa $-CH_3$.

En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$. Preferentemente, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan $-(CH_2)_3$.

En otra realización preferida de la invención,

- R^1 significa -H o $-CH_3$; y

25 - R^2 significa una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de CH_2- , no sustituido; preferentemente $-CH_2$ -cicloalquilo, $-CH_2$ -ciclobutilo o $-CH_2$ -ciclopentilo; o R^2 significa una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de $-CH_2-$, no sustituido; preferentemente $-CH_2$ -oxetaniolo o $-CH_2$ -tetrahidrofuranilo.

En una realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^3 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^3 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con $-OCH_3$.

35 En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^3 significa una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido, opcionalmente conectado a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido. En una realización preferida de la invención, R^3 significa fenilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferentemente, R^3 significa fenilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ o $-OCH_2OCH_3$, preferentemente -F. En otra realización preferida de la invención, R^3 significa -bencilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferentemente, R^3 significa -bencilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ o $-OCH_2OCH_3$, preferentemente -F.

45 En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^3 significa una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^3 significa -tienilo o piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferentemente, R^3 significa -tienilo, -piridinilo, -imidazolilo o bencimidazolilo, en cada caso no sustituido o monosustituido con -F, -Cl o $-CH_3$.

En una realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^4 significa -H.

50 En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^4 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^4 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo C_1-C_4 , $-OCF_3$, $-O-(CH_2CH_2O)_{1-30}$ -H, $-O-(CH_2CH_2O)_{1-30}$ - CH_3 , $-OC(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH$ -alquileo C_1-C_4 -CN, $-C(=O)NH$ -alquileo C_1-C_4 -O-alquileo C_1-C_4 , $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$; - $S(=O)$ -alquilo C_1-C_4 , y $-S(=O)_2$ -alquilo C_1-C_4 ; o con $-C(=O)NR^{21}R^{22}$ donde R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$, $-(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -, o $-(CH_2)_2$ - NR^B -(CH_2) $_2$ -, donde R^B significa -H o alquilo C_1-C_6 ; o con $-C(=O)NH$ -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH; o con $-C(=O)NH$ -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o

insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH. Más preferentemente, R⁴ significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -O-alquilo C₁-C₄ o -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂.

- 5 En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R⁴ significa una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R⁴ significa una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de -
- 10 CH₂- o -CH₂CH₂-. Preferentemente, R⁴ significa una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

- 15 En una realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R⁴ significa una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R⁴ significa una fracción de heterocicloalquilo de
- 20 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferentemente, R⁴ significa -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -
- 25 S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropiranilo se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

- En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R⁴ significa una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta a través
- 30 de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R⁴ significa -fenilo, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -fenilo se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Preferentemente, R⁴ significa -fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo
- 35 C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -fenilo se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

- En una realización preferida adicional de la invención del compuesto según la invención, R⁴ significa una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o
- 40 polisustituido. Preferentemente, R⁴ significa una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -fenilo se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-. Más preferentemente, R⁴ significa -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄, -
- 45 C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)-alquilo C₁-C₄ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; donde dicho -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-.

- En una realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R⁵ significa -fenilo, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R⁵ significa -fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH; alquilo C₁-C₄; -CF₃; -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -ciclopropilo, saturado, no sustituido; -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o -dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo C₁-C₄; -arilo de 6-14 miembros, no
- 55 sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -fenilo, no sustituido; -O-alquilo C₁-C₄; -S-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; preferentemente -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; -C(=O)-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;
- 60 preferentemente -C(=O)-morfolinilo, saturado, no sustituido; -S(=O)-alquilo C₁-C₄; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; y -

$S(=O)_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^5 significa -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -5 benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, o -tienilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^5 significa -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, o -tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; alquilo C_1-C_4 ; -CF₃; -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -ciclopropilo, saturado, no sustituido; -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o -dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo C_1-C_4 ; -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; 15 preferentemente -fenilo, no sustituido; -O-alquilo C_1-C_4 ; -S-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)N(alquilo C_1-C_4)₂; -C(=O)N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4 -OH); -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; preferentemente -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; -C(=O)-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; 20 preferentemente -C(=O)-morfolinilo, saturado, no sustituido; -S(=O)-alquilo C_1-C_4 ; -S(=O)₂-alquilo C_1-C_4 ; y -S(=O)₂N(alquilo C_1-C_4)₂.

En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención, R^5 significa una fracción de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferentemente, R^5 significa imidazo[1,2-a]pirazina, 25 no sustituida o monosustituida con alquilo C_1-C_4 .

Preferentemente R^5 significa -fenilo, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en

-F; -Cl; -Br; -I;

35 -CN; alquilo C_1-C_4 ; -CF₃; alquilo C_1-C_4 -C(=O)NH₂; alquilo C_1-C_4 -S(=O)₂-alquilo C_1-C_4 ;

-C(=O)-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C_1-C_4 ; -C(=O)N(alquilo C_1-C_4)₂; -C(=O)NH(alquilo C_1-C_4 -OH); -C(=O)N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4 -OH); -C(=O)NH-(CH₂CH₂O)₁₋₃₀-CH₃;

40 -NH₂; -NH-alquilo C_1-C_4 ; -N(alquilo C_1-C_4)₂; -NH-alquilo C_1-C_4 -OH; -NCH₃-alquilo C_1-C_4 -OH; -NH-alquilo C_1-C_4 -C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C_1-C_4 -C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C_1-C_4 ; -NCH₃C(=O)-alquilo C_1-C_4 ;

-OH; -O-alquilo C_1-C_4 ; -OCF₃; -O-alquilo C_1-C_4 -CO₂H; -O-alquilo C_1-C_4 -C(=O)O-alquilo C_1-C_4 ; -O-alquilo C_1-C_4 -CONH₂;

45 -S-alquilo C_1-C_4 ; -S(=O)-alquilo C_1-C_4 ; -S(=O)₂-alquilo C_1-C_4 ; y -S(=O)₂N(alquilo C_1-C_4)₂;

-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

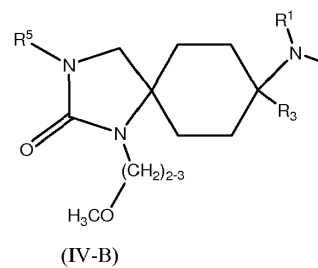
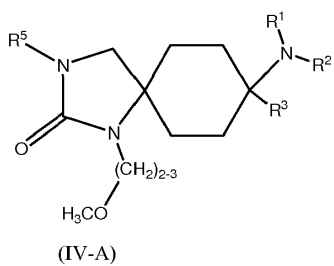
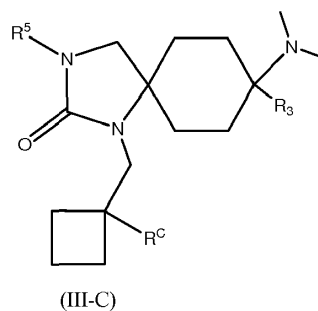
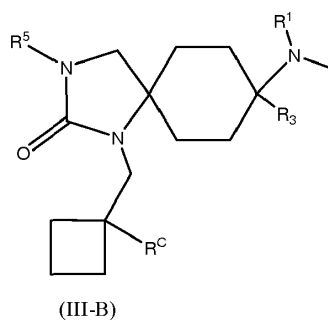
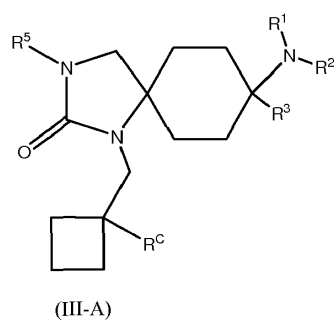
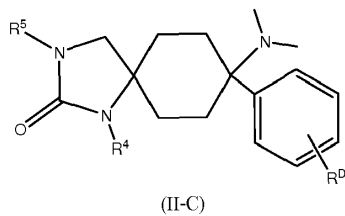
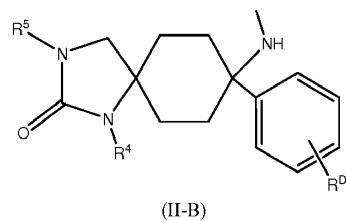
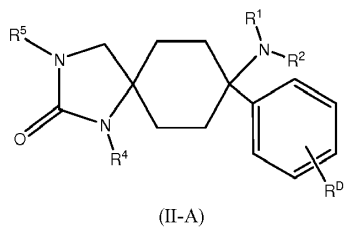
-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

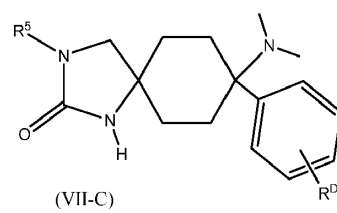
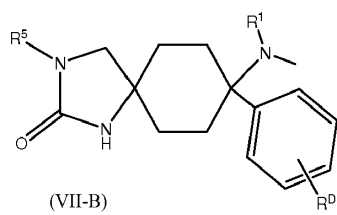
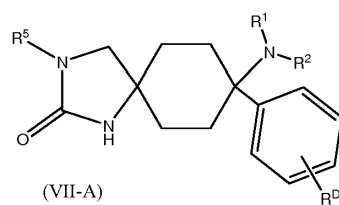
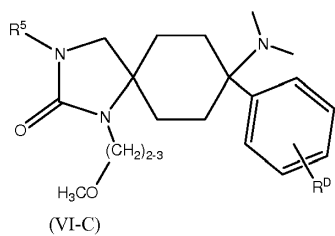
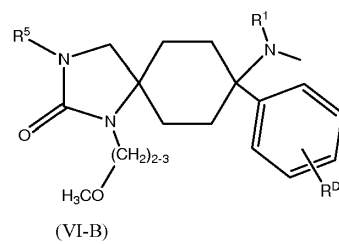
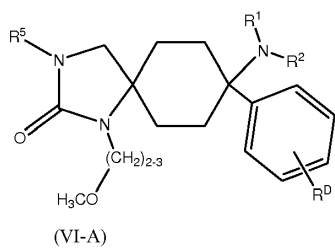
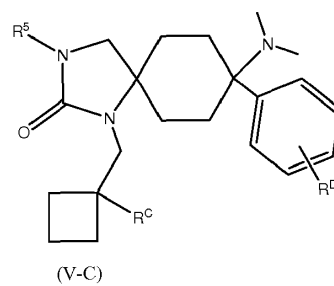
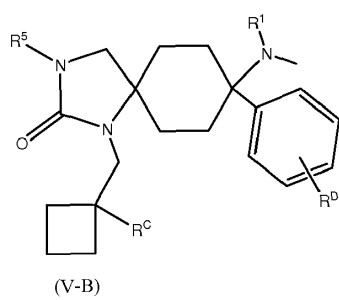
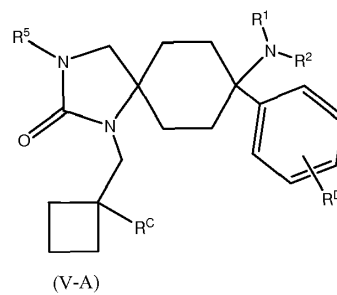
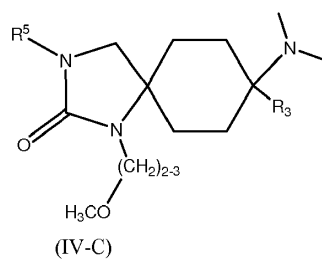
55 -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-; o

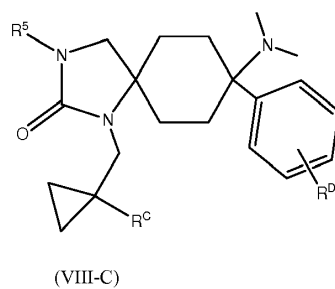
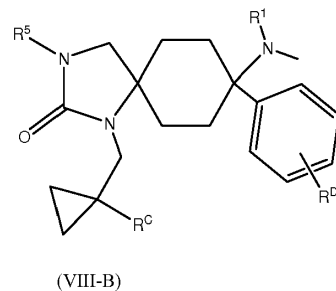
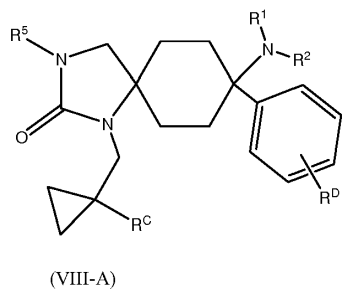
60 -heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se

conecta opcionalmente a través de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NCH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_{1-3}-$.

En realizaciones preferidas de la invención, el compuesto según la invención tiene una estructura según cualquiera 5 de las fórmulas generales (II-A) a (VIII-C):





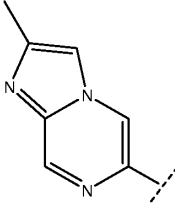
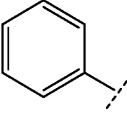
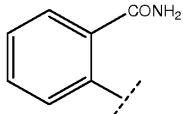
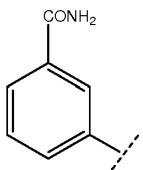
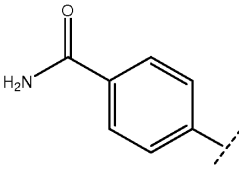
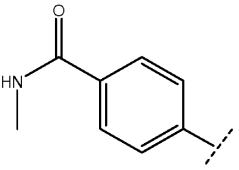
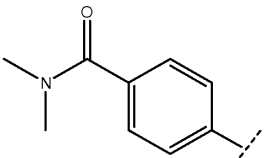
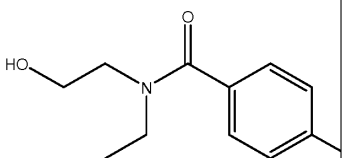
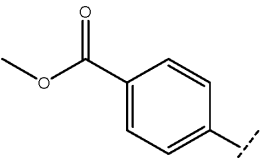
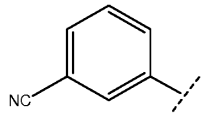
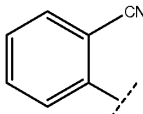
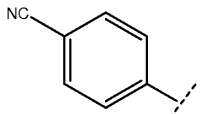
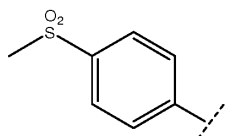
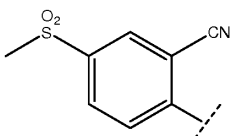
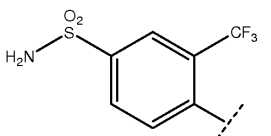
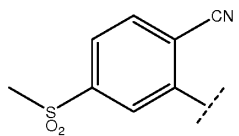
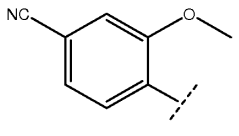
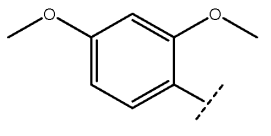
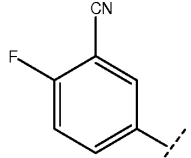
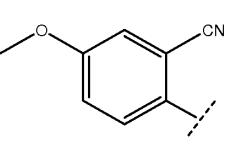
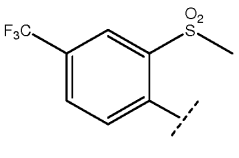


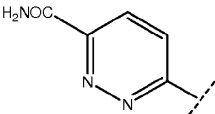
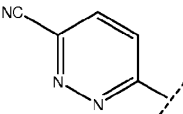
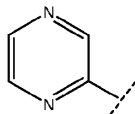
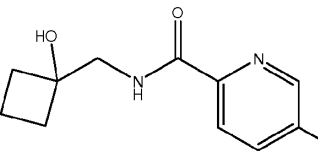
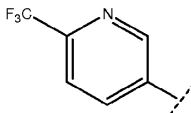
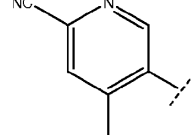
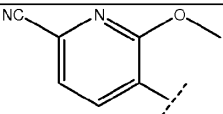
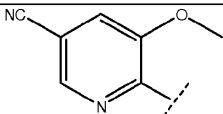
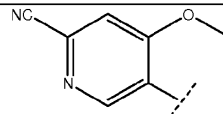
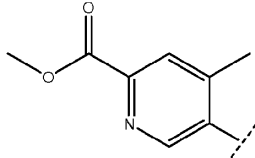
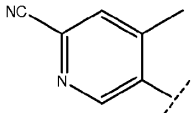
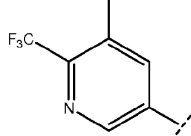
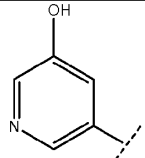
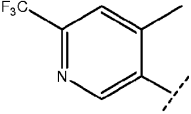
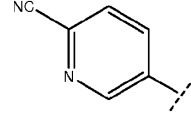
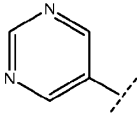
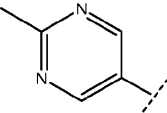
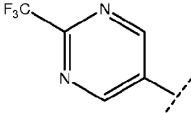
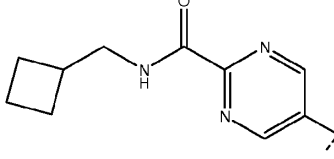
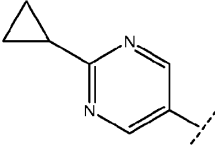
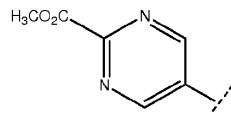
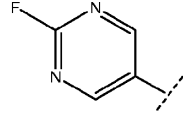
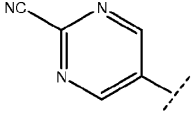
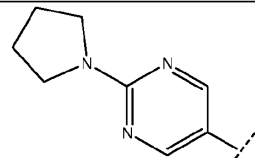
5 donde en cada caso

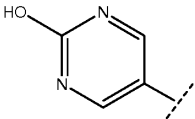
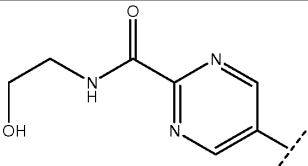
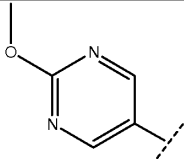
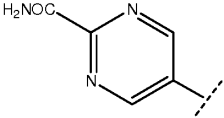
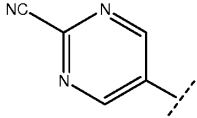
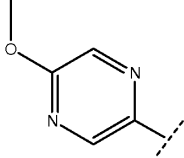
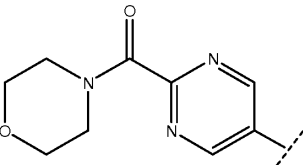
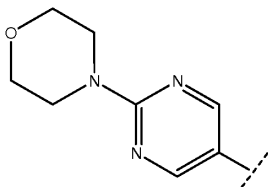
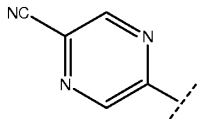
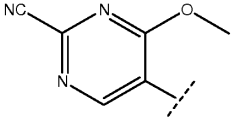
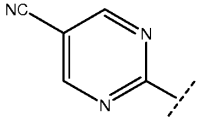
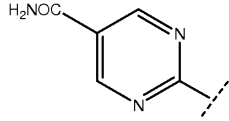
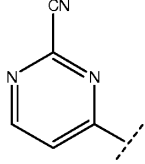
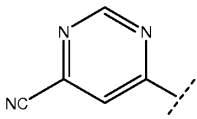
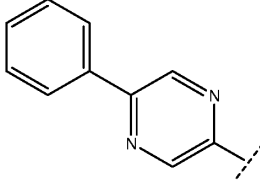
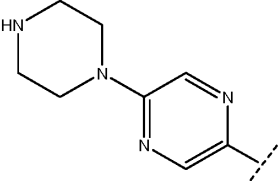
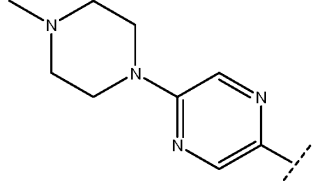
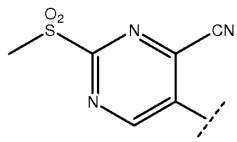
R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen anteriormente,
R^C significa -H, -OH, -F, -CN o alquilo C₁-C₄; preferentemente -H o -OH;
R^D significa -H o -F;

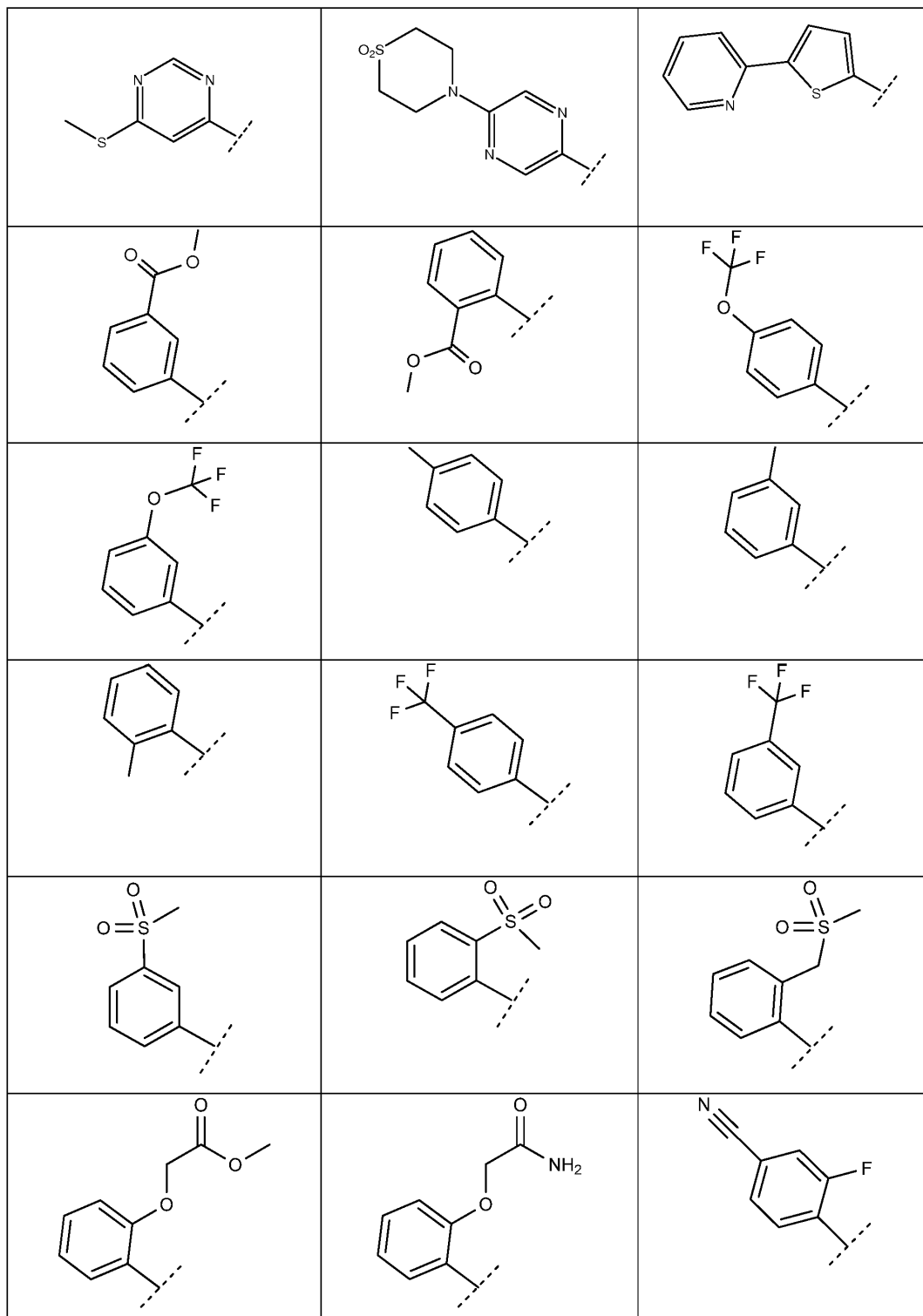
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

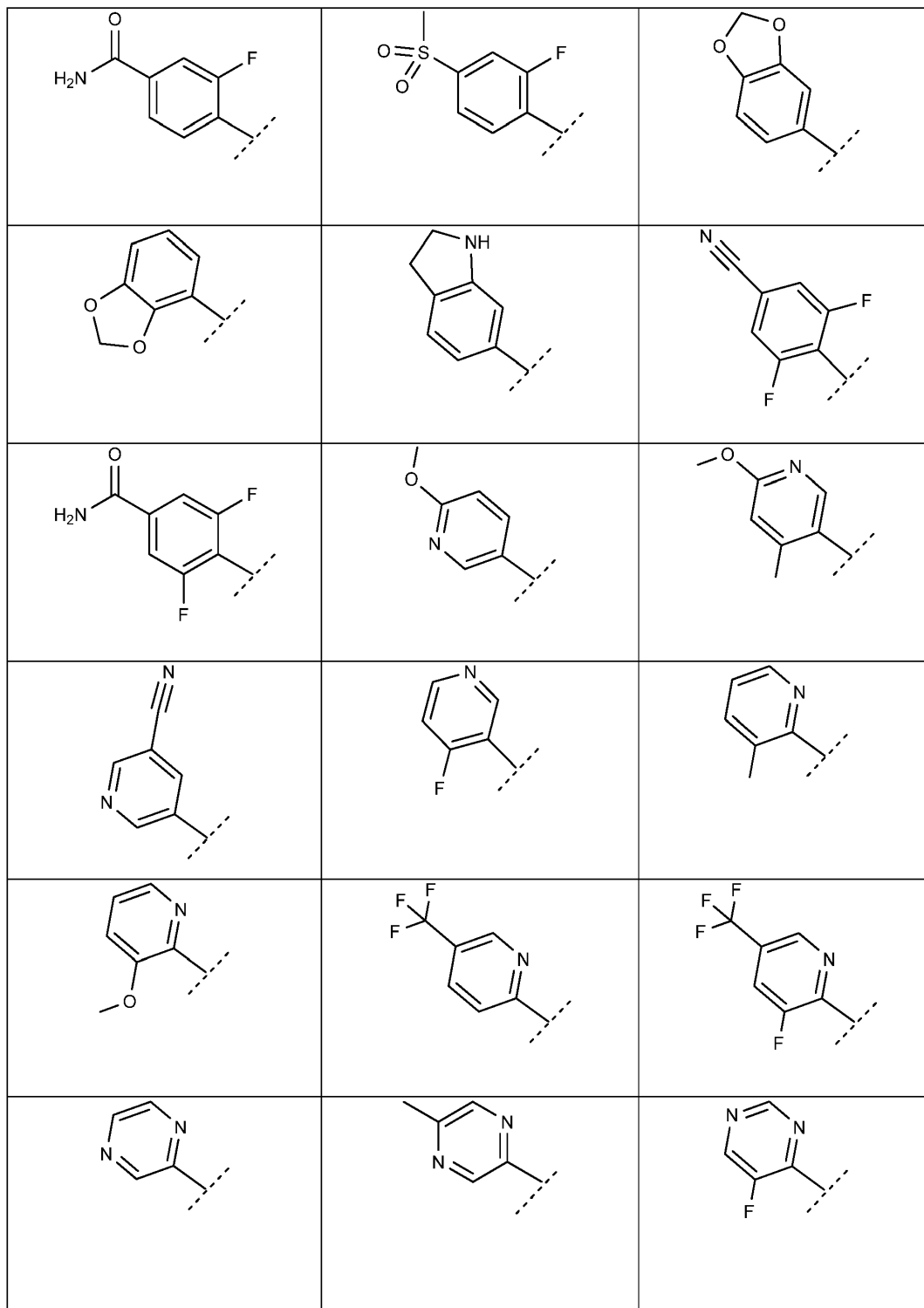
Preferentemente, en los compuestos según la fórmula general (I) o cualquiera de los compuestos según las fórmulas generales (II-A) a (VIII-C), R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

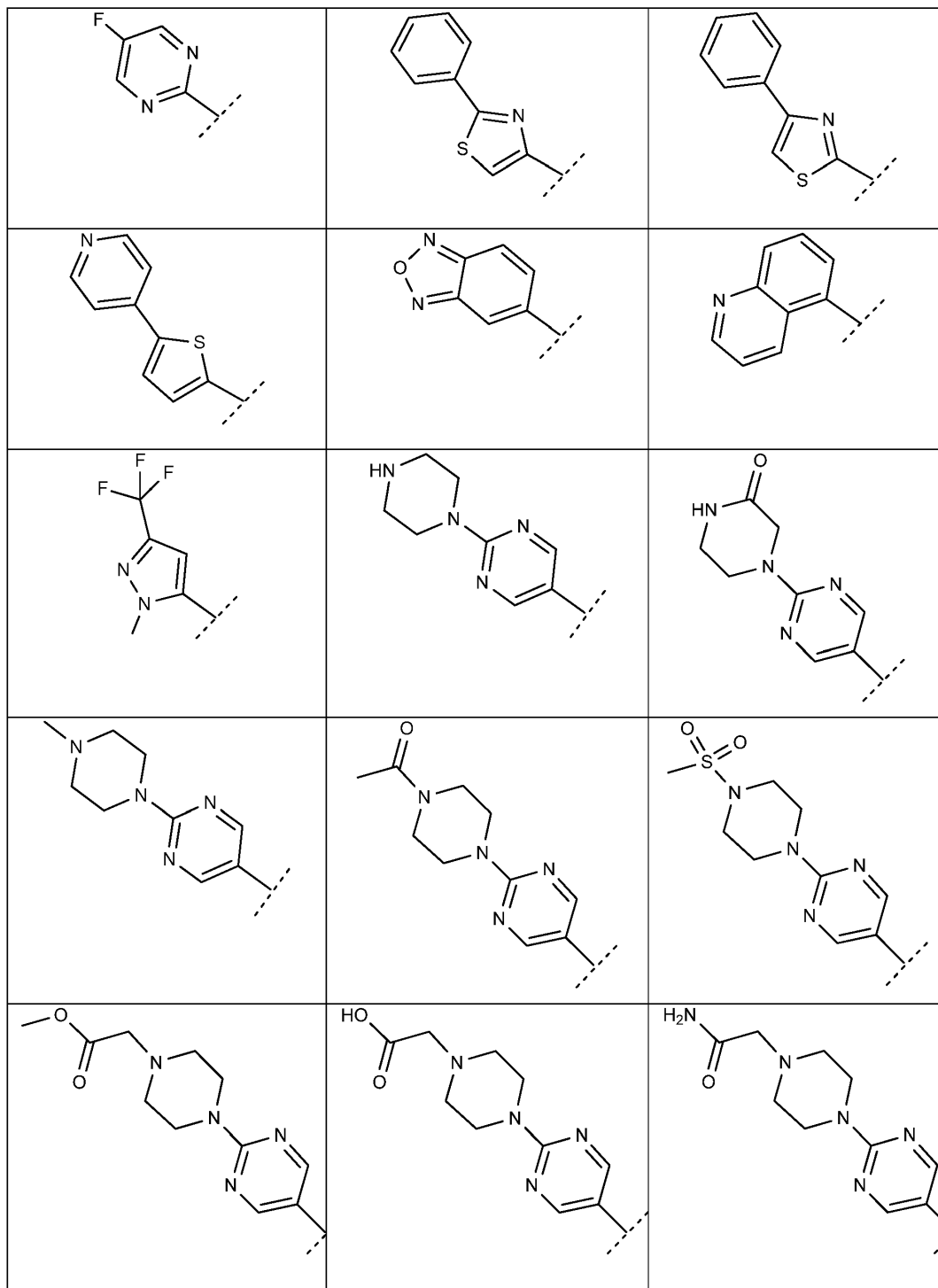
		
		
		
		
		
		
		

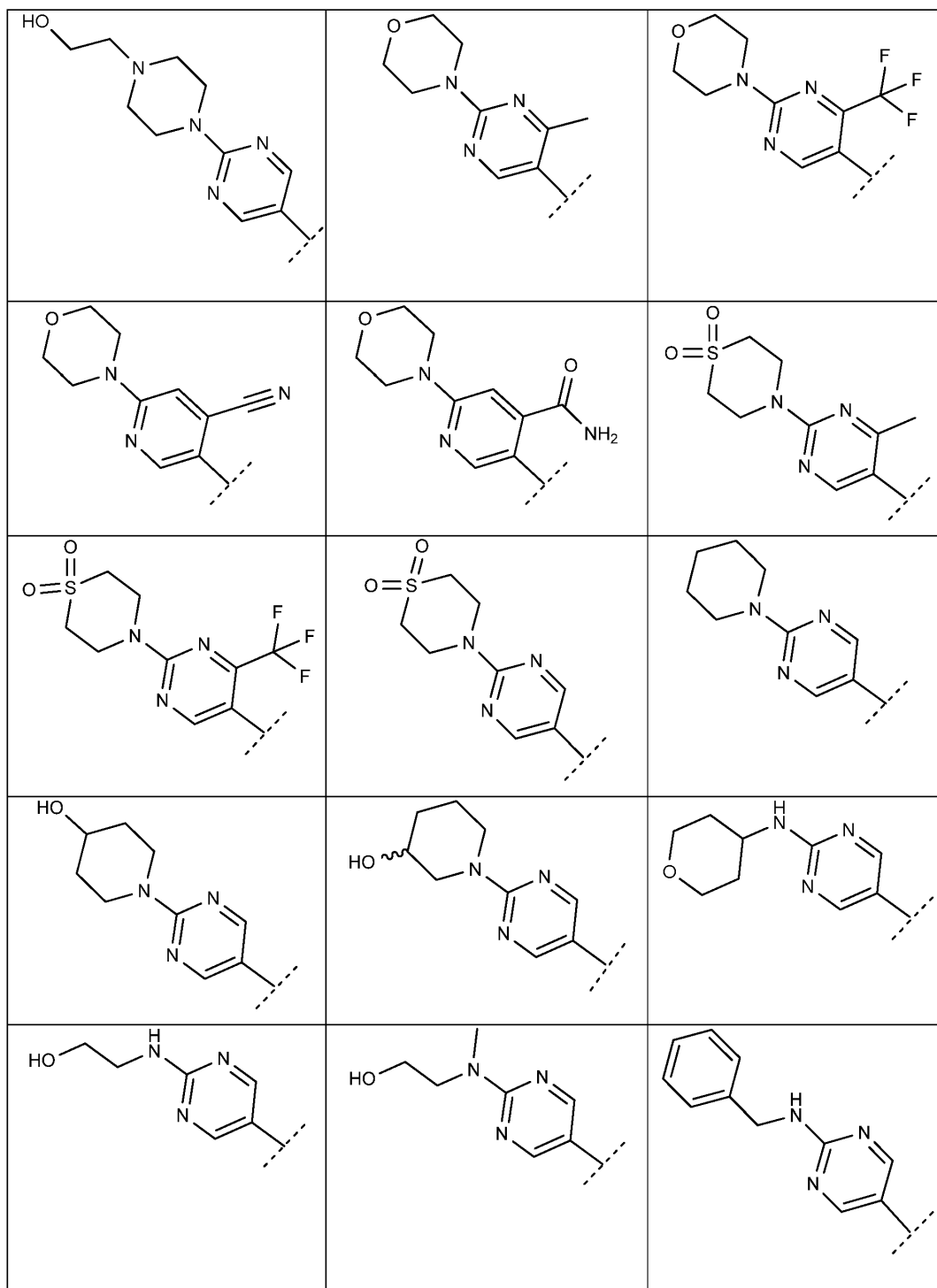
		
		
		
		
		
		
		
		

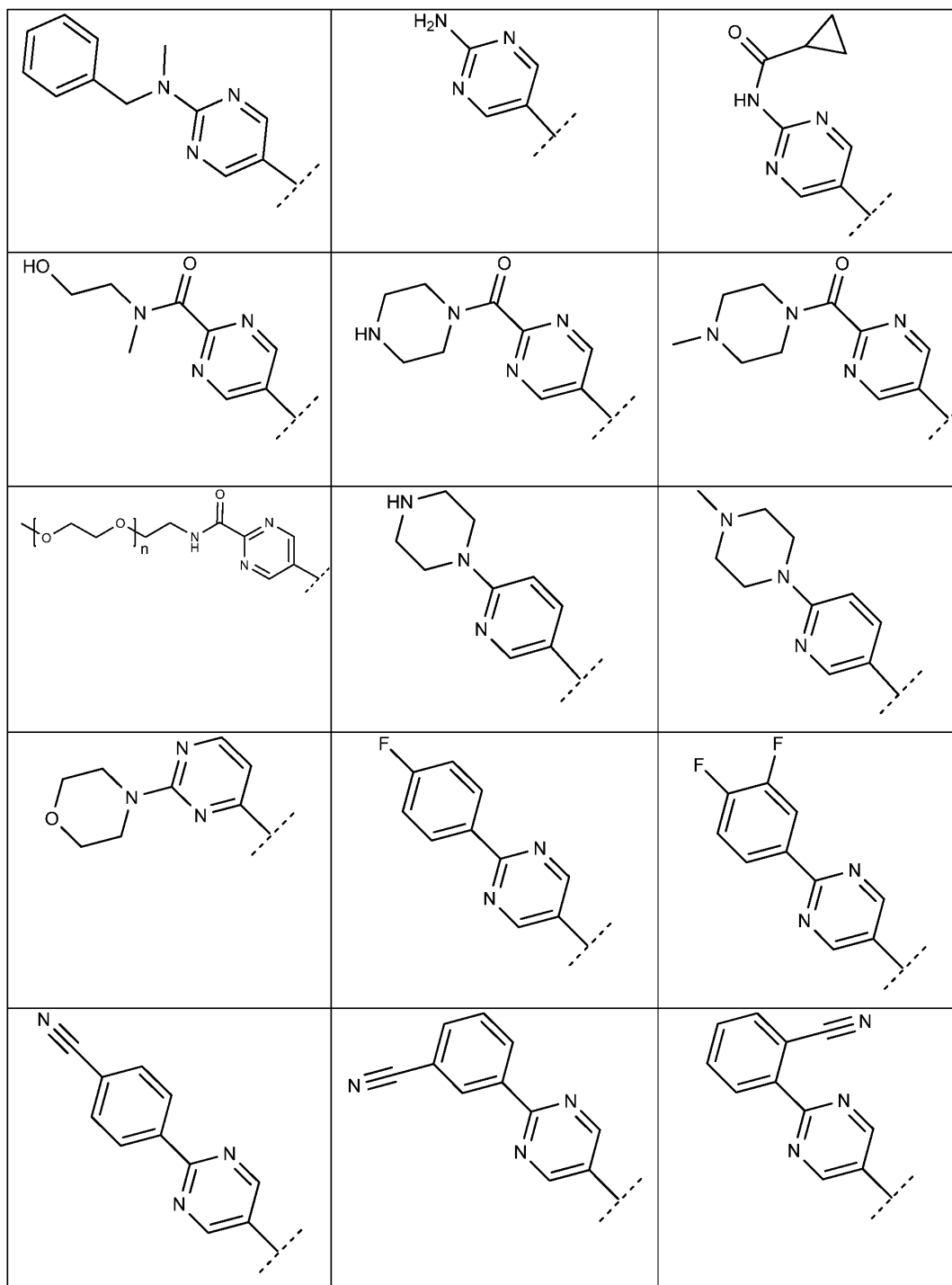
 <chem>Oc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>OCNC(=O)c1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>COC1=CN=CN=C1C</chem>
 <chem>NOCc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>N#Cc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>COC1=NC=NC(=C1)C</chem>
 <chem>O=C1CN(C1)c2cc[nH]c2C</chem>	 <chem>C1CCN(C1)c2cc[nH]c2C</chem>	 <chem>N#Cc1cc[nH]c1C</chem>
 <chem>COC1=NC(=C(N#C)N=C1)C</chem>	 <chem>N#Cc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>NOCc1cc[nH]c1C</chem>
 <chem>N#Cc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>N#Cc1cc[nH]c1C</chem>	 <chem>c1ccccc1c2cc[nH]c2C</chem>
 <chem>C1CCNCC1c2cc[nH]c2C</chem>	 <chem>CN1CCNCC1c2cc[nH]c2C</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)c1cc(C#N)n[nH]c1C</chem>

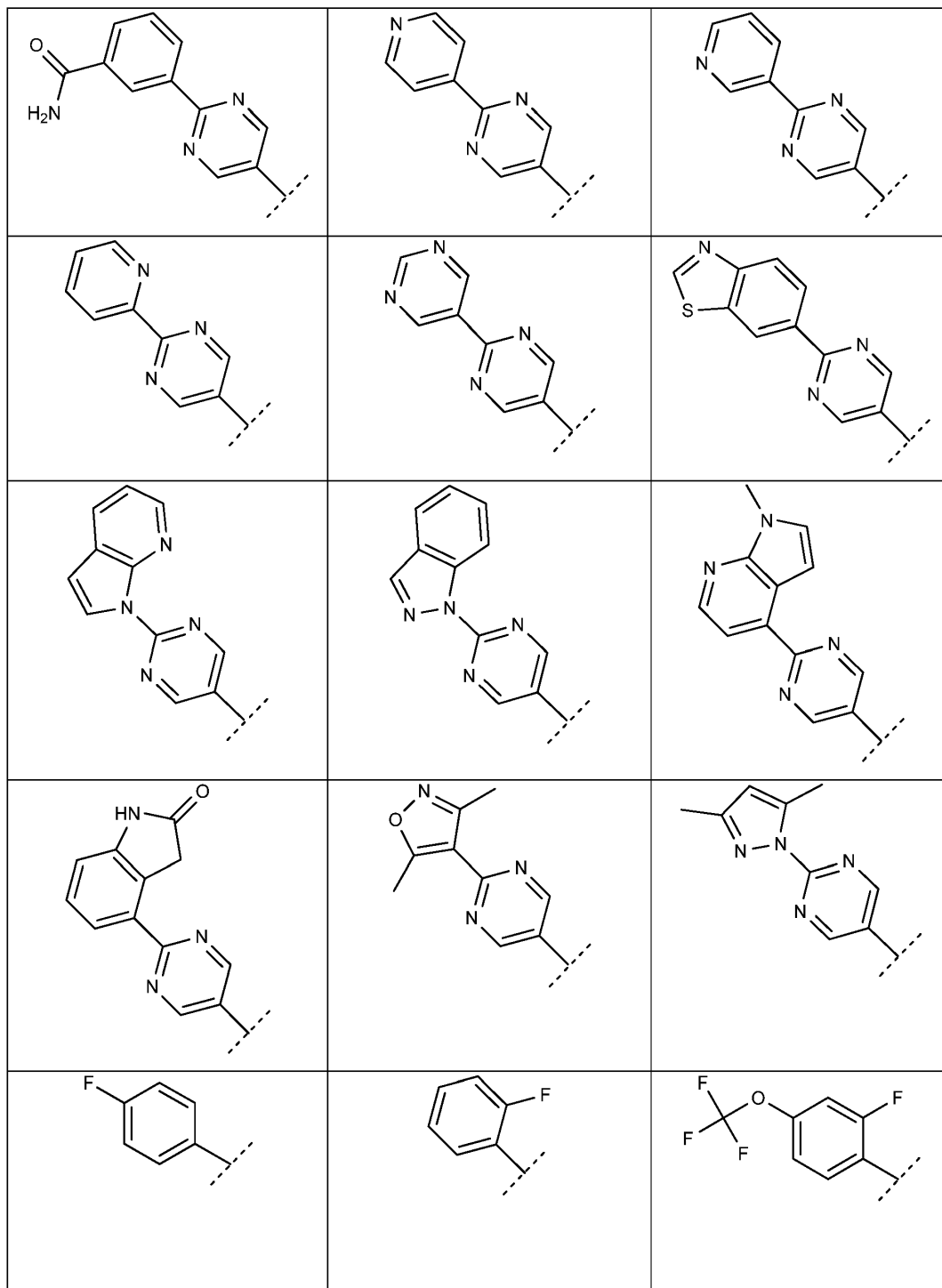


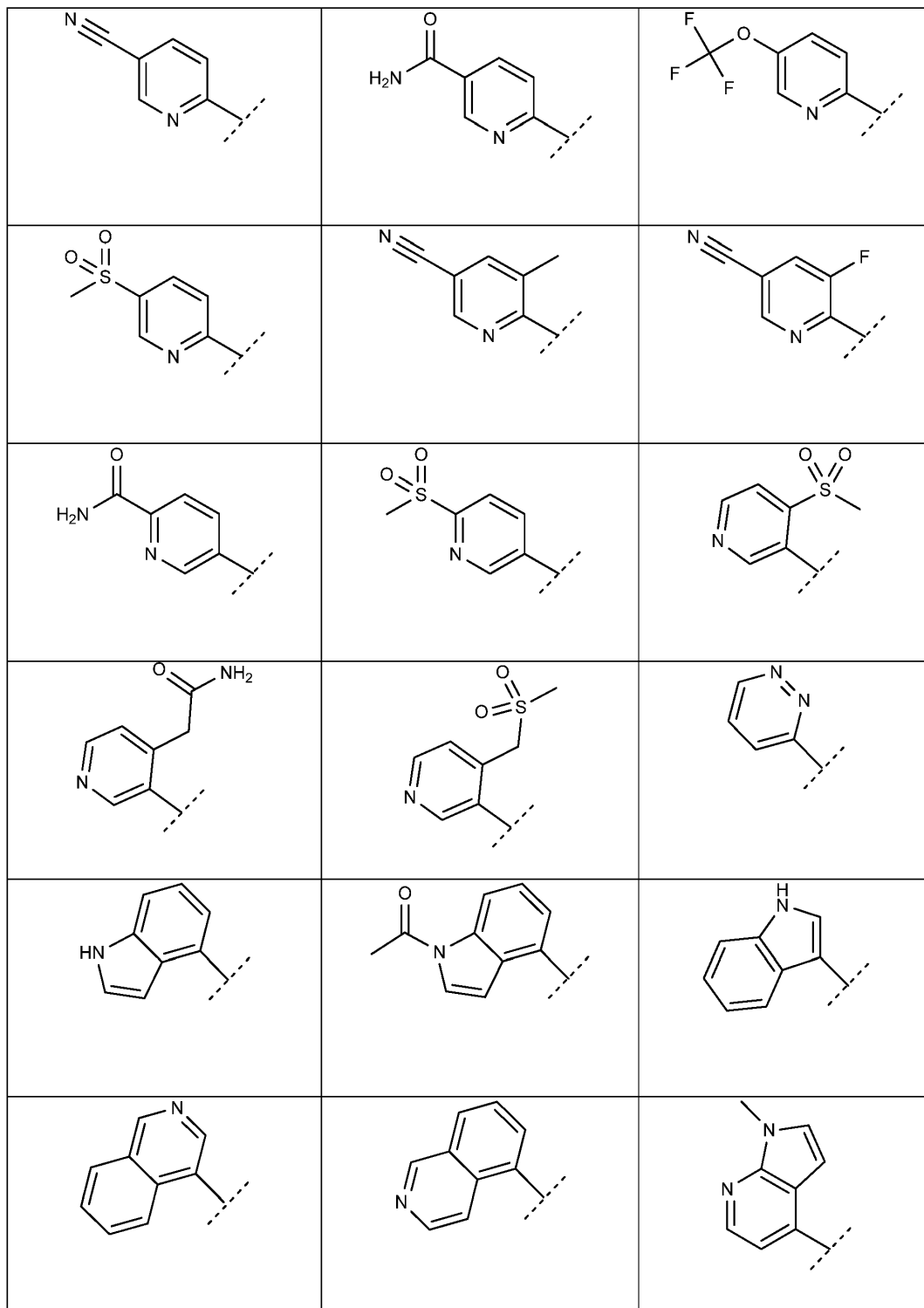


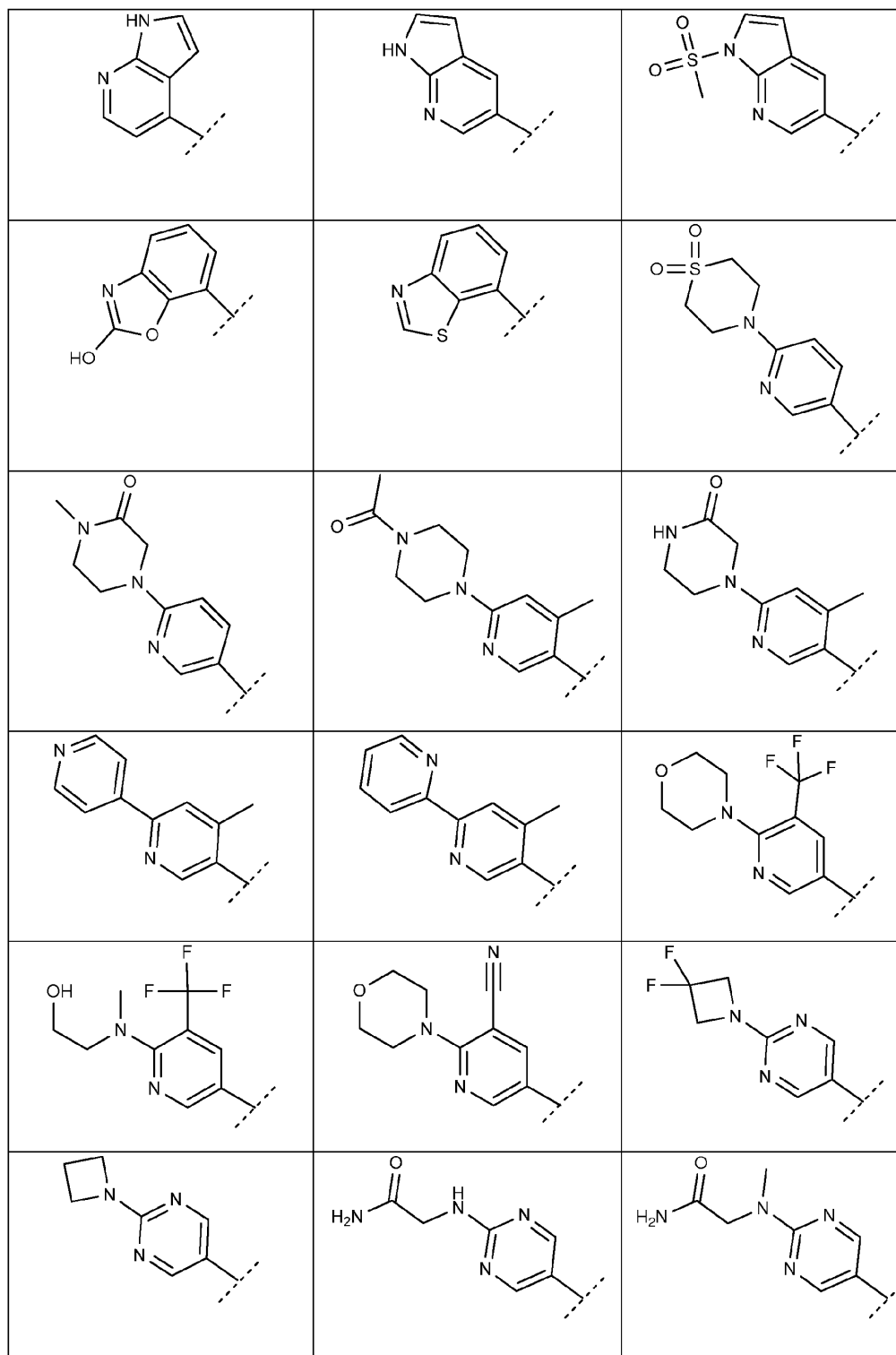


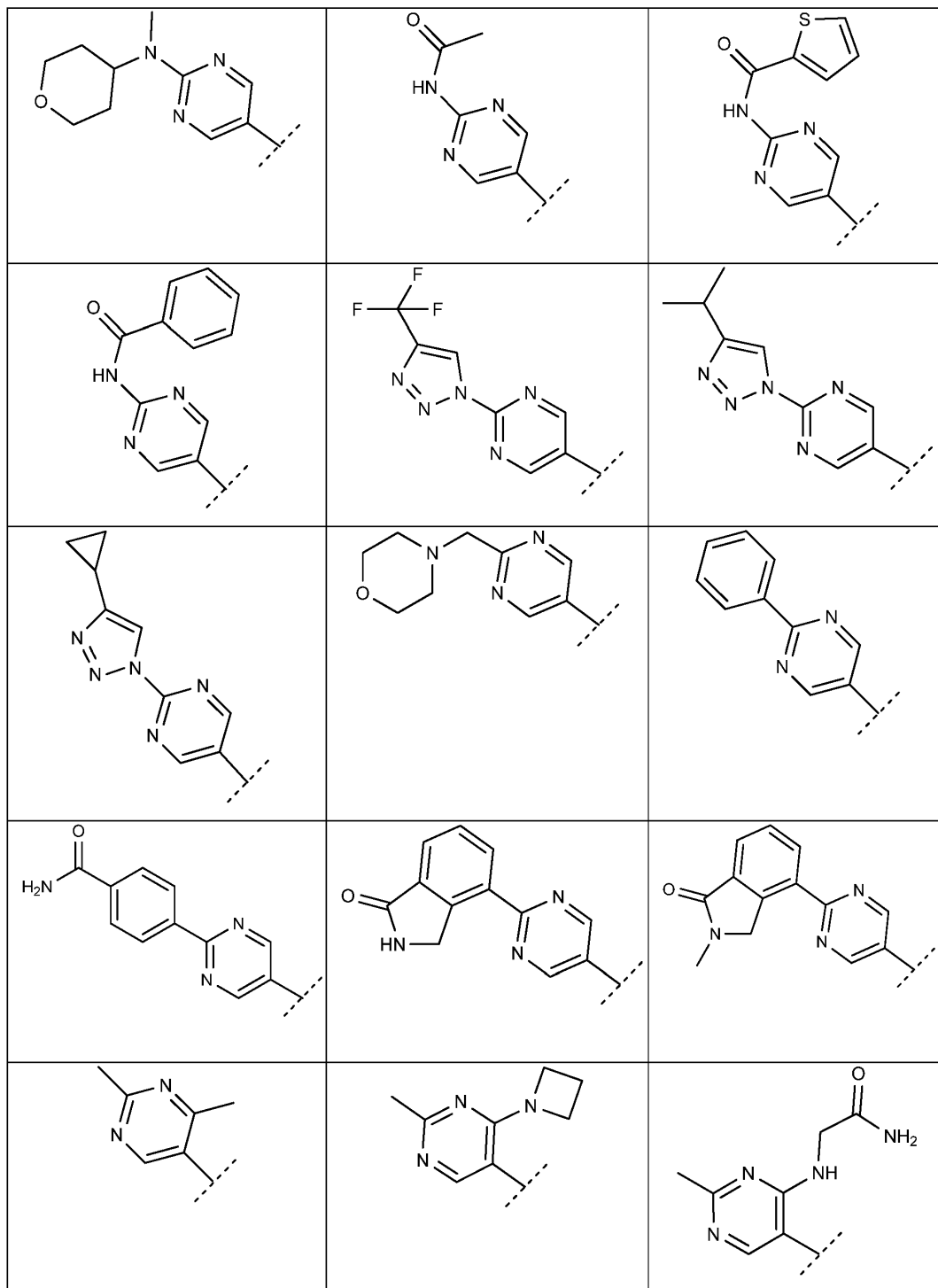


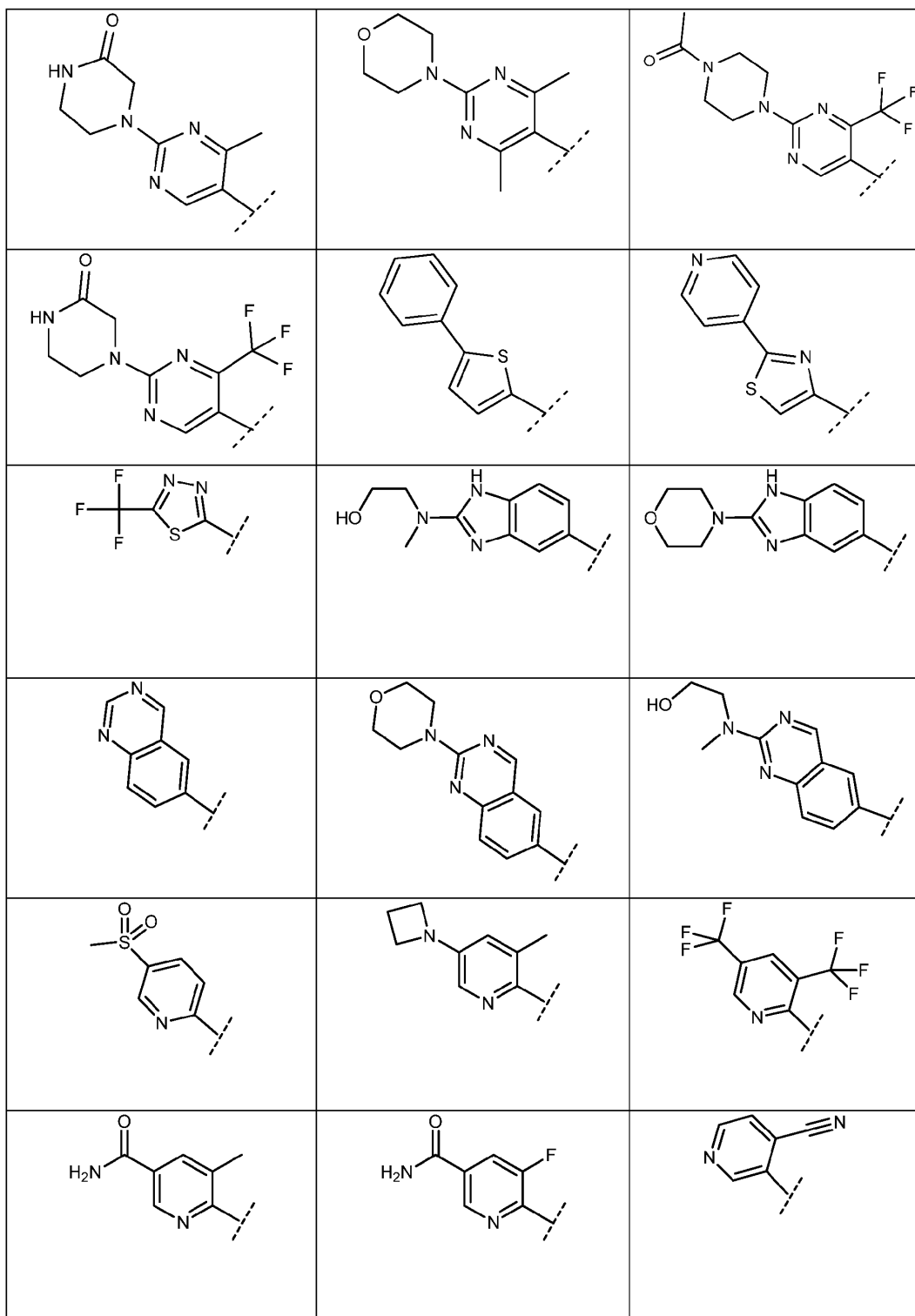


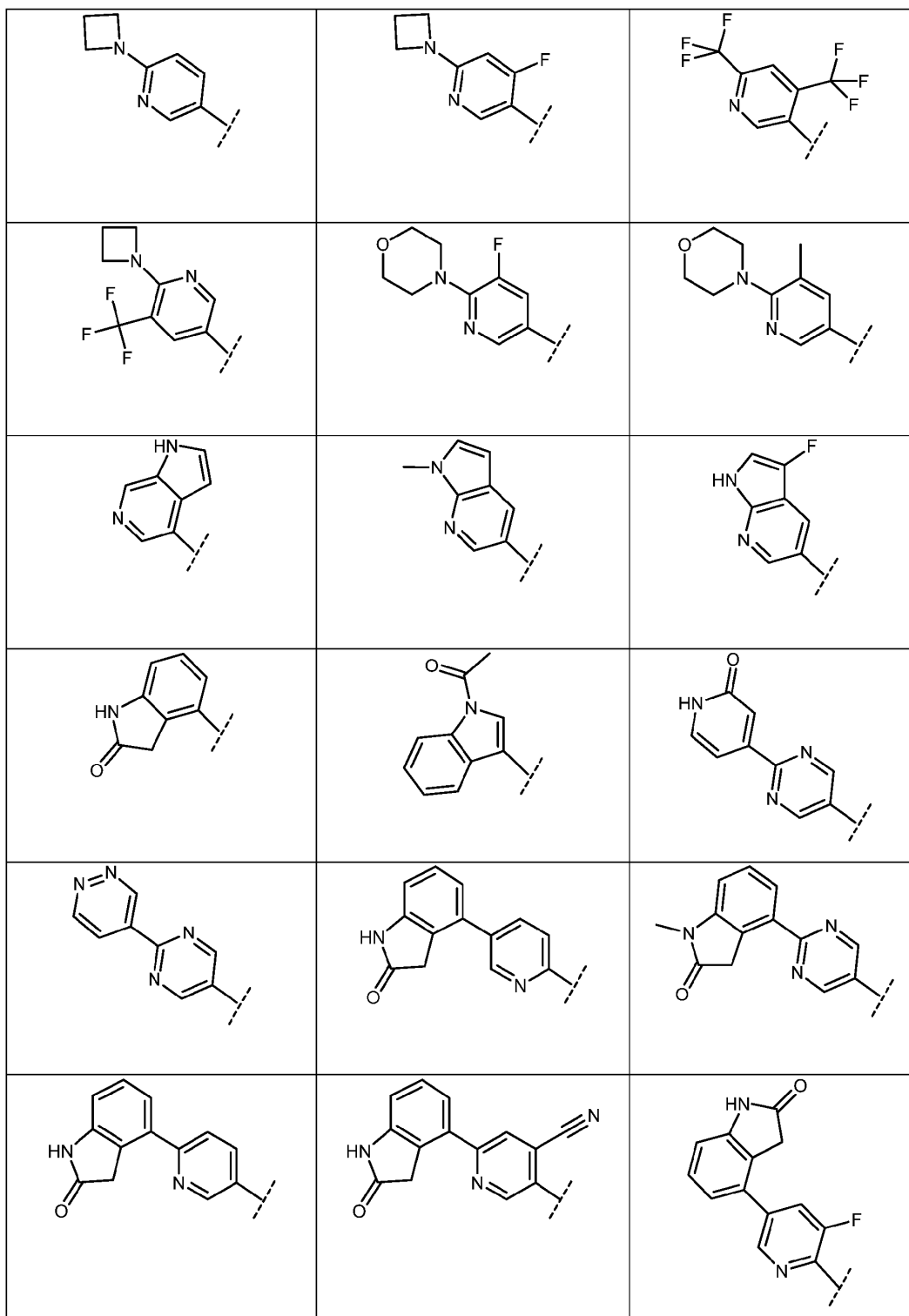


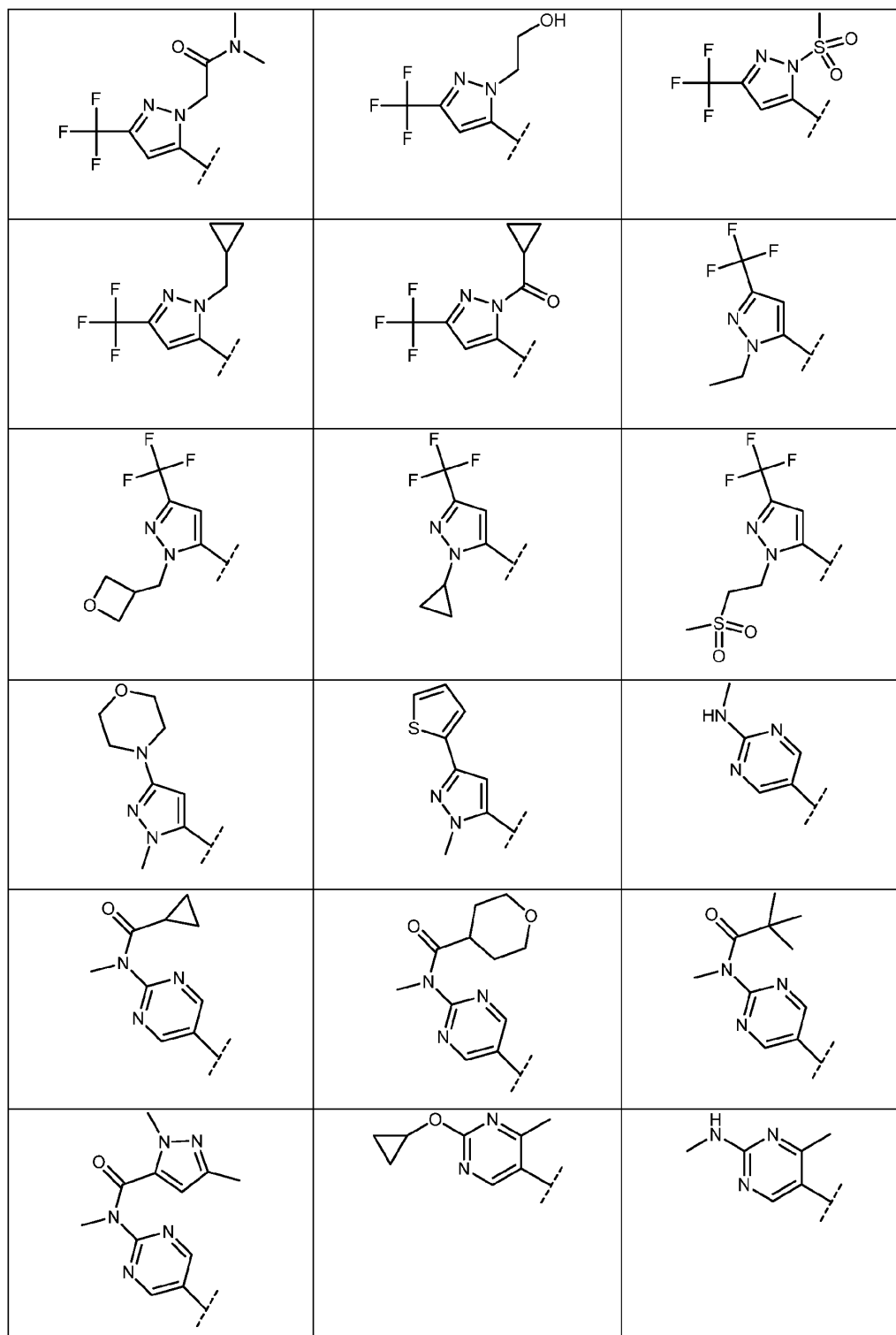


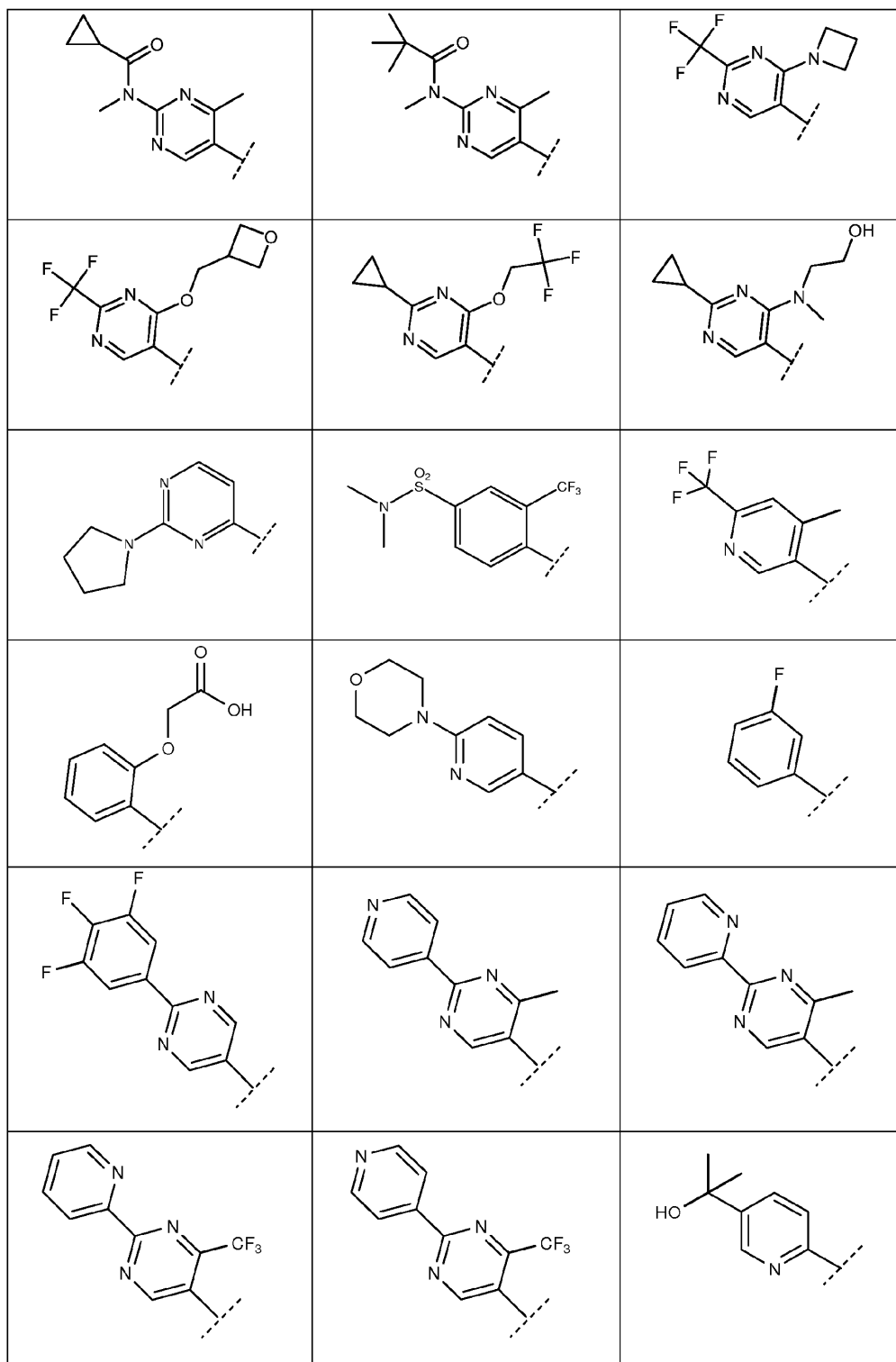


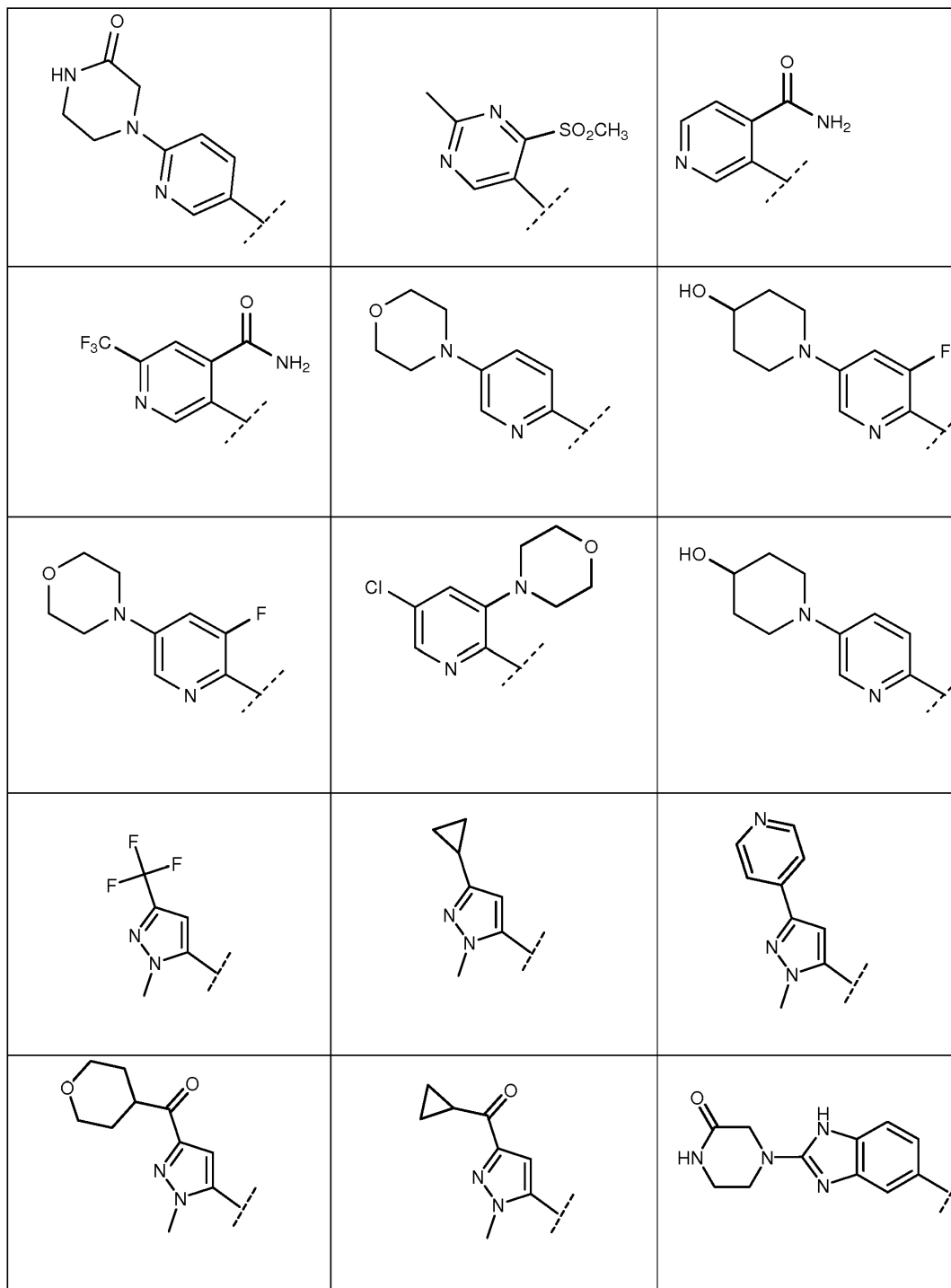


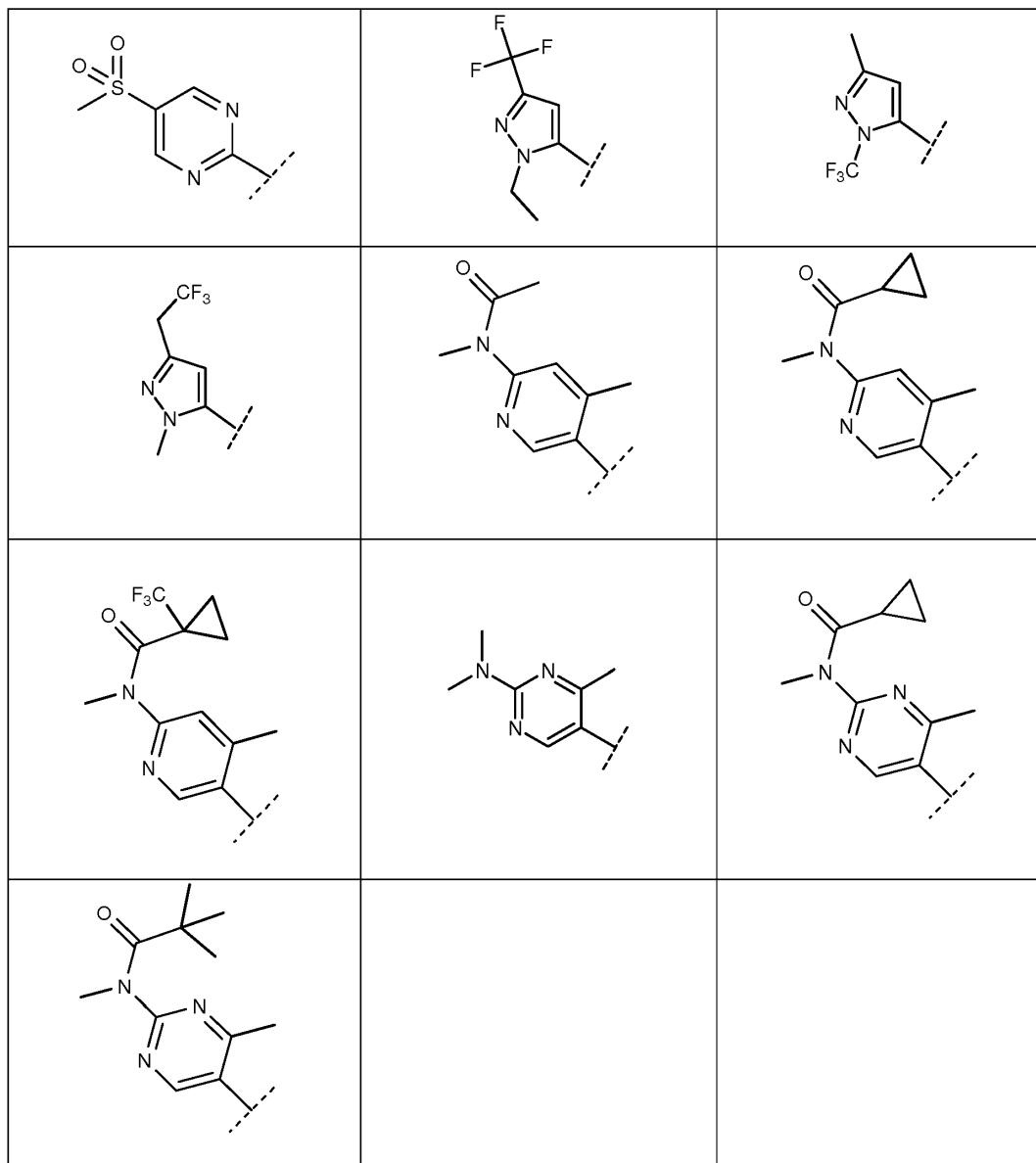












En una realización particularmente preferida de la invención del compuesto según la invención

R¹ significa -H o -CH₃;

5 R² significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; ciclopropilo que se conecta a través de -CH₂- o tetrahidropirano que se conecta a través de -CH₂-;

R³ significa -fenilo, -bencilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; o

10 R⁴ significa

-H;

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-

15 C₄, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂ o -C(=O)NRR' donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan (CH₂)₃₋₅;

cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados

independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆;

heterocicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde

5 dicho heterocicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆;

-fenilo, no sustituido o monosustituido con -OCH₃; donde dicho -fenilo se conecta a través de -alquileo C₁-C₆; o

-piridilo, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -piridilo se conecta a través de alquileo C₁-C₆;

R⁵ significa

-fenilo, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -

10 tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en

15 -F; -Cl; -Br; -I;

-CN; alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄-OH; -CF₃; alquilo C₁-C₄-CF₃; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH-

alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₄-C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂; alquilo C₁-C₄-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄;

-C(=O)-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-

20 C₄)₂; -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂CH₂O)₁₋₃₀-CH₃;

-NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-

C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;

-OH; -O-alquilo C₁-C₄; -OCF₃; -O-alquilo C₁-C₄-CO₂H; -O-alquilo C₁-C₄-C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -O-alquilo C₁-C₄-

CONH₂;

-S-alquilo C₁-C₄; -S(=O)-alquilo C₁-C₄; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; y -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂;

25 - cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)-C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃;

- heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho

30 heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃;

- arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta

opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃; o

35 - heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃; y

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰ significan -H.

40 En una realización particularmente preferida de la invención del compuesto según la invención

R¹ significa -H o -CH₃; y/o

R² significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; preferentemente, R² significa -CH₃ o -CH₂CH₃; más preferentemente, R¹ y R² significan -CH₃; y/o

45 R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; preferentemente, R³ significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con -F; más preferentemente R³ significa fenilo, no sustituido; y/o

50 R⁴ significa

-H; alquilo

-C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄; o

- cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados

55 independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆; preferentemente, R⁴ significa cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde

dicho cicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de -CH₂- o -CH₂CH₂-; más preferentemente, R⁴ significa -

60 ciclobutilo, no sustituido o monosustituido con -OH, donde dicho -ciclobutilo se conecta a través de -CH₂-; y/o

R⁵ significa -fenilo, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, o imidazo[1,2-a]pirazina, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; alquilo C₁-C₄; -CF₃; cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente ciclopropilo, saturado, no sustituido; -
5 heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -pirrolidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o - dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo C₁-C₄; -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -fenilo, no sustituido; -O-alquilo C₁-C₄; -S-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-cicloalquilo de 3-
10 12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; preferentemente -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; -C(=O)-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferentemente -C(=O)-morfolinilo, saturado, no sustituido; -S(=O)-alquilo C₁-C₄; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; y -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂; y/o
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰ significan -H.

15

Preferentemente, el compuesto según la invención se selecciona de entre el grupo que consiste en

SC_3001	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3002	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirazina-2-carbonitrilo
SC_3003	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3004	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3005	amida del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico
SC_3006	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-metilsulfonyl-pirimidina-4-carbonitrilo
SC_3007	cis-5-[1-(2-metoxi-etil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3008	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonyl-benzonitrilo
SC_3009	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
SC_3010	cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
SC_3011	amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico
SC_3012	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3013	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3014	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
SC_3015	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3016	amida del ácido cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico
SC_3017	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metil-benzamida
SC_3018	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3019	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-

	carbonitrilo
SC_3020	cis-5-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3021	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
SC_3022	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3023	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3024	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3025	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3026	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo
SC_3027	cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3028	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida
SC_3029	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida
SC_3030	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonyl-benzonitrilo
SC_3031	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonyl-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3032	amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico
SC_3033	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3034	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3035	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3036	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3037	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida
SC_3038	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3039	cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxi-butil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3040	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3041	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3042	amida del ácido cis-N-(ciclobutil-metil)-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico
SC_3043	cis-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-

	carbonitrilo
SC_3044	cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3045	cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3046	cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3047	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3048	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3049	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3050	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida
SC_3051	cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo
SC_3052	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetilacetamida
SC_3053	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3054	cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
SC_3055	cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3056	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo
SC_3057	cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acetamida
SC_3058	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3059	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3060	cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-idroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3061	cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-idroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3063	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo
SC_3064	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida
SC_3065	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3066	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3067	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo
SC_3068	cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-idroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida

SC_3069	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo
SC_3070	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carboxílico
SC_3071	cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3072	cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3073	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3074	éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico
SC_3075	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3076	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3077	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3078	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo
SC_3079	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3080	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3081	éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico
SC_3082	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3083	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3084	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3085	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3086	cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3087	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metilsulfonil-benzonitrilo
SC_3088	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo
SC_3089	amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico
SC_3090	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3091	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3092	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3093	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo
SC_3094	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3096	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3097	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-

	diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3098	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3099	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3100	clorhidrato de cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3101	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3102	diclorhidrato de cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3103	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3104	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3105	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3106	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona-2-ona
SC_3107	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3108	cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico
SC_3109	cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
SC_3110	cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3111	cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3112	cis-2-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3113	cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3114	cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3115	cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
SC_3116	cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3117	cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
SC_3118	cis-4-metoxi-5-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3119	cis-2-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3120	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3121	cis-3-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3122	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3123	cis-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3124	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3125	trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3126	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3127	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
SC_3128	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
SC_3129	cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
SC_3130	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3131	cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida
SC_3132	cis-8-[(ciclopropil-metil)-metil-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3133	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3134	trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3135	cis-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo
SC_3136	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3137	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3138	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3139	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-pirimidina-2-carboxílico
SC_3140	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carboxílico
SC_3141	cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3142	cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
SC_3143	cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3144	trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
SC_3145	cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3146	éster metílico del ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético
SC_3147	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3148	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3149	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3150	cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3151	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico
SC_3152	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo
SC_3153	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3154	cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3155	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzonitrilo

SC_3156	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzonitrilo
SC_3157	cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3158	cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3159	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3160	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3161	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3162	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3163	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzamida
SC_3164	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzamida
SC_3165	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3166	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3167	cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3168	trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3169	ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético
SC_3170	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3171	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3172	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3173	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3174	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3175	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico
SC_3176	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3177	cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3178	cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3179	cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3180	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3181	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3182	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3183	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3184	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3185	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3186	cis-8-dimetilamino-3-o-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3187	cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3188	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3189	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3190	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3191	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3192	éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico
SC_3193	éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico
SC_3194	éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico
SC_3195	cis-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3196	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3197	cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3198	éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carboxílico
SC_3199	cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3200	cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3201	cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3202	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3203	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo
SC_3204	cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3205	cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3206	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3207	cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3208	cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3209	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3210	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3211	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3212	cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3213	ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético
SC_3214	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3215	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3216	trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3217	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3218	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3219	cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3220	cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3221	cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3222	cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3223	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico

SC_3224	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1H-indazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3225	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3226	cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3227	cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3228	cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3229	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3230	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3231	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3232	cis-3-[(2,1,3]benzoxadiazol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3233	cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acetamida
SC_3234	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3235	éster metílico del ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético
SC_3236	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3237	cis-3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3238	cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
SC_3239	cis-3-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3240	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropanocarboxílico
SC_3241	cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida
SC_3242	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3243	cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3244	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3245	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3246	cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
SC_3247	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3248	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3249	cis-2-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
SC_3250	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3251	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo
SC_3252	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3253	cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3254	cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3255	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-

	diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3256	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3257	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3258	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo
SC_3259	cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3260	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3261	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3262	cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3263	cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3264	cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3265	cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3266	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3267	cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
SC_3268	cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3269	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3270	cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3271	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3272	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
SC_3273	cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3274	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
SC_3275	cis-8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3276	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3277	cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3278	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3279	amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico
SC_3280	cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3281	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamida
SC_3282	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il] amino]-acetamida
SC_3283	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3284	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3285	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico
SC_3286	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida
SC_3287	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3288	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3289	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3290	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3291	cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3292	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
SC_3293	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
SC_3294	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3295	cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3296	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3297	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3298	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3299	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3300	cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3301	cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3302	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3303	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3304	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
SC_3305	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
SC_3306	cis-3-[2-(azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3307	cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3308	cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3309	cis-8-metilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3310	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3311	cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3312	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo
SC_3313	cis-3-[2-(4-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3314	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3315	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carboxílico
SC_3316	cis-3-[4-(azetidín-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3317	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
SC_3318	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3319	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3320	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3321	cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3322	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3323	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida
SC_3324	cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
SC_3325	cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
SC_3326	cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3327	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3328	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-3-carboxílico
SC_3329	cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3330	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3331	cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3332	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3333	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3334	cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3335	cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3336	cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3337	cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida
SC_3338	cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3339	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il] amino]-acetamida
SC_3340	cis-2-[3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridin-4-il]-acetamida
SC_3341	cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonil-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3342	cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3343	cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3344	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético
SC_3345	cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3346	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3347	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3348	cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3349	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo
SC_3350	cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3351	cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3352	cis-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-benzooxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3353	cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3354	cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
SC_3355	cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3356	cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3357	cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3358	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo
SC_3359	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo
SC_3360	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3361	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico
SC_3362	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-piridina-3-carboxílico
SC_3363	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3364	cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo
SC_3365	cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3366	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3367	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3368	cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3369	cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3370	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3371	cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3372	cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-

	diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3373	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciclopropanocarboxílico
SC_3374	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico
SC_3375	cis-3-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3376	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3377	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3378	cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3379	cis-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3380	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3381	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo
SC_3382	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico
SC_3383	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamida
SC_3384	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3385	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3386	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3387	cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3388	cis-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3389	cis-3-[6-(azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3390	cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo
SC_3391	cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3392	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3393	cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3394	cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3395	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3396	cis-8-dimetilamino-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3397	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3398	cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3399	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3400	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

SC_3401	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3402	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3403	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3404	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3405	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3406	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3407	cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3408	cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3409	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3410	cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3411	cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3412	cis-3-(1-(ciclopropancarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3413	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3414	cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3415	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3416	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3417	cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
SC_3418	cis-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
SC_3419	cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3420	cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3421	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3422	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3423	cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3424	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3425	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1 H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3426	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3427	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-

	diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3428	cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3429	cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1 H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3430	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3431	cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluorometil)-1 H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3432	cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1 H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3433	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3434	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3435	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3436	cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3437	cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilciclopropancarboxamida
SC_3438	cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamida
SC_3439	cis-3-(4-(azetidin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3440	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3441	cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
SC_3442	cis-3-(2-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

- Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₆" y cualquier otro residuo de alquilo puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado. El alquilo lineal saturado incluye metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Ejemplos de alquilo saturado ramificado incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, sec-butilo y terc-butilo. Ejemplos de alquilo lineal insaturado incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, alilo y propargilo.
- 10 Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₆" y cualquier otro residuo de alquilo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Ejemplos de alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -C(CH₃)₂C(=O)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂C(=O)NH₂, y -CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂.
- 15 Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, "alquilenos C₁-C₆", "alquilenos C₁-C₄" y cualquier otro residuo de alquilenos puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Ejemplos de alquilenos saturados incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH(CH₃)-, C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, y -C(CH₃)₂CH₂CH₂-. Ejemplos de alquilenos insaturados incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -C≡C-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH-, y -CH=CH-C≡C-.
- 20

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, "alquilenos C₁-C₆", "alquilenos C₁-C₄" y cualquier

otro residuo de alquileo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Ejemplos de alquileo C₁-C₆ sustituido incluyen, pero no se limitan a, -CHF-, -CF₂-, -CHOH- y -C(=O)-.

Según la invención, las fracciones pueden estar conectadas a través de alquileo C₁-C₆, es decir, las fracciones pueden no estar unidas directamente a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I), pero pueden conectarse a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I) o su periferia a través de un enlazador alquileo C₁-C₆.

Según la invención, "fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros" significa una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica no aromática que comprende entre 3 y 12 átomos de carbono en el anillo pero ningún heteroátomo en el anillo. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros saturado preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, hidrindano y decalina. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros insaturado preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno. La fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, que se une al compuesto según la invención, en su periferia puede condensarse opcionalmente con una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono o polisustituido; y/o con una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos en el anillo de las fracciones condensadas no se incluyen en los 3 a 12 átomos en el anillo de la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros condensadas con fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros condensadas con fracciones de arilo de 6-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros condensadas con fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros.

Según la invención, la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros puede conectarse opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, es decir, la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar directamente unida al compuesto según la fórmula general (I) pero puede estar conectada al mismo a través de un enlazador alquileo C₁-C₆. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclobutilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂-ciclobutilo, -CH₂CH₂-ciclopentilo y -CH₂CH₂-ciclohexilo.

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituida, mono- o polisustituida. Ejemplos de fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros sustituido incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-1-hidroxi-ciclobutilo.

Según la invención, "fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros" significa una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica no aromática que comprende de 3 a 12 átomos en el anillo, donde cada ciclo comprende independientemente entre sí 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, mientras que el azufre puede estar oxidado (S(=O)) o (S(=O))₂, mientras que los átomos en el anillo restantes son átomos de carbono, y mientras que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir heteroátomos comunes. Ejemplos de fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros saturado preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, triazolidina, tetrazolidina, oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, triirano, trietano, tetrahidrotiofeno, diazepano, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, morfolina, tiomorfolina. Ejemplos de fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros insaturado preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, oxazolina, pirazolina, imidazolina, isoxazolina, tiazolina, isotiazolina y dihidropirano. La fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, que se une al compuesto según la invención, en su periferia puede condensarse opcionalmente con una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos en el anillo de las fracciones condensadas no se incluyen en los 3 a 12 átomos en el anillo de las fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Ejemplos de fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensadas con fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[b][1,4]-oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensada con una fracción de arilo de 6-14 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-

tetrahidroquinolina, que se conecta a través de la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensada con una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, que se conecta a través de la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros.

5

Según la invención, la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede conectarse opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , es decir, la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar directamente unida al compuesto según la fórmula general (I) pero puede conectarse al mismo a través de un enlazador alquileo C_1-C_6 . Dicho enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono en el anillo o a un átomo de hetero en el anillo de la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2$ -oxetano, $-CH_2$ -pirrolidina, $-CH_2$ -piperidina, $-CH_2$ -morfolina, $-CH_2CH_2$ -oxetano, $-CH_2CH_2$ -pirrolidina, $-CH_2CH_2$ -piperidina y $-CH_2CH_2$ -morfolina.

10

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, la fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituida, mono- o polisustituida. Los ejemplos de fracciones de heterocicloalquilo de 3-12 miembros sustituido incluyen, pero no se limitan a, 2-carboxamido-N-pirrolidinilo, 3,4-dihidroxi-N-pirrolidinilo, 3-hidroxi-N-pirimidinilo, 3,4-dihidroxi-N-pirimidinilo, 3-oxo-N-piperazinilo, dióxido de tetrahidro-2H-tiopiranilo y dióxido de tiomorfolinilo.

15

Según la invención, "fracción de arilo de 6-14 miembros" significa una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica aromática que comprende de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, pero ningún heteroátomo en el anillo. Ejemplos de fracciones de arilo de 6-14 miembros preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno. La fracción de arilo de 6-14 miembros, que se une al compuesto según la invención, en su periferia puede condensarse opcionalmente con una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos en el anillo de las fracciones condensadas no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono en el anillo de las fracciones de heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Ejemplos de fracciones de arilo de 6-14 miembros condensadas con fracciones de cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de arilo de 6-14 miembros. Un ejemplo de una fracción de arilo de 6-14 miembros condensada con una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que se conecta a través de la fracción de arilo de 6-14 miembros. Ejemplos de fracciones de arilo de 6-14 miembros condensadas con fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de arilo de 6-14 miembros.

35

Según la invención, la fracción de arilo de 6-14 miembros puede conectarse opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , es decir, la fracción de arilo de 6-14 miembros puede no estar directamente unida al compuesto según la fórmula general (I) pero puede conectarse al mismo a través de un enlazador alquileo C_1-C_6 . Dicho enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono en el anillo o a un átomo de hetero en el anillo de la fracción de arilo de 6-14 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$ y $-CH=CH-C_6H_5$.

40

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, la fracción de arilo de 6-14 miembros puede estar no sustituida, mono- o polisustituida. Ejemplos de fracciones de arilo de 6-14 miembros sustituido incluyen, pero no se limitan a, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo y 3-metoxifenilo.

45

Según la invención, "fracción de heteroarilo de 5-14 miembros" significa una fracción monocíclica, bicíclica o tricíclica aromática que comprende de 6 a 14 átomos en el anillo, donde cada ciclo comprende independientemente entre sí 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, mientras que los átomos en el anillo restantes son átomos de carbono, y mientras que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir heteroátomos comunes. Ejemplos de fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros preferidas según la invención incluyen, pero no se limitan a, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolicina, 9*H*-quinolicina, 1,8-naftiridina, purina, imidazo[1,2-*a*]pirazina y pteridina. La fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, que se une al compuesto según la invención, en su periferia puede condensarse opcionalmente con una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos en el anillo de las fracciones condensadas no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono en el anillo de las fracciones de heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Ejemplos de fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros condensadas con fracciones de

50

55

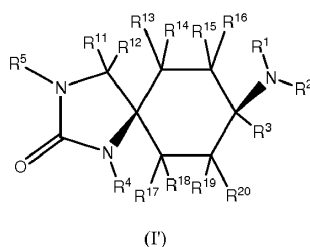
60

cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 5,6,7,8-tetrahydroquinazolina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros. Un ejemplo de una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros condensada con una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, que se conecta a través de la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros. Ejemplos de fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros condensadas con fracciones de arilo de 6-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso se conectan a través de la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros.

Según la invención, la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros puede conectarse opcionalmente a través de alquileo C_1-C_6 , es decir, la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros puede no estar directamente unida al compuesto según la fórmula general (I) pero puede conectarse al mismo a través de un enlazador alquileo C_1-C_6 . Dicho enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono en el anillo o a un átomo de hetero en el anillo de la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2$ -oxazol, $-CH_2$ -isoxazol, $-CH_2$ -imidazol, $-CH_2$ -piridina, $-CH_2$ -pirimidina, $-CH_2$ -piridazina, $-CH_2CH_2$ -oxazol, $-CH_2CH_2$ -isoxazol, $-CH_2CH_2$ -imidazol, $-CH_2CH_2$ -piridina, $-CH_2CH_2$ -pirimidina y $-CH_2CH_2$ -piridazina.

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, la fracción de heteroarilo de 5-14 miembros puede estar no sustituida, mono- o polisustituida. Ejemplos de fracciones de heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-4-piridinilo, 2-metoxi-5-piridinilo, 3-metoxi-4-piridinilo, 3-metoxi-6-piridinilo, 4-metoxi-2-piridinilo, 2-metilsulfonyl-5-piridinilo, 3-metilsulfonyl-6-piridinilo, 3-metoxi-6-piridazinilo, 2-nitrilo-5-pirimidinilo, 4-hidroxi-2-pirimidinilo, 4-metoxi-pirimidinilo y 2-metoxi-6-pirazinilo.

Preferentemente, el compuesto según la invención tiene una estructura según la fórmula general (I')

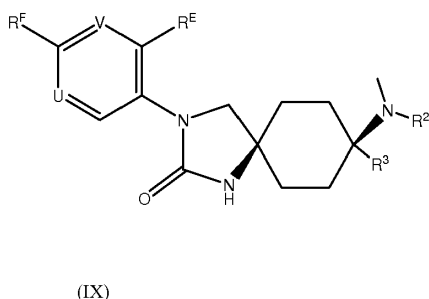


25

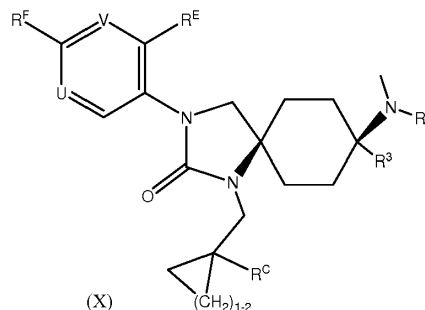
donde R^1 a R^5 , R^{11} a R^{20} son como se definen anteriormente, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En una realización preferida de la invención, el exceso del isómero designado como cis es al menos 50 %, más preferentemente al menos 75 %, aún más preferentemente al menos 90 %, lo más preferentemente al menos 95 % y en particular al menos 99 %.

En realizaciones preferidas de la invención, el compuesto según la invención tiene una estructura según la fórmula general (IX) o (X)



(IX)



(X)

donde

40

R^2 significa -H o -CH₃;

R³ significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

R^C significa -H o -OH;

- 5 R^E significa -H, -CH₃, -F, -CF₃, -ciclopropilo, -aziridinilo, -OH; -O-alquilo C₁-C₄; -OCF₃; -O-alquilo C₁-C₄-CO₂H; -O-alquilo C₁-C₄-C(=O)O-alquilo C₁-C₄; o -O-alquilo C₁-C₄-CONH₂;

R^F significa

- 10 -CF₃, -ciclopropilo, -S(=O)₂CH₃,

-NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;

- 15 arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o

heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido;

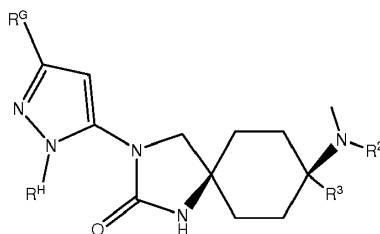
U significa =CH- o =N-; y

20

V significa =CH- o =N-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En una realización preferida de la invención, el compuesto según la invención tiene una estructura según la fórmula general (XI)



(XI)

- 30 donde

R² significa -H o -CH₃;

R³ significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

35

R^H significa

-CN; alquilo C₁-C₄; -CF₃; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; alquilo C₁-C₄-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; -C(=O)-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂CH₂O)₁₋₃₀-CH₃;

40

cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-; o

45

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

R^G significa

-CF₃, -S(=O)₂CH₃;

5

-NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;

10

- cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-; o

15

- heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos según la invención están en forma de bases libres.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos según la invención están en forma de sales fisiológicamente aceptables.

25 Para los fines de la descripción, se entiende que una "sal" es cualquier forma del compuesto donde asume una forma iónica o está cargada y está acoplada con un contraión (un catión o anión) o está en solución. También debe entenderse que el término significa complejos del compuesto con otras moléculas e iones, en particular complejos que están asociados mediante interacciones iónicas. Las sales preferidas son fisiológicamente aceptables, en particular sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente
30 aceptable.

Las sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos son sales del compuesto particular en cuestión con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ácidos particulares incluyen, pero no se limitan a, sales
35 de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético.

La invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto según la invención, donde al menos un átomo de los compuestos se reemplaza con un isótopo del átomo respectivo que es diferente del isótopo que se produce predominantemente de manera natural, así como cualquier mezcla de isómeros isotópicos de dicho compuesto.
40 Isótopos preferidos son ²H (deuterio), ³H (tritio) ¹³C y ¹⁴C.

Ciertos compuestos según la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores opioides (mu, delta, kappa, NOP/ORL-1) ya sea central o periféricamente, o ambos. La respuesta farmacodinámica puede atribuirse al compuesto ya sea estimulando (agonizando) o inhibiendo (antagonizando) uno
45 o más receptores. Ciertos compuestos según la invención pueden antagonizar un receptor opioide, mientras que también agonizan uno o más de otros receptores. Los compuestos según la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas completos o agonistas parciales.

Como se usa en esta invención, los compuestos que se unen a receptores e imitan los efectos reguladores de ligandos endógenos se definen como "agonistas". Los compuestos que se unen a un receptor pero no producen ningún efecto regulador, sino que bloquean la unión de los ligandos al receptor, se definen como "antagonistas".

En ciertas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas en los receptores de opioide mu (MOP) y/u opioide kappa (KOP) y/u opioide delta (DOP) y/u opioide nociceptina (NOP/ORL-1).

55

Los compuestos según la invención se unen potentemente a los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

Los compuestos según la invención pueden ser moduladores en los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP, y por lo tanto los compuestos según la invención pueden usarse/administrarse para tratar, mejorar o prevenir el dolor.

60

En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de uno o más receptores opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de uno o más receptores opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.

- 10 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen tanto (i) actividad agonista en el receptor NOP como (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen tanto (i) actividad agonista en el receptor NOP como (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen tanto (i) actividad antagonista en el receptor NOP como (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

- 20 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen tanto (i) actividad antagonista en el receptor NOP como (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

- 25 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP;

- 30 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor KOP;

- 35 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP, así como tampoco tienen actividad significativa en el receptor KOP ni actividad significativa en el receptor DOP.

- 40 En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP así como en el receptor MOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

- 45 - tienen actividad agonista en el receptor NOP así como actividad agonista en el receptor MOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP;

- 50 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- pueden considerarse como agonistas pan opioides, es decir, tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista

- 55 en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP;

- 60 - tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero no tienen

actividad significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP ni tampoco tienen actividad significativa en el receptor DOP.

5

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

10

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor MOP;

15

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

20

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco tienen actividad significativa en el receptor DOP.

25

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada tanto en el receptor NOP como en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

30

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

35

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP; o

40

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco tienen actividad significativa en el receptor KOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

45

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no actividad significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no actividad significativa en el receptor NOP;

50

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no actividad significativa en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor NOP;

55

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP, así como

60

tampoco tienen actividad significativa en el receptor NOP ni actividad significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista en el receptor MOP, actividad agonista en el receptor KOP y actividad antagonista en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

10

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP, así como actividad agonista en el receptor NOP;

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, así como actividad antagonista en el receptor NOP; o

15

- tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP, no tienen actividad significativa en el receptor NOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

20

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

25

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor DOP;

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor KOP;

30

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor DOP; o

35

- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP, así como tampoco tienen actividad significativa en el receptor KOP ni actividad significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

40

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP;

45

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor DOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor KOP;

50

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor DOP; o

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP, así como tampoco actividad significativa en el receptor KOP ni actividad significativa en el receptor DOP.

55

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferentemente con respecto a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos

60

según la invención

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

- 5 - tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP;

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor KOP; o

10

- tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero no tienen actividad significativa en el receptor MOP ni tampoco actividad significativa en el receptor KOP.

- 15 Para el propósito de la memoria descriptiva, "sin actividad significativa" significa que la actividad (agonista/antagonista) del compuesto dado en este receptor es menor en un factor de 1000 o más en comparación con su actividad (agonista/antagonista) en uno o más de los otros receptores opioides.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención como medicamentos.

- 20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento del dolor que comprende la administración de una cantidad de un compuesto para aliviar el dolor según la invención a un sujeto en necesidad del mismo, preferentemente a un humano. El dolor es preferentemente agudo o crónico. El dolor es preferentemente nociceptivo o neuropático.

25

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias. Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de uno cualquiera de los trastornos, enfermedades o afecciones mencionados anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención a un sujeto en necesidad del mismo, preferentemente a un humano.

30

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable y al menos un compuesto según la invención.

35

Preferentemente, la composición según la invención es sólida, líquida o pastosa; y/o contiene el compuesto según la invención en una cantidad de 0,001 a 99 % en peso, preferentemente de 1,0 a 70 % en peso, basado en el peso total de la composición.

- 40 La composición farmacéutica según la invención puede contener opcionalmente aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente principios activos adicionales.

- 45 Ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables adecuados, aditivos y/o sustancias auxiliares son materiales de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. Estas sustancias son conocidas por el experto en la materia (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf).

- 50 La composición farmacéutica según la invención contiene el compuesto según la invención en una cantidad preferentemente de 0,001 a 99 % en peso, más preferentemente de 0,1 a 90 % en peso, aún más preferentemente de 0,5 a 80 % en peso, lo más preferentemente de 1,0 a 70 % en peso y en particular de 2,5 a 60 %, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención es preferentemente para administración sistémica, tópica o local, preferentemente para administración oral.

55

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica según la invención.

- 60 En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación farmacéutica según la invención se produce para administración dos veces al día, para administración una vez al día o para administración con menos frecuencia que

una vez al día. La administración es preferentemente sistémica, en particular oral.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede administrarse, por ejemplo, como una forma de dosificación líquida en forma de soluciones de inyección, gotas o jugos, o como una forma de dosificación semisólida en forma de gránulos, comprimidos, microgránulos, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en pulverización o aerosoles. La elección de sustancias auxiliares, etc., y las cantidades de las mismas que se utilizarán dependen de si la forma de administración será por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, para la piel, la mucosa o dentro de los ojos.

Las formas de dosificación farmacéutica en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes son adecuadas para administración oral, y las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y también pulverizaciones son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalatoria. Los compuestos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración a través de la piel, son preparaciones de administración percutánea adecuadas.

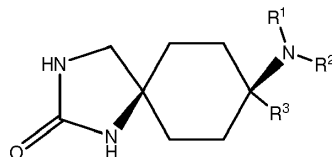
La cantidad de los compuestos según la invención que se administrará al paciente varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Usualmente, se administran de 0,00005 mg/kg a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, de al menos un compuesto según la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención. Los procedimientos adecuados para la síntesis de los compuestos según la invención son conocidos en principio por el experto en la materia.

Las rutas de síntesis preferidas se describen a continuación:

Los compuestos según la invención pueden obtenerse a través de diferentes rutas de síntesis. Dependiendo de la ruta de síntesis, se preparan diferentes intermedios y posteriormente se hacen reaccionar.

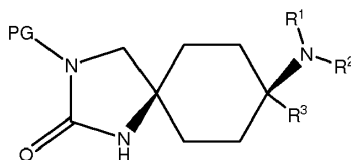
En una realización preferida de la invención, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un intermedio según la fórmula general (IIIa):



(IIIa)

donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida de la invención, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un intermedio según la fórmula general (IIIb):

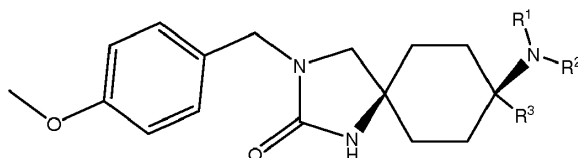


(IIIb)

donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente y PG es un grupo protector.

Preferentemente, el grupo protector es -p-metoxibencilo. Por lo tanto, en otra realización preferida de la invención, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de un intermedio según la fórmula general (IIIc):

5



(IIIc)

donde R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente.

- 10 Como ya se indicó, en la fórmula general (IIIc), la fracción de -p-metoxibencilo representa un grupo protector que puede escindirse en el transcurso de la ruta de síntesis.

En otra realización preferida de la invención, la síntesis de los compuestos según la invención se realiza a través de una ruta de síntesis que comprende la preparación de

15

- un intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIb); o

- un intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIc); o

20

- un intermedio según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc); o

- un intermedio según la fórmula general (IIIa), según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc).

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención, pero no han de considerarse como limitantes de su alcance.

25

Ejemplos

"TA" significa temperatura ambiente (23 ± 7 °C), "M" son indicaciones de concentración en mol/l, "ac." significa acuoso, "sat." significa saturado, "sol." significa solución, "conc." significa concentrado.

30

Otras abreviaturas:

salmuera solución acuosa saturada de cloruro de sodio

CC cromatografía en columna

35

cHex ciclohexano

dba dibencilidenacetona

DCM diclorometano

DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DMF N,N-dimetilformamida

40

Et etilo

éter éter dietílico

AE acetato de etilo

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

45

h hora(s)

H₂O agua

HATU O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato

LDA diisopropilamida de litio

Me metilo

50

m/z relación masa a carga

MeOH metanol

	MeCN	acetonitrilo
	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	NBS	N-bromosuccinimida
5	NIS	N-yodosuccinimida
	NEt ₃	triethylamina
	PE	éter de petróleo (60-80 °C)
	MR	mezcla de reacción
	TA	temperatura ambiente
10	TFA	ácido trifluoroacético
	T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido
	tBME	éter metil terc-butílico
	THF	tetrahidrofurano
	v/v	volumen a volumen
15	p/p	peso a peso
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Los rendimientos de los compuestos preparados no fueron optimizados. Todas las temperaturas están sin corregir.

- 20 Todos los materiales de partida, que no se describen explícitamente, estaban disponibles comercialmente (los detalles de proveedores como, por ejemplo, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc., se puede encontrar en la base de datos Symyx® de productos químicos disponibles de MDL, San Ramón, EE.UU. o en la base de datos SciFinder® de la ACS, Washington DC, EE.UU., respectivamente, por ejemplo) o la síntesis de los mismos ya se ha descrito con precisión en la bibliografía especializada (las pautas experimentales se pueden encontrar en la base de datos Reaxys® de Elsevier, Ámsterdam, NL o la base de datos SciFinder® de la ACS, Washington DC, EE.UU., por ejemplo) o se pueden preparar utilizando los procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

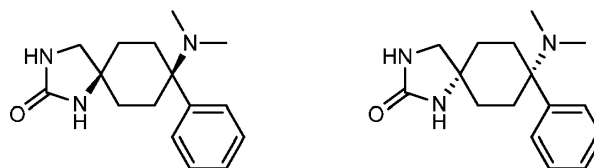
Las relaciones de mezcla de disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v.

- 30 Todos los productos intermedios y compuestos ejemplares se caracterizaron analíticamente por espectrometría de masas (MS, m/z para [M+H]⁺). Además, se llevó a cabo espectroscopia ¹H-RMN y ¹³C para todos los compuestos ejemplares y productos intermedios seleccionados.

35 Observación en lo que respecta a estereoquímica

CIS se refiere a la configuración relativa de los compuestos descritos en esta invención, en la que ambos átomos de nitrógeno se dibujan en la misma cara del anillo de ciclohexano como se describe en la siguiente estructura ejemplar. Son posibles dos representaciones:

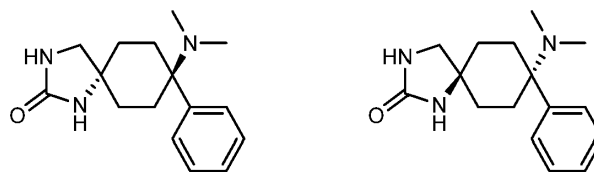
40



Configuración CIS

- TRANS se refiere a compuestos, en los que ambos átomos de nitrógeno están en caras opuestas del anillo de ciclohexano como se describe en la siguiente estructura ejemplar. Son posibles dos representaciones:

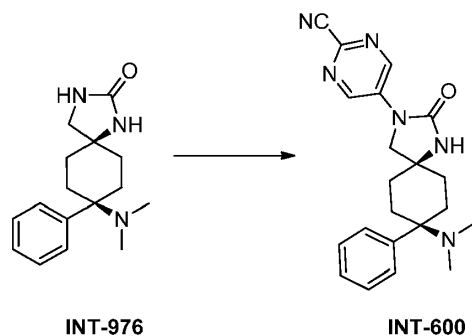
45



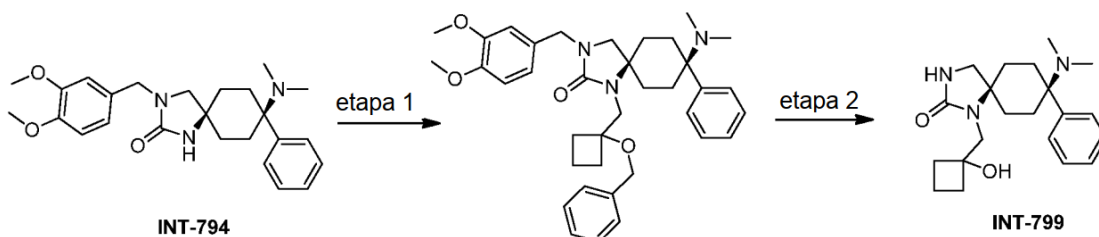
Configuración TRANS

Síntesis de intermedios

- 5 **Síntesis de INT-600:** 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo



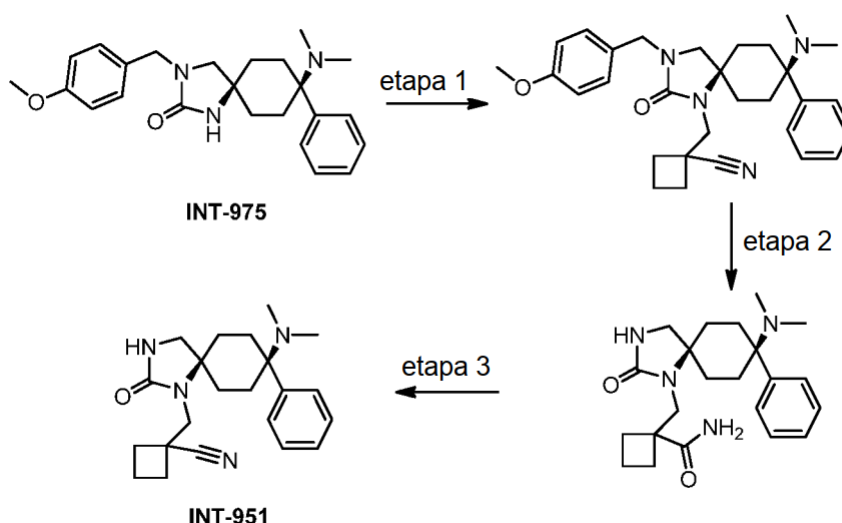
- 10 Se añadió Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,66 mmol) a la solución de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (0,5 g, 1,83 mmol), Xanthphos (0,158 g, 0,274 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,083 g, 0,091 mmol) y 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (0,52 g, 2,74 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 90 °C, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (20 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (**INT-600**) (0,4 g) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de INT-799: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**Etapa 1: CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**

- 25 Se añadió NaOH (1,42 g, 35,5 mmol) a una solución de CIS-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-794**) (3 g, 7,09 mmol) en DMSO (90 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Se añadió ((1-(bromometil)ciclobutoxi)metil)benceno (5,4 g, 21,3 mmol) y la agitación se continuó durante 2 días a 80 °C. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; EtOAc al 65-70 % en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 2,5 g (59 %) de CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,8).

Etapla 2: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió TFA (12 ml) a CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (2,5 g, 4,18 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 5 % en DCM como eluyente) para proporcionar 500 mg (33 %) de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; R_f: 0,5). [M+H]⁺ 358,2

Síntesis de INT-951: CIS-1-[(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo**Etapla 1: 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarbonitrilo**

Se añadió NaH (50 % en aceite mineral) (2,44 g, 50,89 mmol) a una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (5 g, 12,72 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C en porciones a lo largo de 10 min. Se añadió 1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo (4,4 g, 25,44 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 h, a continuación, se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5 g (crudo) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutano-carbonitrilo en forma de un líquido marrón gomoso. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

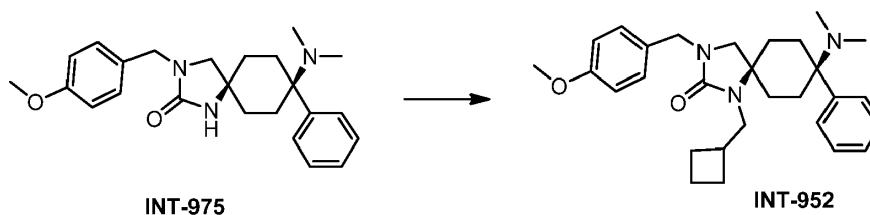
Etapla 2: 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarboxamida

Se añadió TFA (100 ml) a 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarbonitrilo (5 g, 10,28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción en la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,5 g (crudo) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarboxamida. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: 1-((cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarbonitrilo

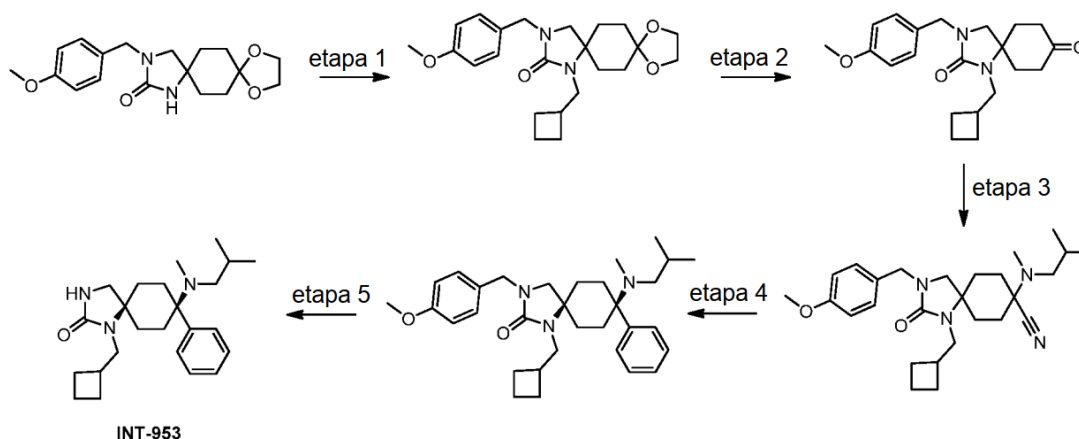
Se añadió cloruro de tionilo (35 ml) a 1-((cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutancarboxamida (3,5 g, 9,11 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. Al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1,3 g (34 % después de tres etapas) de CIS-1-[(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo (INT-951). [M+H]⁺ 367,2.

Síntesis de INT-952: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



A una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona (INT-975) (10 g, 25 mmol) en THF (500 ml) se añadió KOtBu (7,1 g, 63 mmol) a 50 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, se añadió bromuro de ciclobutilmetilo (11,3 g, 76 mmol) en una porción, y la agitación se continuó a reflujo durante 12 h. Se añadió nuevamente KOtBu (7,1 g) y bromuro de ciclobutilmetilo (11,3 g). La mezcla de reacción se dejó agitar otras 2 h a reflujo, a continuación, se enfrió a TA, se diluyó con agua (150 ml) y las capas se particionaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación, se concentraron *in vacuo*. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH (19/1 v/v). El filtrado se concentró *in vacuo* y el sólido resultante se recrystalizó a partir de etanol caliente para producir 7,8 g de CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-952). [M+H]⁺ 461,3.

Síntesis de INT-953: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(metil-(2-metil-propil)-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-9,12-dioxa-1,3-diaza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona

A una solución agitada de 3-(4-metoxi-bencil)-9,12-dioxa-1,3-diaza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (4 g, 12,04 mmol) en DMF anhidro (60 ml) se añadió NaH (1,38 g, dispersión al 60 % en aceite, 36,14 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió bromometilciclobutano (3 ml, 26,5 mmol) gota a gota y la agitación se continuó durante 50 h. El análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, EtOAc - éter de petróleo (2:8)) para dar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-9,12-

dioxa-1,3-diaza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (2,4 g, 50 %, sólido blanco). Sistema TLC: EtOAc - éter de petróleo (6:4); R_f = 0,48.

Etapas 2: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,8-diona

- 5 A una solución agitada de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-9,12-dioxa-1,3-diaza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (1 g, 2,5 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió HCl ac. al 10 % (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre
- 10 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, EtOAc - éter de petróleo (1:3)→(3:7)) para dar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,8-diona (650 mg, 73 %, aceite viscoso incoloro). Sistema TLC: EtOAc - éter de petróleo (6:4); R_f = 0,40.

15 Etapa 3: 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

- A una solución agitada de N-isobutil-N-metilamina (1,34 ml, 11,23 mmol) y MeOH/H₂O (8 ml, 1:1, v/v) se añadió HCl ac. 4 N (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C (baño de hielo). Se añadió una solución
- 20 de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,8-diona (1 g, 2,80 mmol) en MeOH (7 ml) y KCN (548 mg, 8,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 20 h. El análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g,
- 25 aceite amarillo viscoso). Sistema TLC: EtOAc - éter de petróleo (1:1); R_f = 0,45. El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

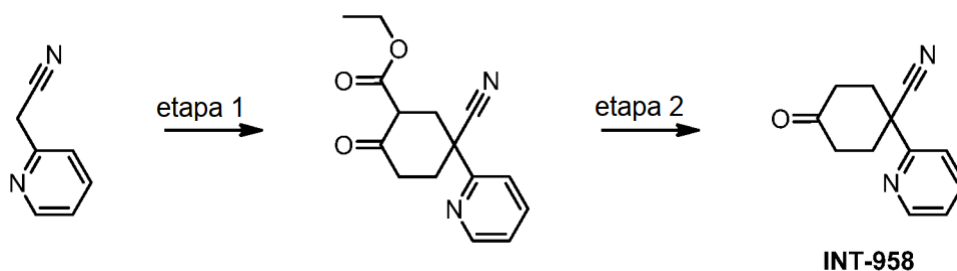
Etapas 4: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- 30 Un matraz de fondo redondo que contenía 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g, 2,81 mmol) se enfrió en un baño de hielo (~0°C) y se añadió una solución de bromuro de fenilmagnesio (26 ml, ~2 M en THF) lentamente a 0 °C-5 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación, se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (25 ml) y se extrajo con
- 35 EtOAc (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso amarillo pálido. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, eluyente: EtOAc - éter de petróleo (15:85)→(2:4)) para dar CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (135 mg, 10 %, sólido blanco). Sistema TLC: EtOAc - éter de petróleo (1:1); R_f = 0,6.

40 Etapas 5: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(metil-(2-metil-propil)-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- Un matraz de fondo redondo que contenía CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (130 mg, 0,25 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se añadió una mezcla de
- 45 TFA/CH₂Cl₂ (2,6 ml, 1:1, v/v) lentamente a 0 °C-5 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 20 h, a continuación, se inactivó con NH₃ metanólico (10 ml, ~10 % en MeOH) y se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso amarillo pálido. Este residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, eluyente: MeOH - CHCl₃ (1:99)→(2:98)) para dar CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(metil-(2-metil-propil)-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-953**) (65 mg, 66 %, sólido blanco). Sistema TLC: MeOH - CHCl₃
- 50 (5:95); R_f = 0,25; [M+H]⁺ 384,3

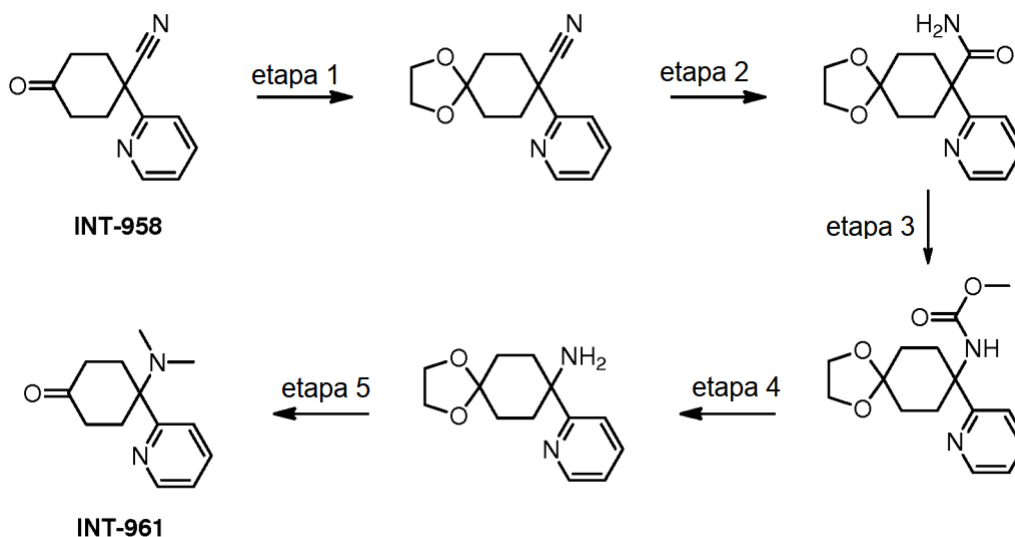
Síntesis de INT-958: 4-oxo-1-piridin-2-il-ciclohexano-1-carbonitrilo

**Etapas 1: Etil 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexancarboxilato**

5 Se añadió KOTBu (57,0 g, 508,4 mmol) a la solución de 2-(piridin-2-il)acetonitrilo (50,0 g, 423,7 mmol) y acrilato de etilo (89,0 g, 889,8 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 68,0 g (60 %; crudo) de etil 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexancarboxilato en forma de un líquido marrón (sistema TLC: acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo; R_f: 0,65).

Etapas 2: 4-oxo-1-piridin-2-il-ciclohexano-1-carbonitrilo

15 Se añadió una solución de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexancarboxilato de etilo (68,0 g, 250,0 mmol) a una mezcla de HCl ac. conc. y ácido acético glacial (170 ml/510 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Todos los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 44,0 g (88 %) de 4-oxo-1-piridin-2-il-ciclohexano-1-carbonitrilo **INT-958** en forma de un sólido marrón (sistema TLC: acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo; R_f: 0,45). [M+H]⁺ 201,1

Síntesis de INT-961: 4-dimetilamino-4-piridin-2-il-ciclohexano-1-ona**25 Etapas 1: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo**

Una solución de 4-oxo-1-piridin-2-il-ciclohexano-1-carbonitrilo (INT-958) (44,0 g, 220,0 mmol), etilenglicol (27,0 g, 440,0 mmol) y PTSA (4,2 g, 22,0 mmol) en tolueno (450 ml) se calentó a 120 °C durante 16 h usando el aparato Dean Stark. Todos los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 45,0 g (85 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo como un sólido marrón claro (sistema TLC: acetato de etilo al 50 % en éter de

petróleo; Rf: 0,55).

Etapa 2: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida

- 5 Se añadió carbonato de potasio (50,0 g, 368,84 mmol) y 30 % de H₂O₂ ac. (210,0 ml, 1844,2 mmol) a la solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (45,0 g, 184,42 mmol) en DMSO (450 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 l) y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó a presión reducida para obtener 32,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida en forma de un sólido blanco. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, R_f: 0,35).

Etapa 3: metil 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilcarbamato

- 15 Una mezcla de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (25,0 g, 95,41 mmol), hipoclorito de sodio (5 % en peso de solución ac., 700 ml, 477,09 mmol) y KF·Al₂O₃ (125,0 g) en metanol (500 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo sólido se lavó con metanol. El filtrado orgánico combinado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 18,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo en forma de un sólido marrón claro. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM, R_f: 0,52.)

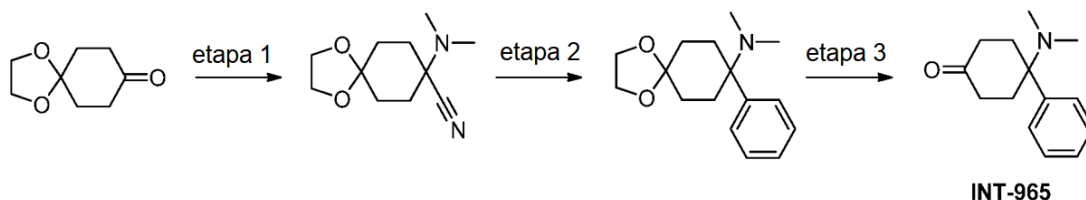
Etapa 4: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina

- 25 Una suspensión de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo (18,0 g, 61,64 mmol) en 10 % en peso de NaOH ac. (200 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, el residuo sólido se lavó con agua y el filtrado combinado se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,5 g (88 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina en forma de un semisólido marrón claro. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM, R_f: 0,22.)

Etapa 5: 4-dimetilamino-4-piridin-2-il-ciclohexan-1-ona

- 35 Se añadió cianoborohidruro de sodio (13,7 g, 0,213 mol) en porciones a una solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (12,5 g, 53,418 mmol) y 35 % en peso de formaldehído ac. (45 ml, 0,534 mol) en acetonitrilo (130 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g (72 %) de 4-dimetilamino-4-piridin-2-il-ciclohexan-1-ona (INT-961) en forma de un sólido marrón claro. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM, R_f: 0,32.). [M+H]⁺ 219,1

Síntesis de INT-965: 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexan-1-ona



45 Etapa 1: 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro 4.5]decano-8-carbonitrilo

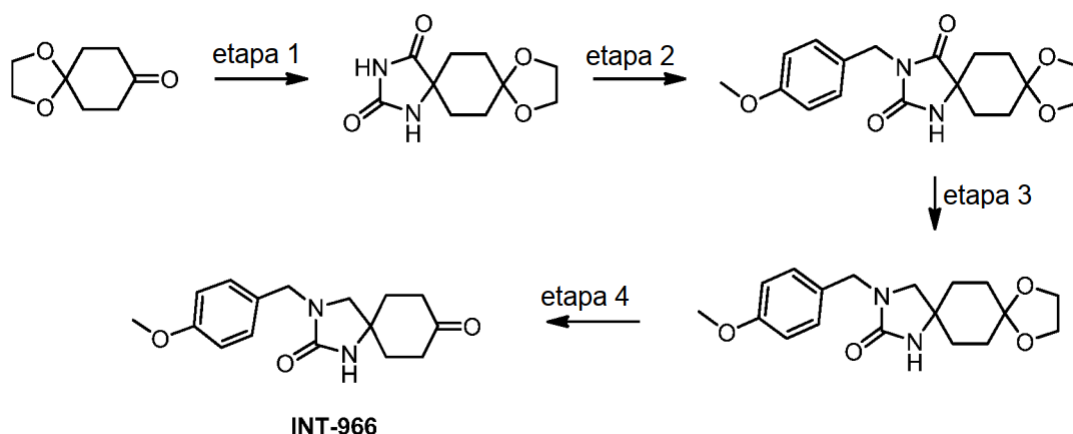
- 50 Se añadió clorhidrato de dimetilamina (52 g, 0,645 mol) a la solución de 1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-ona (35 g, 0,224 mmol) en MeOH (35 ml) a TA bajo atmósfera de argón. La solución se agitó durante 10 min y se añadió 40 % en peso de dimetilamina ac. (280 ml, 2,5 mol) y KCN (32 g, 0,492 mol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante 48 a TA, a continuación, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 44 g de 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro-[4.5]-decano-8-carbonitrilo (93 %) en forma de un sólido blanco.

Etapas 2: N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (35 g, 0,167 mol) en THF (350 ml) a la solución de bromuro de fenilmagnesio 3 M en éter dietílico (556 ml, 1,67 mol) gota a gota a -10 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h entre -10 °C y 0 °C y a continuación, a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (1 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 60 g de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro-[4.5]-decan-8-amina en forma de un líquido.

Etapas 3: 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona

Una solución de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (32 g, 0,123 mol) en HCl ac. 6 N (320 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación, a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 150 ml). La capa acuosa se basificó a pH 10 con NaOH sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó *in vacuo* para proporcionar 7 g de 4-(dimetilamino)-4-fenil-ciclohexan-1-ona (INT-965) (25 % en 2 etapas) en forma de un sólido marrón. [M+H]⁺ 218,1

Síntesis de INT-966: 3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona**Etapas 1: 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecano-1,3-diona**

Se añadió KCN (93,8 g, 1441,6 mmol) y (NH₄)₂CO₃ (271,8 g, 1729,9 mmol) a la solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (150 g, 961 mmol) en MeOH:H₂O (1:1 v/v) (1,92 l) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido precipitado se filtró y se secó *in vacuo* para proporcionar 120 g (55 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecano-1,3-diona. El filtrado se extrajo con DCM (2 x 1,5 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 30 g adicionales (14 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecano-1,3-diona (sistema TLC: metanol al 10 % en DCM; R_f: 0,4).

Etapas 2: 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecano-1,3-diona

Se añadió Cs₂CO₃ (258,7 g, 796,1 mmol) a la solución de **73a** (150 g, 663,4 mmol) en MeCN (1,5 l) bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de bromuro de *p*-metoxibencilo (96 ml, 663,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (1,0 l) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 151 g (65 %) de 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecano-1,3-diona en forma de un sólido

blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,6).

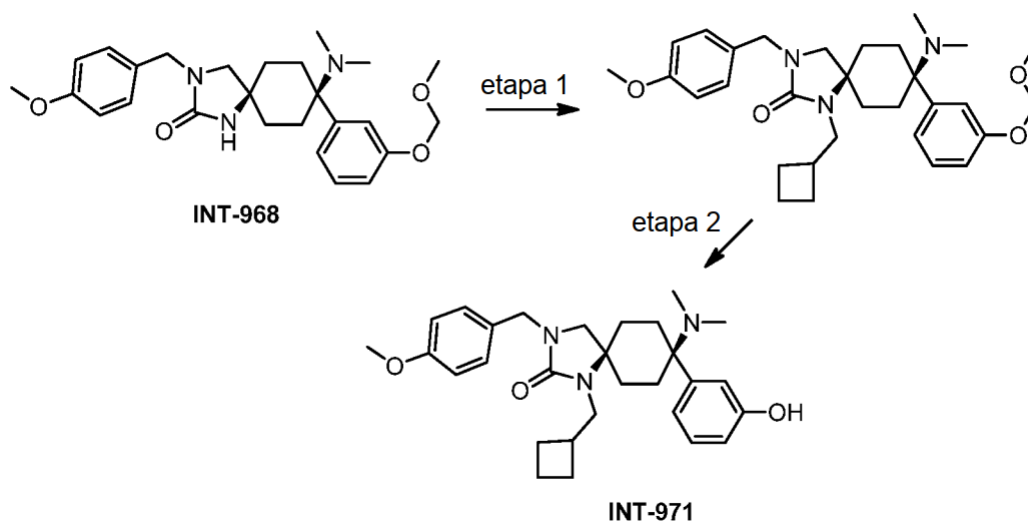
Etapla 3: 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona

- 5 Se añadió AlCl_3 (144,3 g, 1082,6 mmol) a una solución de LiAlH_4 (2 M en THF) (433 ml, 866,10 mmol) en THF (4,5 l) a 0 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-1,3-diona (150, 433,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. (500 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite.
- 10 El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 2,0 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró *in vacuo* para proporcionar 120 g (84 %) de 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, Rf: 0,5).

15 Etapla 4: 3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

- Una solución de 2-[(4-metoxifenil)-metil]-9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona (120 g, 361,03 mmol) en HCl ac. 6 N (2,4 l) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación, a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 2,0 l). La capa acuosa se basificó a pH 10 con NaOH ac. al 50 % y a continuación, se extrajo con DCM (2 x 2,0 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó *in vacuo* para proporcionar 90 g de 3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (**INT-966**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,4) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,11.

25 Síntesis de INT-971: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



30 Etapla 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

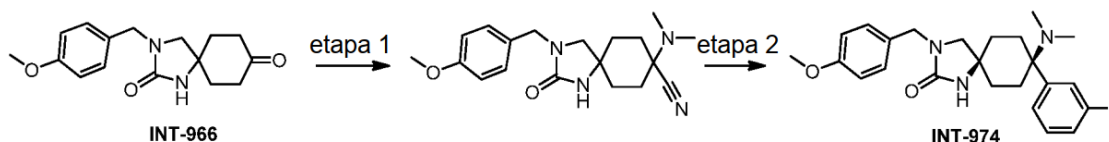
Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapla 1 de INT-951**, CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetiloxi)-fenil]-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-968**) se convirtió en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-(metoximetoxi)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

35 Etapla 2: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- Se añadió TFA (0,2 ml) a la solución de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (300 mg, 0,57 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con

NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por TLC preparativa (MeOH al 3 % en DCM como fase móvil) produjo 50 mg (18 %) de CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-971**) en forma de un sólido blanquecino.
5 (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,20) [M+H]⁺ 478,3

Síntesis de INT-974: CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



10

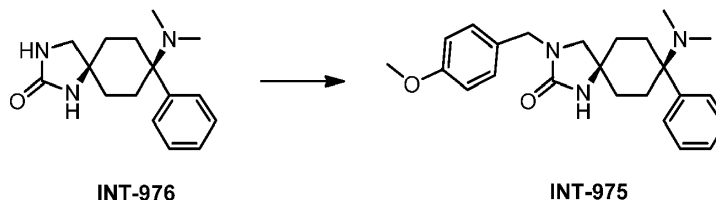
Etapa 1: 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadió hidrocloreto de dimetilamina (76,4 g, 936,4 mmol) a una solución de 3-(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (**INT-966**) (90 g, 312,13 mmol) en MeOH (180 ml) a TA bajo atmósfera de argón. La solución se agitó durante 15 min y se añadió 40 % en peso de dimetilamina ac. (780 ml) y KCN (48,76 g, 749,11 mmol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y la finalización de la reacción se controló por RMN. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 l) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 90 g (85 %) de 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: sistema TCL: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,35, 0,30).
15
20

Etapa 2: CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió gota a gota bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en THF) (220 ml, 219,17 mmol) a una solución de 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15 g, 43,83 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (200 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La reacción se llevó a cabo en 4 lotes (15 g x 2 y 5 g x 2) y los lotes se combinaron para purificación. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) (2 veces) (metanol al 0-20 % en DCM como eluyente) y seguido de lavado con pentano produjo 5,6 g (11 %) de CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-974**) en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM en presencia de amoníaco; Rf: 0,1). [M+H]⁺ 412,2
25
30
35

Síntesis de INT-975: CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

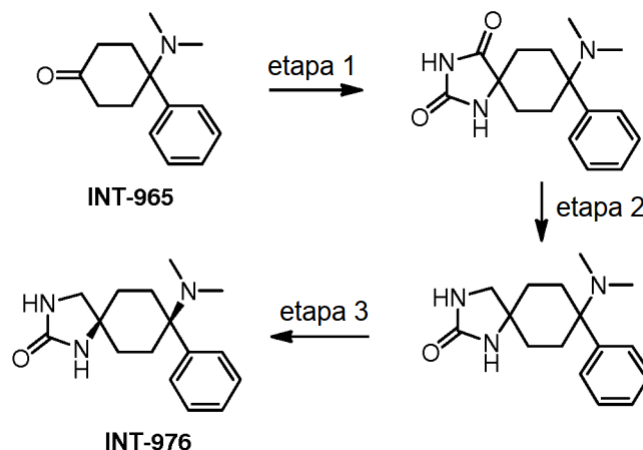


40

Se añadió KOtBu (1M en THF) (29,30 ml, 29,30 mmol) a la solución de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT-976** (8,0 g, 29,30 mmol) en THF (160 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (4,23 ml, 29,30 mmol) y la agitación se continuó a TA durante 4 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (150 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. La reacción se llevó a cabo en 2 lotes (8 g x 2) y los lotes se combinaron para purificación. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-10 % en DCM) y seguido de lavado con pentano produjo 11 g (47 %) de CIS-8-dimetilamino-3-
45

[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) en forma de un sólido blanco. $[M+H]^+$ 394,2

Síntesis de INT-976: CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



5

Etapa 1: 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona

En un tubo sellado se suspendió 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexan-1-ona (**INT-965**) (2 g, 9,22 mmol) en 40 ml de EtOH/H₂O (1:1v/v) a TA bajo atmósfera de argón. Se añadió (NH₄)₂CO₃ (3,62 g, 23,04 mmol) y KCN (0,6 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua helada y se filtró a través de un filtro de vidrio. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (1,8 g, 86 %) en forma de un sólido cristalino blanquecino (TLC: EtOAc al 80 % en hexano; R_f: 0,25).

15

Etapa 2: 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

Se añadió LiAlH₄ (2 M en THF) (70 ml, 139,4 mmol) a la solución de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (10 g, 34,8 mmol) en THF/Et₂O (2:1v/v) (400 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de Na₂SO₄ (100 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo* para proporcionar 5,7 g (59 %) de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4, 5]decan-2-ona como un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, R_f: 0,3).

25

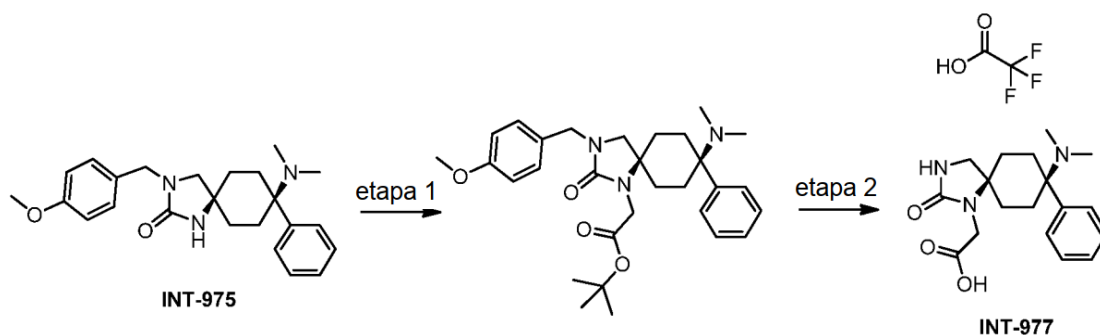
Etapa 3: CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Una mezcla de CIS- y TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (8 g, 29,30 mmol) se purificó mediante SFC quiral preparativa (columna: Chiralcel AS-H, 60 % de CO₂, 40 % (0,5 % de DEA en MeOH)) para obtener 5 g de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) en forma de un sólido blanco. $[M+H]^+$ 274,2.

30

Síntesis de INT-977: ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acético; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético

35



Etapa 1: éster terc-butílico del ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-acético

5

Una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (5,0 g, 12,7 mmol) en THF (18 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con solución de LDA (2 M en THF/heptano/éter, 25,4 ml, 50,8 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a TA durante 30 min. La solución se enfrió a continuación, nuevamente a 0 °C y se añadió bromoacetato de terc-butilo (5,63 ml, 38,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó éster terc-butílico del ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-acético (4,4 g).

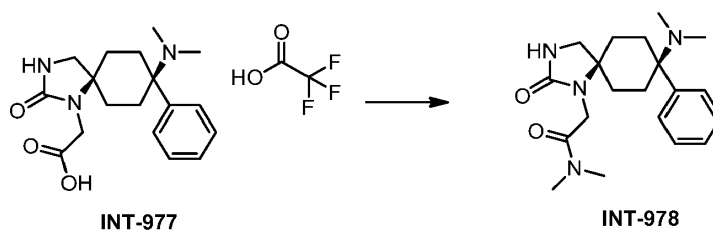
10

Etapa 2: ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acético; sal de ácido trifluoroacético

Se disolvió éster terc-butílico del ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-acético (200 mg, 0,4 mmol) en TFA (5 ml) y se calentó a reflujo durante la noche.

Después de enfriar a TA, todos los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se recogió en THF (1 ml) y se añadió gota a gota a éter dietílico (20 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para dar ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acético; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético (**INT-977**) (119 mg) en forma de un sólido blanco. [M+H]⁺ 332,2

Síntesis de INT-978: CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida

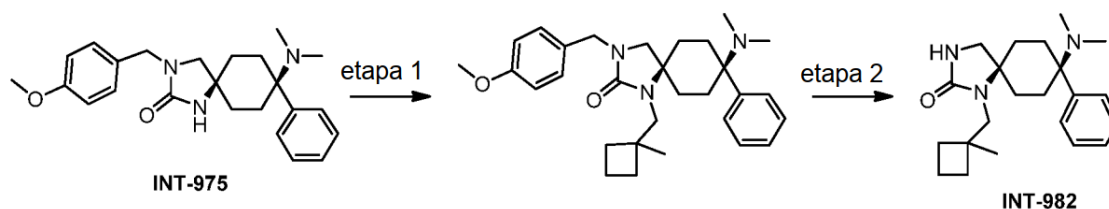


Se disolvió ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acético (**INT-977**); sal de ácido trifluoroacético (119 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,6 mmol), dimetilamina (0,54 ml, 1,1 mmol) y T3P (0,63 ml, 1,1 mmol) de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación, se diluyó con Na₂CO₃ ac. 1 M (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida (**INT-978**) (39 mg) en forma de un sólido blanco. [M+H]⁺ 359,2

30

35

Síntesis de INT-982: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



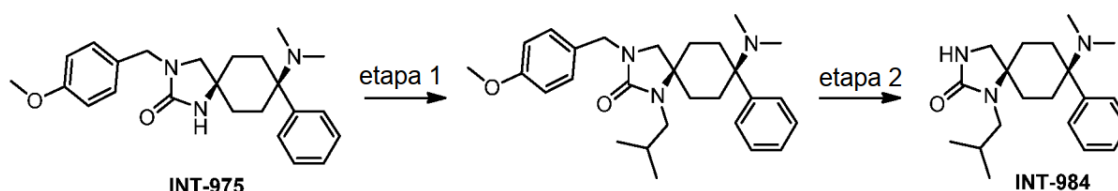
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Una solución de NaOH (2,85 g, 71,2 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (7,00 g, 17,8 mmol) y la agitación se continuó durante 15 min. Se añadió 1-(bromo-metil)-1-metil-ciclobutano (8,7 g, 53,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriarse a TA, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (70 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,5 g) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapa 2: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

A la solución de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,66 g, 14,0 mmol) en DCM (65 ml) se añadió TFA (65 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 ml) y agua (60 ml) y se basificó con NaOH c. 2 M hasta pH 10. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre mgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida. La cristalización del residuo de EtOAc proporcionó CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-982**) (3,41 g) en forma de un sólido blanquecino. [M+H]⁺ 356,3

Síntesis de INT-984: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



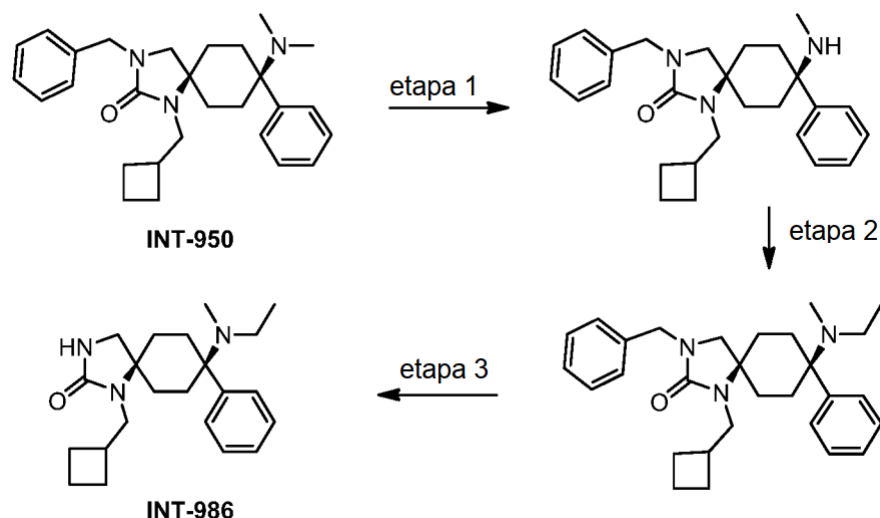
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 1 de INT-951**, CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) se convirtió en CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapa 2: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 2 de INT-982**, CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona se convirtió en CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-984**).

Síntesis de INT-986: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

5 Se añadió N-yodosuccinimida (3,11 g, 13,92 mmol) a la solución de CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[fenil-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-950**) (4 g, 9,28 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y THF (1:1v/v, 80 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. 2 N a pH~10 y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. El residuo se agitó vigorosamente con una mezcla de 10 % en peso de ácido cítrico ac. (5 ml) y DCM (10 ml) a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. 5 N a pH~10 y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo* para dar 3,5 g (crudo) de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en forma de un semisólido (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; R_f: 0,60).

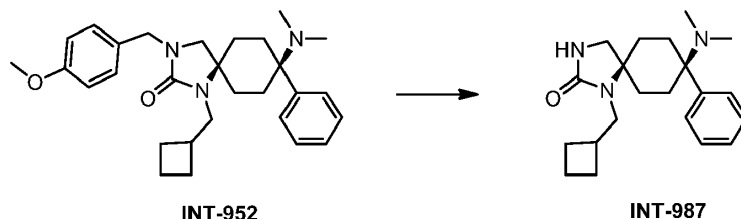
Etapa 2: CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,56 g, 25,17 mmol, 3 equiv.) a la solución de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (3,5 g, 8,39 mmol), acetaldehído (738 mg, 16,78 mmol, 2 equiv.) y ácido acético (0,5 ml) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (malla 230-400) (acetato de etilo al 20-25 % en éter de petróleo) produjo 2,3 g (62 %) de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en forma de un sólido. (Sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo; R_f: 0,65).

Etapa 3: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-986**)**

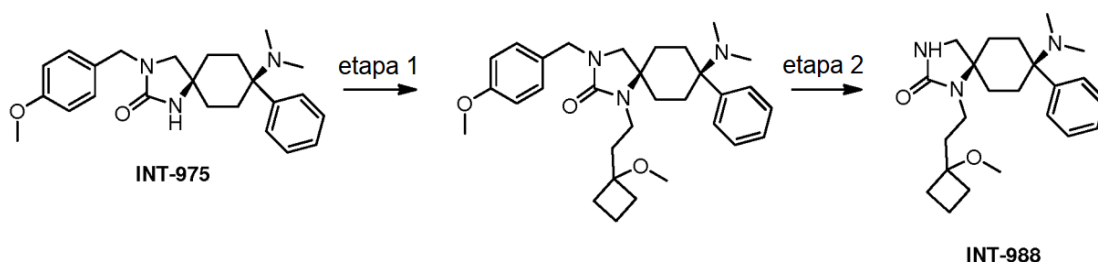
Se añadió sodio metálico (1,18 g, 51,68 mmol, 10 equiv.) a amoníaco líquido (~ 25 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a -78 °C. Se añadió una solución de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (2,3 g, 5,16 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, a continuación, se inactivó con NH₄Cl ac. sat., se calentó a TA y se agitó durante 1 h. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,30 g (72 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-986**) en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, R_f: 0,15). [M+H]⁺ 356,3

Síntesis de INT-987: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 2 de INT-982**, CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-952**) se convirtió en CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-987**).

Síntesis de INT-988: CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



10

Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

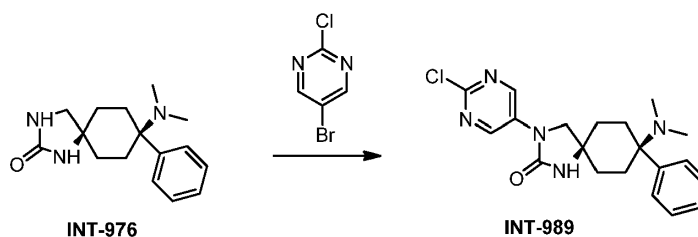
Se suspendió hidróxido de sodio (78,06 mg, 4,0 equiv.) en DMSO (3,5 ml), se agitó durante 10 minutos, se añadió 8-(dimetilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (192,0 mg, 1,0 equiv.), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min seguido de la adición de 2-(1-metoxiciclobutil)etil 4-metilbencensulfonato (416,2 mg, 3,0 equiv.) en DMSO (1,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo (283 mg de aceite amarillo) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/EtOH 98/2 a 96/4) para dar 8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 163 mg (66 %).

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-988)

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 2 de INT-982**, CIS-8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona se convirtió en CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-988**). Masa: m/z 386,3 (M+H)⁺.

30

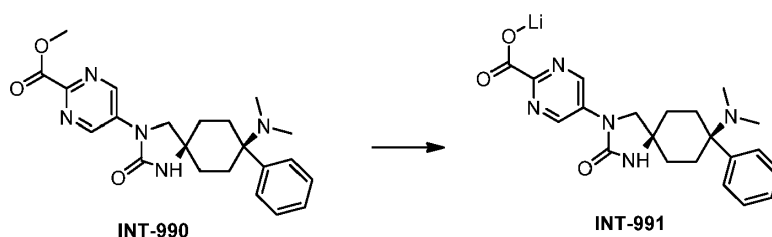
Síntesis de INT-989: CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (1,250 mg, 4,6 mmol), 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,5 equiv., 6,7 mmol, 1,327 mg), Cs₂CO₃ (2 equiv., 9,15 mmol, 2,980 mg),

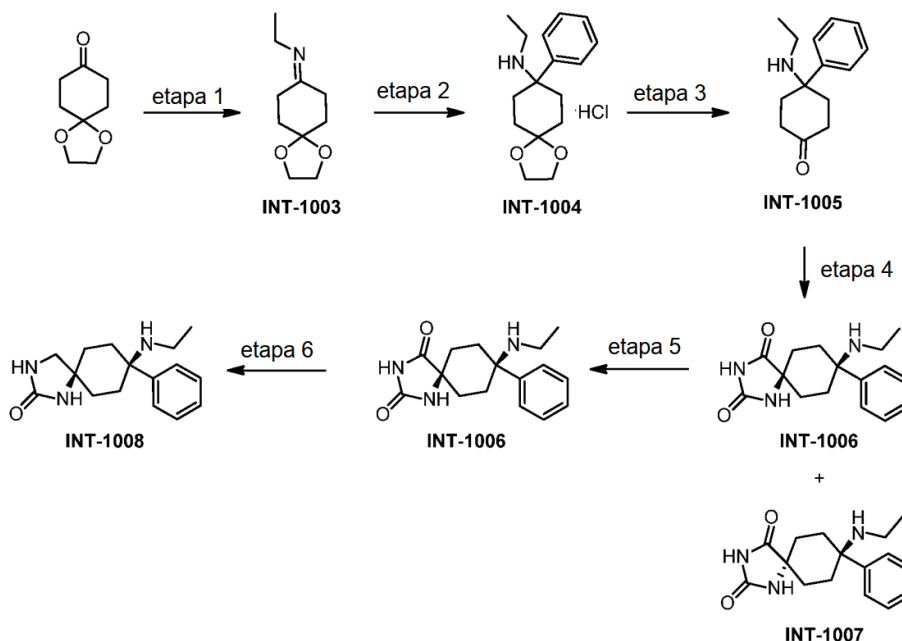
Xantphos (0,15 equiv., 0,69 mmol, 397 mg) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 equiv., 0,23 mmol, 209 mg) en 1,4-dioxano seco (120 equiv., 549 mmol, 47 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90 °C durante la noche. La capa acuosa se enfrió, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 70 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo (2,8 g) se suspendió en 10 ml de DCM y se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM para dar 1213 mg de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) en forma de un sólido blanco. El licor madre se concentró a presión reducida (1428 mg), se suspendió en 3 ml de DCM, se añadieron lentamente 3 ml de pentano y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de pentano y DCM para dar una segunda porción de **INT-989** (215 mg) en forma de un sólido amarillo claro. ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,27 (tt, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,49-2,32 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 386,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis de INT-991: CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de litio



CIS-5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (**INT-990**) (950 mg, 2,32 mmol) se suspendió en una mezcla de MeOH (140 equiv., 325 mmol, 13 ml) y THF (70 equiv., 162 mmol, 13 ml). Se añadió sol. ac. de hidróxido de litio 2 M (1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. Se añadieron otros 1,3 ml de sol. ac. de hidróxido de litio 2 M y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (10 ml) y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró (1,07 g) y se lavó con DCM (3 ml), pentano y se secó a presión reducida. El sólido resultante (960 mg) que contenía **INT-990** y sales de litio residuales se usó directamente en las siguientes etapas. Masa: m/z 394,2 ($\text{M}-\text{Li}$)⁻.

Síntesis de INT-1008: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona



Etapas 1 y 2: clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina (INT-1004)

Una mezcla de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 160,25 mmol, 1,0 eq.) y una solución 2 M de EtNH₂ en THF (200 ml, 2,5 eq. 400,64 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró bajo atmósfera de argón y el residuo se diluyó con éter (60 ml), y se añadió una solución de PhLi recién preparada [preparada mediante la adición de n-BuLi 2,5 M en THF (70,5 ml, 1,1 eq. 176,27 mmol) a una solución de bromobenceno (27,675g, 1,1 eq. 176,275 mmol) en éter (100 ml) a -30 °C y se agitó a TA durante 1 h). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, se inactivó con solución saturada NH₄Cl (100 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 350 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etil metil cetona (100 ml) y se añadió cloruro de trimetilsililo a 0 °C (37,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetona seguido de THF para obtener clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina en forma de un sólido blanquecino. Esta reacción se realizó en 2 lotes de escala de 25 g y el rendimiento se da para 2 lotes combinados. Rendimiento: 18 % (17,1 g, 57,575 mmol). LCMS: m/z 262,2 (M+H)⁺.

Etapas 3: 4-etilamino-4-fenil-ciclohexanona (INT-1005)

A una solución de clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina (10,1 g, 34,0 mmol, 1eq.) en agua (37,5 ml) se añadió HCl ac. conc. (62,5 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH ac. (pH~14) a 0 °C y se extrajo con DCM (2 x 750 ml). La capa orgánica se lavó con agua (400 ml), salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir 4-etilamino-4-fenil-ciclohexanona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Esta reacción se llevó a cabo en otro lote de escala de 15,1 g y el rendimiento se da para 2 lotes combinados. Rendimiento: 92 % (17,0 g, 78,34 mmol).

Etapas 4: mezcla de cis y trans de 8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (INT-1006 e INT-1007)

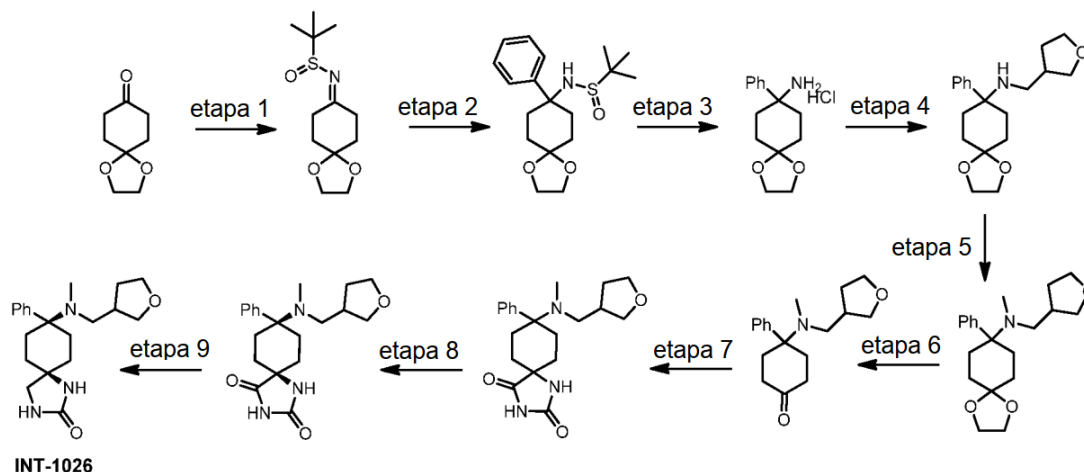
A una solución de 4-etilamino-4-fenil-ciclohexanona (17 g, 78,341 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (250 ml) y agua (200 ml) se añadió (NH₄)₂CO₃ (18,8 g, 195,85 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Se añadió KCN (5,09 g, 78,341 mmol, 1,0 eq.) y la agitación se continuó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (250 ml), EtOH (300 ml), hexano (200 ml) y se secó a presión reducida para producir la mezcla de *cis* y *trans* 8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (13,0 g, 45,29 mmol, 58 %) en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 58 % (13 g, 45,296 mmol). LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 288,2.

Etapas 5: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (INT-1006)

A una solución de mezcla de *cis* y *trans* 8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona (12g) en MeOH-DCM (1:1, 960 ml) se añadió una solución de ácido L-tartárico en MeOH (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y a continuación, se mantuvo en el refrigerador durante 16 h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con MeOH/DCM (1:5, 50 ml) para obtener sal tartrato de 8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (7,5 g) en forma de un sólido blanco. A este sólido se añadió NaHCO₃ ac. sat. (pH~8) y la mezcla resultante se extrajo con MeOH-DCM al 25 % (2 x 800 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM-hexano al 20 % y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona en forma de un sólido blanco. Esta etapa se realizó en 2 lotes (12 g y 2,4 g) y se da el rendimiento para 2 lotes combinados. Rendimiento: 31,2 % (5,0 g, 17,421 mmol). LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 288,0.

Etapas 6: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (INT-1008)

A una suspensión de LiAlH₄ (793 mg, 20,91 mmol, 3,0 eq.) en THF (15 ml) se añadió una suspensión de CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (2,0 g, 6,97 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. (20 ml), se agitó a TA durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de celite. El residuo se lavó con MeOH-DCM al 15 % (500 ml). El filtrado combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo que se trituró con DCM-hexano al 15 % para dar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (INT-1008) (1,6 g, 5,86 mmol, 84 %) en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 84 % (1,6 g, 5,86 mmol). LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 274,2.

Síntesis de INT-1026: CIS-8-(metil((tetrahidrofurano-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**5 Etapa 1: 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida**

Se añadió etóxido de titanio (58,45 g, 256,4 mm mmol) a una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (20 g, 128,20 mm mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (15,51g, 128,20 mm mmol) en THF (200 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición gota a gota de NaHCO₃ ac. sat. (500 ml) durante un periodo de 30 min. El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 10 g (crudo) de 2-metil-N-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida en forma de un sólido blanco (sistema TLC: acetato de etilo al 30 % en hexano; Rf: 0,30).

15 Etapa 2: 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida

Se añadió bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 116 ml, 116 mm mmol) gota a gota a una solución de 2-metil-N-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida (10 g, 38,61 mm mmol) en THF (500 ml) a -10 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -10 °C a 0 °C. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml) a 0 °C y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; acetato de etilo al 40-60 % en hexano) para dar 6,0 g (46 %) de 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida en forma de un líquido (sistema TLC: acetato de etilo al 70 % en hexano; Rf: 0,30).

25 Etapa 3: clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió una solución 2 N de HCl en éter dietílico (17,80 ml, 35,60 mm mmol) a una solución de 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida (6,0 g, 17,80 mm mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se lavó con éter dietílico para producir 3 g (crudo) de clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina en forma de un sólido marrón (sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; Rf: 0,10).

35 Etapa 4: 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,17 g, 33,45 mm mmol) a una solución de clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 11,15 mm mmol) y tetrahidrofuran-3-carbaldehído (4,46 ml, 22,30 mm mmol) y ácido acético (0,05 ml) en metanol (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* a 30 °C y se añadió al residuo una solución de NaHCO₃ ac. sat. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 3 g (crudo) de 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina en forma de un semisólido (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,22).

Etapas 5: N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,76 g, 28,39 mmol) a una solución de 8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 9,46 mmol), formaldehído al 37 % en agua (7,70 ml, 94,60 mmol) y ácido acético (0,05 ml) en metanol (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se añadió al residuo NaHCO₃ ac. sat. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 5-6 % en DCM) para producir 2,50 g (83 %) de N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina en forma de un semisólido (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,25).

Etapas 6: 4-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona

Se añadió ácido sulfúrico al 5 % en agua (25 ml) a N-metil-8-fenil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (2,50 g, 7,55 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 2,0 g (crudo) de 4-metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona en forma de un líquido espeso (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, Rf: 0,20).

Etapas 7: 8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

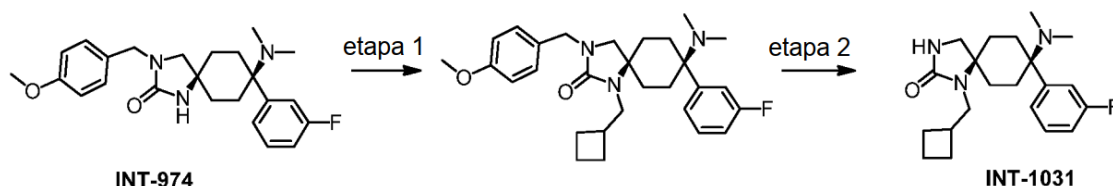
4-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona (1,50 g, 5,22 mmol) se suspendió en 30 ml de EtOH:H₂O (1:1 v/v) a TA bajo atmósfera de argón. Se añadió (NH₄)₂CO₃ (1,9 g, 13,05 mmol) y KCN (0,34 g, 5,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo* para dar 1,0 g (crudo) de 8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido (sistema TLC: acetato de etilo al 70 % en hexano; Rf: 0,18).

Etapas 8: CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

La mezcla diastereomérica de 8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (1,0 g) se separó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 400 mg de isómero 1 (CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) y 60 mg de isómero 2 (TRANS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) y 300 mg de mezcla de ambos isómeros. Condiciones de HPLC preparativa en fase inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo, columna: X-BRIDGE-C18 (150'30), 5 µm, gradiente (T/B%): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 13/35, caudal: 25 ml/min, diluyente: fase móvil + THF.

Etapas 9: CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1026)

Se añadió LiAlH₄ (1 M en THF) (4,48 ml, 4,48 mmol) a una solución de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (isómero-1) (0,4 g, 1,12 mmol) en THF:Et₂O (2:1 v/v, 15 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. (1000 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 5-6 % en DCM) para producir 0,3 g (78 %) de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1026) en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, Rf: 0,2). LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 344,2.

Síntesis de INT-1031: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

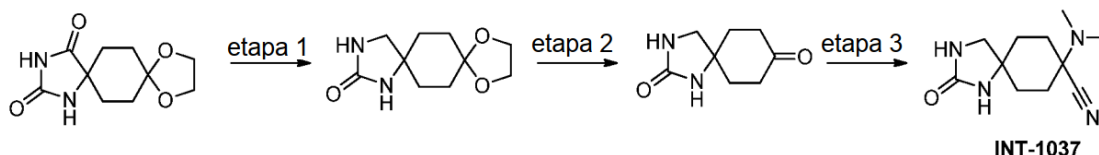
Etapla 1: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- 5 Por analogía con el procedimiento descrito para **INT-952**, CIS-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-974**) se convirtió en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapla 2: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 2 de INT-982**, 1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona se convirtió en 1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1031**).

15 Síntesis de INT-1037: 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo**Etapla 1: 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona**

20

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (2,2 equiv., 292 mm mmol) en THF (400 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadió 8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (B, 75 mg, 0,261 mm mmol) (**etapa 1 de INT-965**) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 1,5 h a 0 °C, a continuación, durante una noche a TA y a continuación, 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con cuidado con Na₂SO₄ ac. sat., se

25 añadió EtOAc (400 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y a continuación, se dejó sin agitación durante 2 h a TA. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc y MeOH. El residuo sólido resultante se suspendió en metanol y se agitó a TA durante la noche. El precipitado se filtró y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió completamente en agua (50 ml) a 40 °C, el precipitado se filtró y se secó a presión reducida para producir 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona (11,4 g, 41 %). Masa: m/z 213,2 (M+H)⁺.

30

Etapla 2: 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

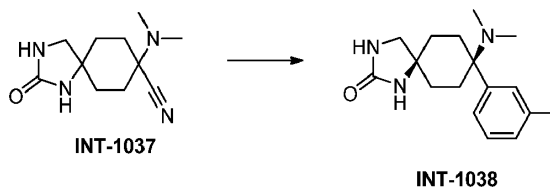
Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 3 de INT-1003**, 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4⁸.2⁵]]tetradecan-3-ona se trató con HCl ac. conc. para convertirse en 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona. Masa: m/z 169,1 (M+H)⁺.

35

Etapla 3: 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (INT-1037)

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 1 de INT-965**, 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona se trató con dimetil amina y cianuro de potasio para convertirse en 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (**INT-1037**). Masa: m/z 223,2 (M+H)⁺.

40

Síntesis de INT-1038: CIS-8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

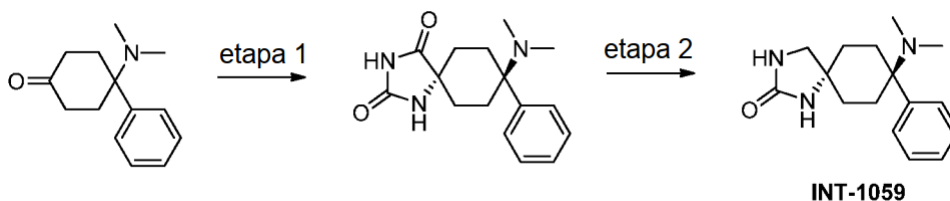
45

A la suspensión de 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (200 mg, 0,90 mm mmol) en THF (4 ml) a TA se añadió gota a gota bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (4 equiv., 3,6 mm mmol, 3,6 ml) y la mezcla de

reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadió una porción adicional de bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (1 equiv., 0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación, se inactivó con metanol/agua. Se añadió NH_4Cl sólido y DCM a la mezcla resultante y el precipitado se filtró. La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 100/0 a 65/35) para producir CIS-8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1038**) (81 mg, 31 %). Masa: m/z 288,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Síntesis de INT-1059: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10



Etapa 1: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

15 A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (250,0 g, 1,15 mol, 1,0 eq.) en EtOH (2,5 l) y agua (2,1 l) se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (276,2 g, 2,87 mol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Se añadió KCN (74,92 g, 1,15 mol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h y a continuación, se filtró en condiciones calientes para obtener un sólido blanco que se lavó con agua (2,5 l), etanol (1 l) y hexano (2,5 l). El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (223 g, 0,776 mol, 65 %) en forma de un sólido blanco. El filtrado se recogió de múltiples lotes (~450 g) que contenían una mezcla de isómeros cis y trans. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (1 l) y hexano (1 l). El material sólido se secó a presión reducida para obtener ~100 g de una mezcla de isómeros cis y trans (mayores). El material crudo se disolvió parcialmente en MeOH caliente (600 ml) y se enfrió a TA, se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con MeOH (200 ml) seguido de éter (150 ml) y se secó para obtener

20

25 TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (50 g, 0,174 mmol, ~9-10 %).

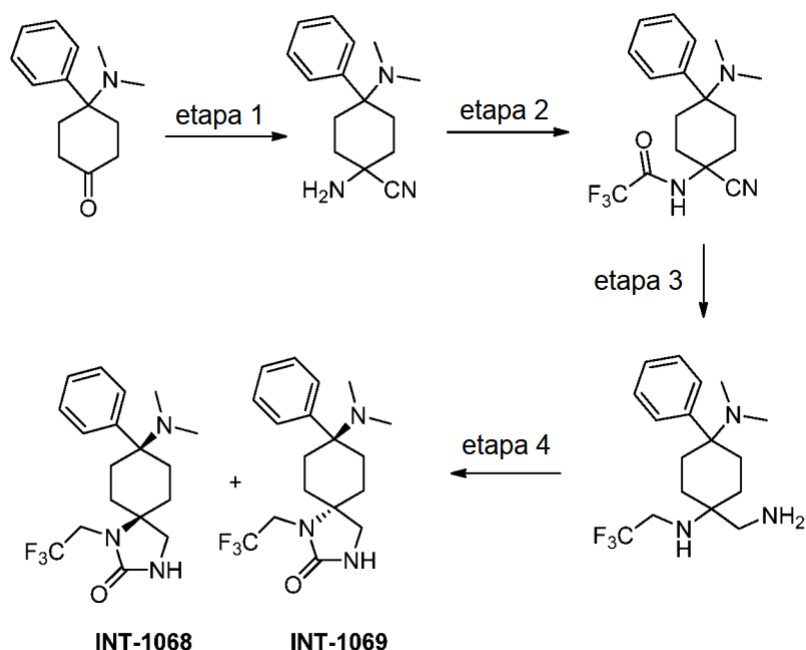
Etapa 2: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1059)

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 2 de INT-976**, TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona se trató con LiAlH_4 para convertirse en TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1059**). Masa: m/z 274,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

Síntesis de INT-1068 y INT-1069: CIS- y TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35



Etapa 1: 1-amino-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo

- 5 A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (50 g, 230,096 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió NH₄Cl (24,6 g, 460,8 mmol) seguido de NH₄OH (400 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió NaCN (22,5 g, 460,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 750 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (750 ml), salmuera (750 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexano para obtener 1-amino-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo crudo (50 g, 90 %) en forma de un sólido blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 244,2 (PM calc. 244,09).

Etapa 2: N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida

- 15 A una solución de 1-amino-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo (5,0 g, 20,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) se añadió DIPEA (10,72 ml, 61,71 mmol, 3,0 eq), ácido trifluoroacético (1,89 ml, 24,69 mmol, 1,2 eq) y T3P (18,2 ml, 30,85 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener N-1-ciano-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida cruda en forma de un material pegajoso de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 339,9 (PM calc. 339,36).

Etapa 3: 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina

- 25 A una suspensión de LiAlH₄ (4,03 g, 106,19 mmol, 6,0 eq.) en THF seco (40 ml) se añadió N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,0 g, 17,69 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (100 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación, se inactivó con Na₂SO₄ ac. sat. a 0 °C, se añadió un exceso de THF y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con MeOH al 10 % en DCM (150 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para producir 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-ciclohexano-1,4-diamina cruda (4,2 g, crudo) como un material pegajoso de color amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 330,0 (PM calc. 329,40).

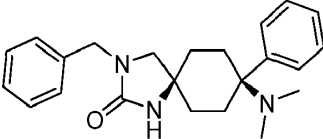
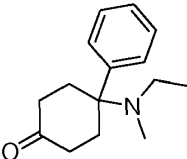
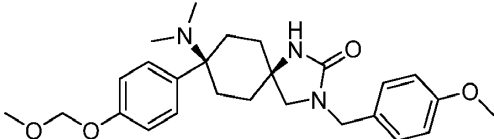
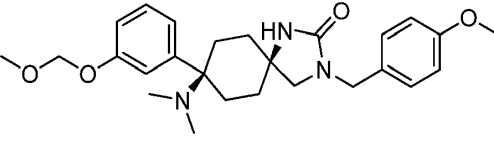
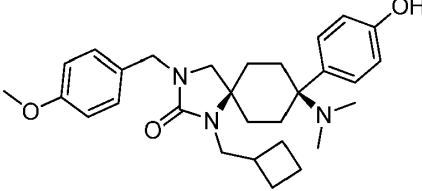
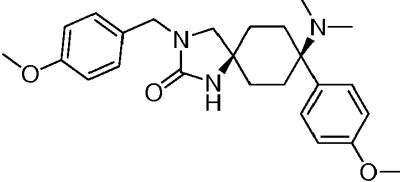
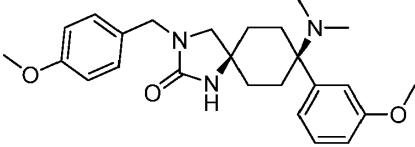
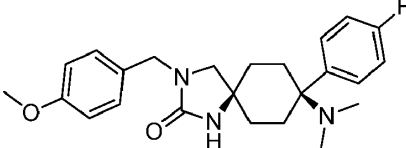
Etapa 4: CIS- y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (INT-1068 e INT-1069)

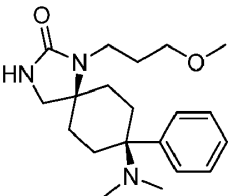
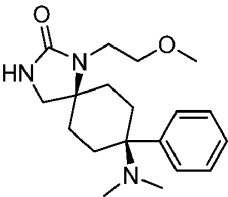
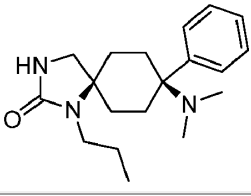
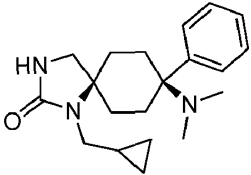
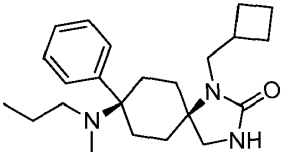
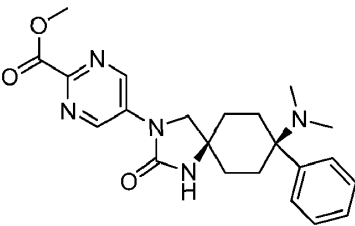
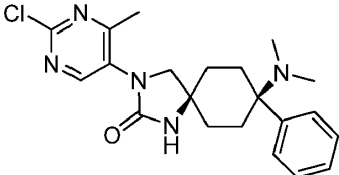
A una solución de 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-ciclohexano-1,4-diamina (4,2 g, 12,76 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (60 ml) se añadió KOH (4,29 g, 76,56 mmol, 6,0 eq.) en agua (120 ml) a 0 °C seguido de la adición de COCl₂ (15,6 ml, 44,66 mmol, 3,5 eq., 20 % en tolueno) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó por HPLC prep. para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1068**) (1,5 g) (isómero mayor, mancha polar en TLC) y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1069**) como isómero menor (mancha no polar en TLC) (120 mg, 92,93 % por HPLC) en forma de sólidos blanquecinos. Isómero CIS: LC-MS: m/z [M+1]⁺ = 356,2 (PM calc. = 355,40). HPLC: 98,53 %, 10 Columna: Xbridge C-18 (100 x 4,6), 5 µ, diluyente: MeOH, fase móvil: A) TFA al 0,05 % en agua; B) ACN, caudal: 1ml/min, R_t = 5,17 min. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,43-7,27 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,66-2,63 (d, 2H, J = 12,72 Hz), 1,89 (s, 6H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H).

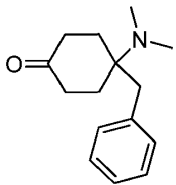
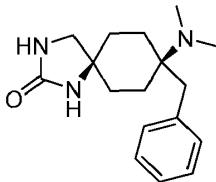
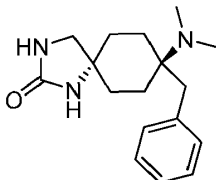
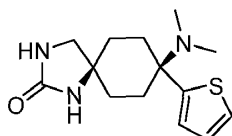
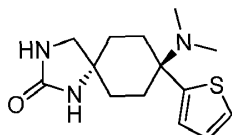
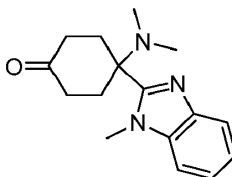
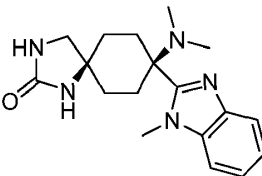
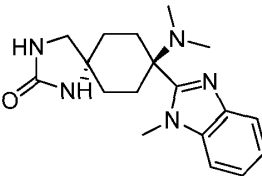
Para **intermedios adicionales**, la síntesis por analogía a los procedimientos descritos anteriormente se da en la siguiente tabla. Las síntesis de los componentes e intermedios se ha descrito previamente dentro de esta solicitud o se puede realizar de forma análoga a los procedimientos descritos en esta invención o por procedimientos conocidos por el experto en la materia. Dicho experto también sabrá qué componentes e intermedios deben elegirse para la síntesis de cada compuesto ejemplar.

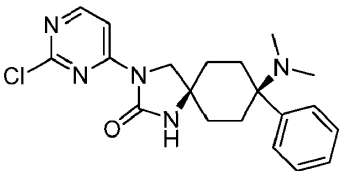
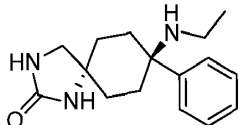
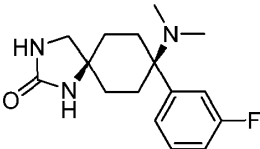
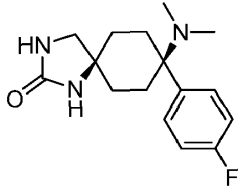
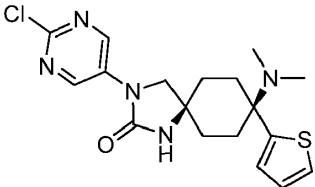
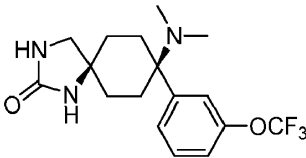
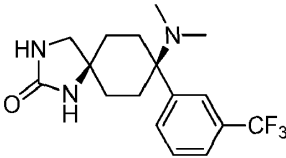
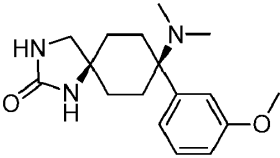
Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-601	CIS-5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo		INT-600	395,1
INT-794	CIS-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-975	424,3
INT-796	CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)-metil]-8-(3-metoxi-propil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	390,3
INT-797	CIS-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-949	CIS-8-dimetilamino-1-etil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	302,2

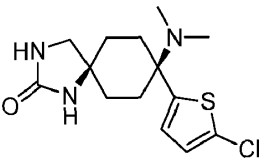
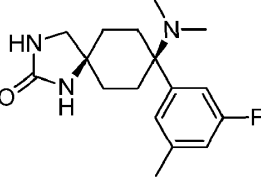
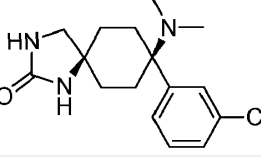
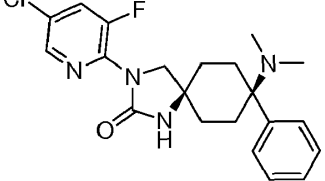
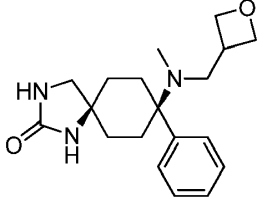
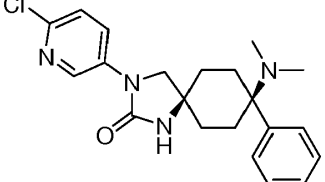
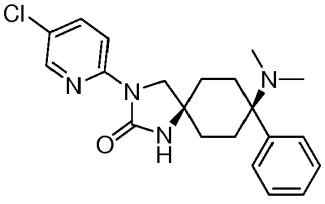
Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-950	CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[fenil-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-952	432,3
INT-954	4-dimetilamino-4-(5-metil-tiofen-2-il)-ciclohexan-1-ona		INT-965	238,1
INT-955	4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclohexan-1-ona		INT-965	224,1
INT-956	1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-ciclohexano-1-carbonitrilo		INT-958	204,1
INT-957	4-oxo-1-pirazin-2-il-ciclohexano-1-carbonitrilo		INT-958	202,1
INT-959	4-dimetilamino-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-ciclohexan-1-ona		INT-961	222,2
INT-960	4-dimetilamino-4-pirazin-2-il-ciclohexan-1-ona		INT-961	220,1
INT-962	4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)-ciclohexan-1-ona		INT-965	248,2

Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-963	CIS-3-bencil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-975	364,2
INT-964	4-(etil-metil-amino)-4-fenil-ciclohexan-1-ona		INT-965	232,2
INT-967	CIS-8-dimetilamino-8-[4-(metoximetiloxi)-fenil]-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	454,3
INT-968	CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetiloxi)-fenil]-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	454,3
INT-969	CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-971	478,3
INT-970	CIS-8-dimetilamino-8-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_2017	424,3
INT-972	CIS-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_2017	424,3
INT-973	CIS-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974	412,2

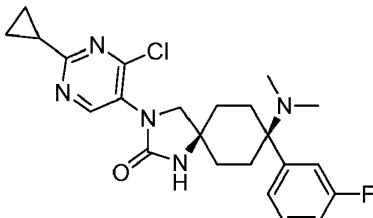
Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-979	CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	346,2
INT-980	CIS-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	332,2
INT-981	CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	316,2
INT-983	CIS-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	328,2
INT-985	CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-(metil-propil-amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-986	370,3
INT-990	CIS-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo		INT-989	410,2
INT-992	CIS-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	400,2

Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-993	4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanona		INT-965	232,3
INT-994	CIS-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-995	TRANS-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	288,2
INT-997	CIS-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	280,1
INT-998	TRANS-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	280,1
INT-999	4-(dimetilamino)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexanona		INT-965	272,2
INT-1000	CIS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	328,2
INT-1001	TRANS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-976	328,2

Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-1002	CIS-3-(2-cloropirimidin-4-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	386,9
INT-1009	TRANS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1008	274,2
INT-1024	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-977 (etapa 2)	292,2
INT-1025	CIS-8-(dimetilamino)-8-(4-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-974, INT-977 (etapa 2)	292,2
INT-1027	CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	392,1
INT-1039	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	358,2
INT-1040	(CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	342,2
INT-1041	(CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	304,2

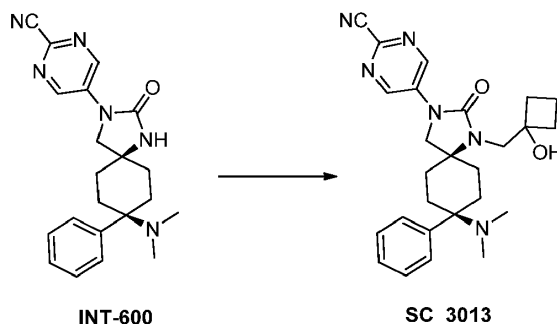
Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-1042	(CIS)-8-(5-clorotiofen-2-il)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	314,1
INT-1043	(CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluoro-5-metilfenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	306,2
INT-1044	(CIS)-8-(3-clorofenil)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1038	308,2
INT-1045	(CIS)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	403,2
INT-1047	(CIS)-8-(metil(oxetan-3-ilmetil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1026	330,5
INT-1048	(CIS)-3-(6-cloropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	385,2
INT-1049	(CIS)-3-(5-cloropiridin-2-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	385,2

Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-1061	TRANS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-984	328,2
INT-1063	CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1031	346,2
INT-1066	TRANS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-987	342,3
INT-1070	CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1068	360,2
INT-1074	CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-1031	376,2
INT-1076	CIS-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	418,2
INT-1077	CIS-3-(4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	472,2

Intermedio	Nombre químico	Estructura química	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
INT-1078	CIS-3-(4-cloro-2-ciclopropilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		INT-989	444,2

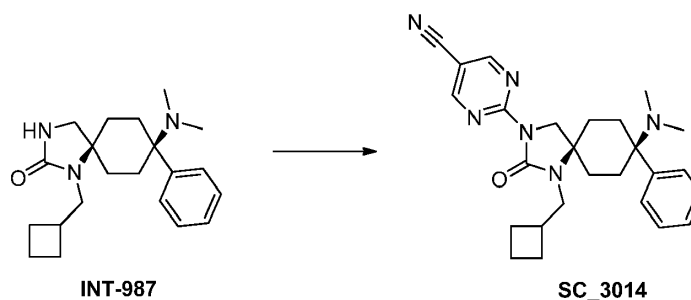
Síntesis de compuestos ejemplares

Síntesis de SC_3013: cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,076 g, 3,19 mmol, 3 equiv.) a una solución de 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo **INT_600** (0,4 g, 1,06 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a TA y a continuación, se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-metilbenceno-sulfonato de (1-(terc-butildimetilsililo)ciclobutil)metilo (1,18 g, 3,19 mmol, 3 equiv.) gota a gota durante un periodo de 5 min y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se calentó adicionalmente a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar CIS-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (0,25 g).

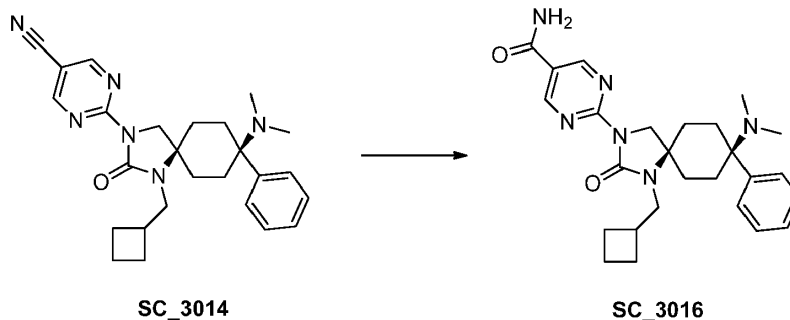
Síntesis de SC_3014: cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo



Se agitó cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT-987** (500 mg, 1,464 mmol), 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (409 mg, 2,928 mmol) y Cs₂CO₃ (954 mg, 2,928 mmol) en

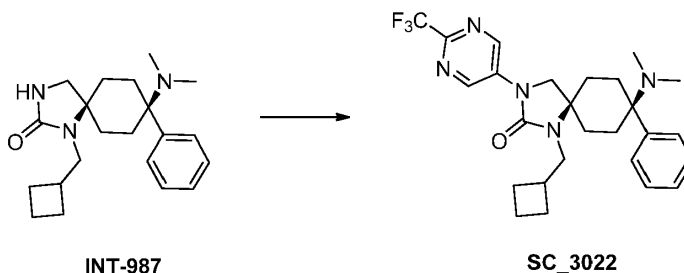
1,4-dioxano (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a 105 °C. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (3 ml) y la agitación se continuó durante 10 min. La mezcla se extrajo primero con EtOAc y a continuación, con una combinación de DCM (30 ml) y metanol (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con un gradiente de DCM/EtOAc) para proporcionar *cis*-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-5-carbonitrilo **SC_3014** (57 mg).

Síntesis de SC_3016: amida del ácido *cis*-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico



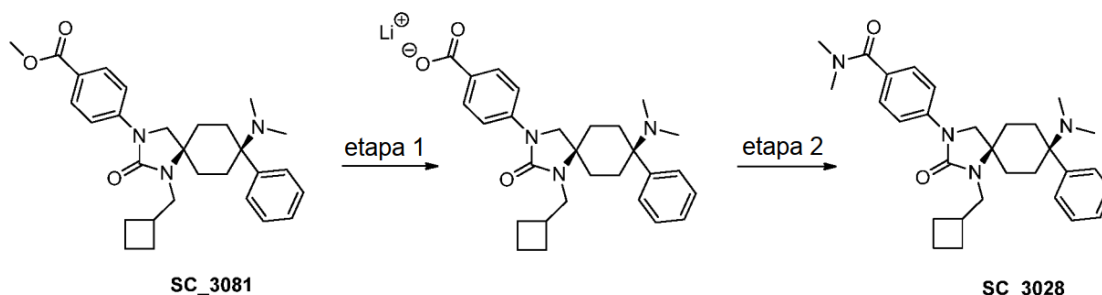
Se disolvió *cis*-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo **SC_3014** (40 mg, 0,09 mmol) en DMSO (1,2 ml) y K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) y se añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 0,13 ml, 1,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, a continuación, se diluyó con NaOH 2 N (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar amida del ácido *cis*-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-5-carboxílico **SC_3016** (40 mg) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de SC_3022: *cis*-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se suspendió *cis*-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT-987** (240 mg, 0,7 mmol), Pd-XPhos Generación 2 (138 mg, 0,17 mmol), CS_2CO_3 (457 mg, 1,4 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (319 mg, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (3 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar el compuesto del título. La purificación final usando una resina de intercambio catiónico fuerte dio *cis*-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC_3022** (145 mg) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de SC_3028: *cis*-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida



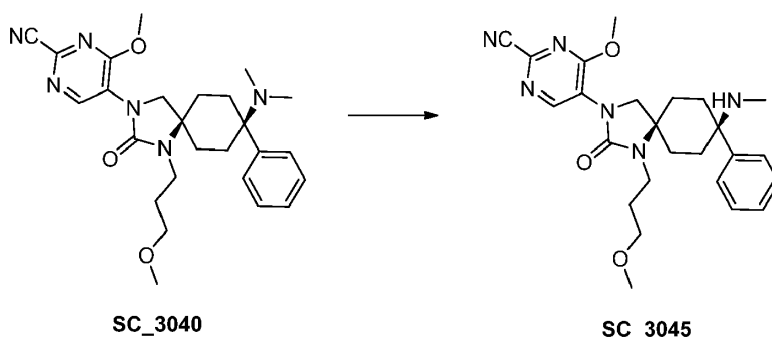
Etapa 1: 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio

Se disolvió 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de metilo **SC_3081** (400 mg) en metanol (5 ml) y DCM (5 ml). Se añadió una solución de hidróxido de litio (2 M en agua, 1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. Todos los volátiles se eliminaron *in vacuo* para dar 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio (403 mg).

Etapa 2: cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida (SC_3028**)**

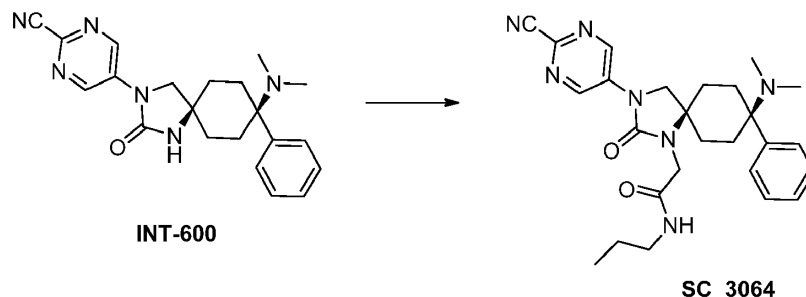
Se suspendió 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,7 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 0,17 ml) y T3P (0,20 ml, 0,34 mmol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida **SC_3028** (28 mg) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de **SC_3045: cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxipropil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo**



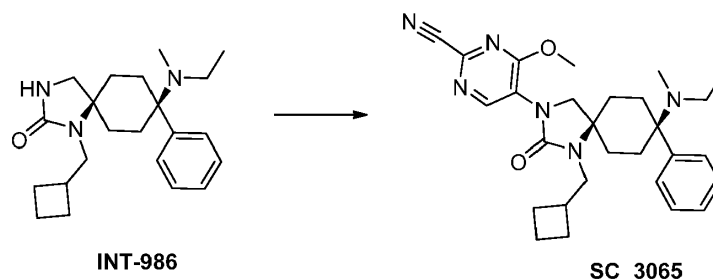
Se añadió N-yodosuccinimida (150 mg, 0,67 mmol) a una suspensión de cis-5-[8-(dimetilamino)-1-(3-metoxipropil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo **SC_3040** (214 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo/THF (2/1 v/v, 10 ml) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se basificó con una solución de NaOH 2 N a pH~10 y el producto orgánico se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea preparativa para dar cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxipropil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo **SC_3045** (81 mg) en forma de un sólido.

Síntesis de **SC_3064: cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida**



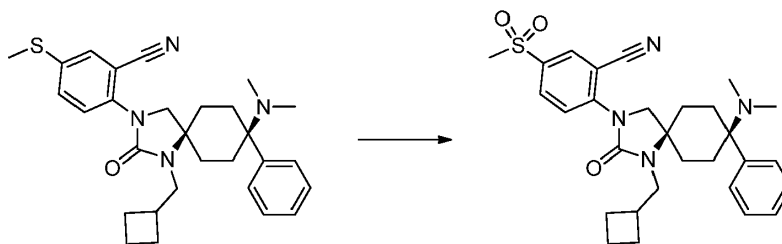
Se añadió hidróxido de sodio (51 mg, 1,3 mmol) a DMSO anhidro (4,5 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cis-5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo **INT_600** (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación, se calentó a 50 °C. Se añadió 2-bromo-N-propil-acetamida (153 mg, 0,85 mmol) y la agitación se continuó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida **SC_3064** (22 mg) en forma de un sólido.

Síntesis de SC_3065: 5-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo



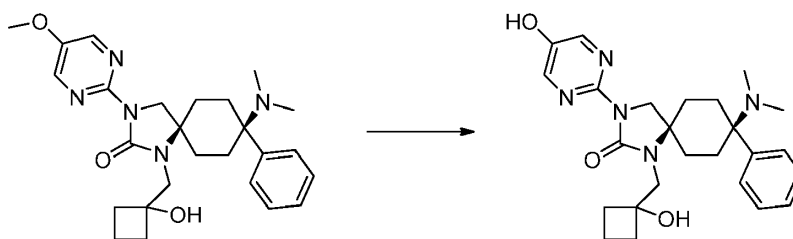
Se añadió Cs₂CO₃ (274 mg, 0,84 mmol) a la solución de cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT_986** (150 mg, 0,42 mmol), Xanthphos (36 mg, 0,063 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,0211 mmol) y 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (135 mg, 0,633 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla se purgó de nuevo con argón durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo 1/9) para proporcionar un sólido blanco (0,15 g), que se lavó además con n-pentano para dar 0,1 g de 5-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo **SC_3065**.

Síntesis de SC_3008: cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo

**SC_3008**

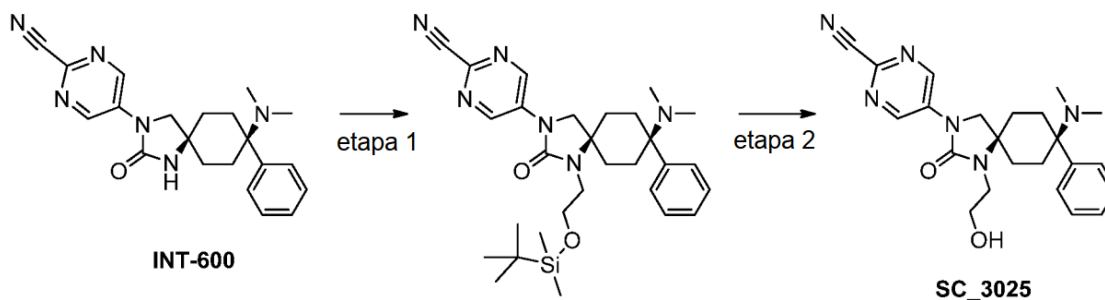
Se disolvió *cis*-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfanil-benzonitrilo (320 mg, 0,66 mmol, preparado a partir de 2-yodo-5-(metiltio)benzonitrilo y **INT-987** de forma análoga a **SC_3022**) en una mezcla de metanol (9 ml) y agua (8 ml). Se añadió Oxone® (807 mg, 1,3 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar *cis*-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo **SC_3008** (66 mg) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de SC_3023: *cis*-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

**SC_3015****SC_3023**

Se añadió tribromuro de boro (1 M en DCM, 0,38 ml, 0,387 mmol) a la solución de *cis*-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC_3015** (180 mg, 0,387 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y a continuación, durante 16 h a temperatura ambiente, se inactivó con metanol (2 ml), los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase normal para dar *cis*-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC_3023** (60 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): δ 8,43 (s, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 5,50 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,98-1,85 (m, 8H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 5H).

Síntesis de SC_3025: *cis*-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

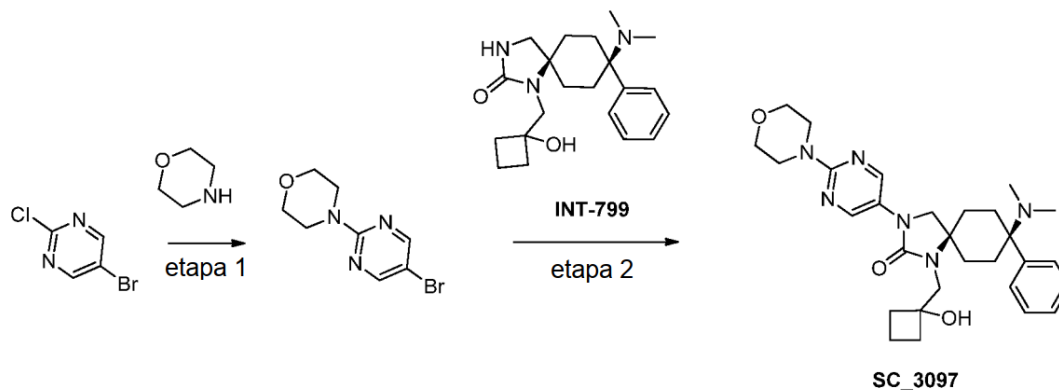
**INT-600****SC_3025**

Etapas 1: 5-(cis-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 63,8 mg, 1,59 mmol) a 0 °C a la solución de 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo **INT-600** (0,2 g, 0,53 mmol) en DMF (8 ml) durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, se añadió (3-bromopropoxi)(terc-butildimetilsililoxi)etil-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (252 mg, 1,06 mmol) gota a gota durante 5 min a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 h adicionales a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 5-(cis-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco.

Etapas 2: cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (SC_3025)

Se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (0,36 ml, 0,36 mmol) a 5-(cis-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,18 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo/n-hexano = 45:55) y a continuación, se lavaron con n-pentano (5 ml) para dar cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (70 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): δ 9,18 (s, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,84 (t, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,57-1,43 (m, 4H).

Síntesis de SC_3097: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

a partir de aquí hasta el final de la sección se añadieron todos los procedimientos

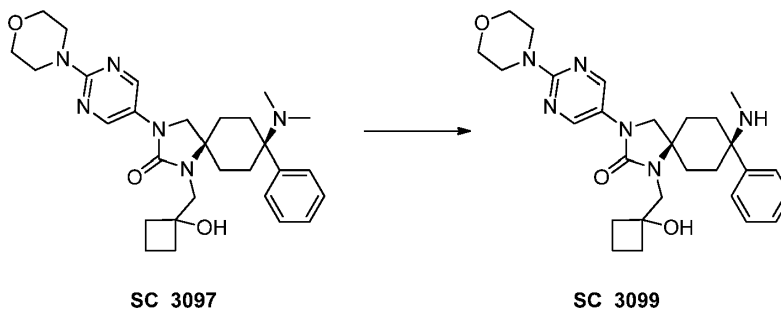
Etapas 1: 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina

Se añadió K₂CO₃ (14,2 g, 103 mmol) a la solución de morfolina (9,0 g, 103 mmol) en acetonitrilo (900 ml) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (20 g, 103 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C, a continuación, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 18,0 g (71 %) de 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: EtOAc al 30 % en éter de petróleo, R_f: 0,6).

Etapas 2: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-

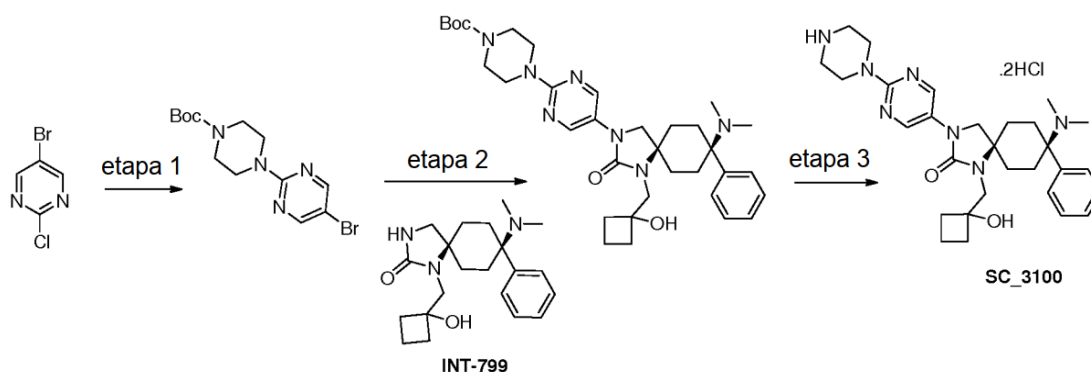
diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3097)

Se añadió K_2CO_3 (0,53 g, 3,85 mmol, 2,5 equiv.) a la suspensión de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (0,55 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) y 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (0,37 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) en dioxano (20 ml) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (0,29 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,35 g, 3,085 mmol, 2 equiv.) de forma secuencial, el recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (20 ml) y amoníaco ac. (10 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) (EtOAc al 60-70 % en éter de petróleo) proporcionó 0,35 g (48 %) de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3097**) en forma de un sólido blanco (sistema TLC: EtOAc, R_f: 0,7). 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,60 (s, 2H), 7,36-7,35 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 8H), 3,21 (s, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 5H). Masa: m/z 521,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3099: CIS-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió N-yodosuccinimida (162 mg, 0,72 mmol) a la solución CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-3-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3097**) (250 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (8,0 ml) y THF (8,0 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (2 x 30 ml), la capa orgánica se lavó con solución NaOH ac. 2 N, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. en fase inversa para producir 0,12 g (49 %) de CIS-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-(metilamino)-3-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3099**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; R_f: 0,5.). Condiciones de HPLC preparativa en fase inversa: Columna: Luna-Fenil-Hexil-C18 (150*19 mm) 5 μ m; fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM/acetonitrilo, gradiente (T/%B): 0/50, 7/85, 7,1/98, 9/98, 9,1/50, 12/50; caudal: 25 ml/min; diluyente: fase móvil + THF. 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,63 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34-7,30 (t, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 8H), 3,35 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 7H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 3H). Masa: m/z 507,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3100: clorhidrato de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 1 de SC_3097**, piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con 5-bromo-2-cloropirimidina para convertirse en 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

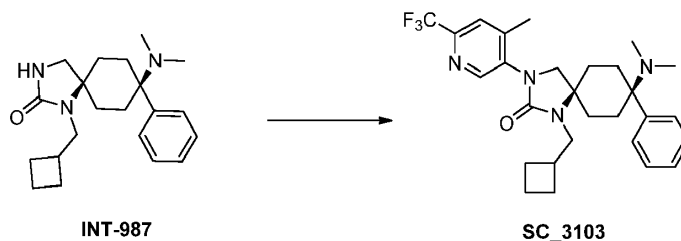
Etapa 2: 4-(5-((cis)-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió K_2CO_3 (0,38 g, 2,8 mmol, 2,5 equiv.) a la suspensión de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,4 g, 1,12 mmol, 1 equiv.) (**INT-799**) y 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,38 g, 1,12 mmol, 1 equiv.) en dioxano (25 ml) y la mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (0,21g, 1,12 mmol, 1 equiv.) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,25 g, 2,24 mmol, 2 equiv.) de forma secuencial, el recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (20 ml) y amoníaco ac. (10 ml). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) (EtOAc al 60-70 % en éter de petróleo) proporcionó 0,5 g (72 %) de 4-(5-((cis)-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: 1:1 EtOAc/éter de petróleo, R_f: 0,3).

Etapa 3: clorhidrato de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3100)

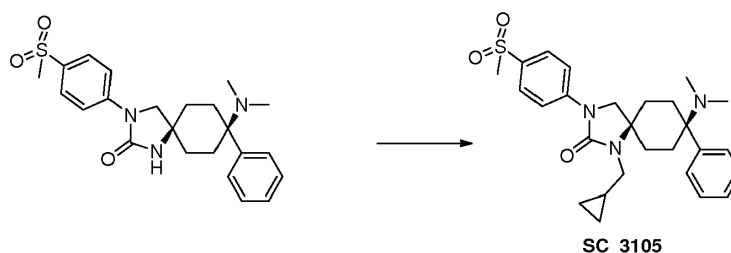
Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) a 4-(5-(cis-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 6 h y a continuación, se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido que se trituró con n-pentano y se liofilizó con agua durante 16 h para proporcionar 0,14 g de clorhidrato de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3100**) en forma de un sólido amarillo pálido. 1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,42 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 8,63 (s, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,16-3,11 (m, 6H), 2,52-2,49 (m, 6H), 2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 2,00-1,95 (t, 2H), 1,87-1,81 (m, 3H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H). Masa: m/z 520,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3103: CIS-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió Cs_2CO_3 (2 g, 6,451 mmol) a una solución purgada con argón de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-987**) (1,1 g, 3,225 mmol, 1 equiv.), Xantphos (279 mg, 0,483 mmol, 0,15 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (295 mg, 0,322 mmol, 0,1 equiv.) y 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina (774 mg, 3,225 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (55 ml). La mezcla se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h, a continuación, se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (80 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (alúmina neutra, metanol al 0-3 % en DCM) para dar 0,6 g (37 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3103**) en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; Rf: 0,5). ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 8H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,54-1,41 (m, 4H). Masa: m/z 501,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

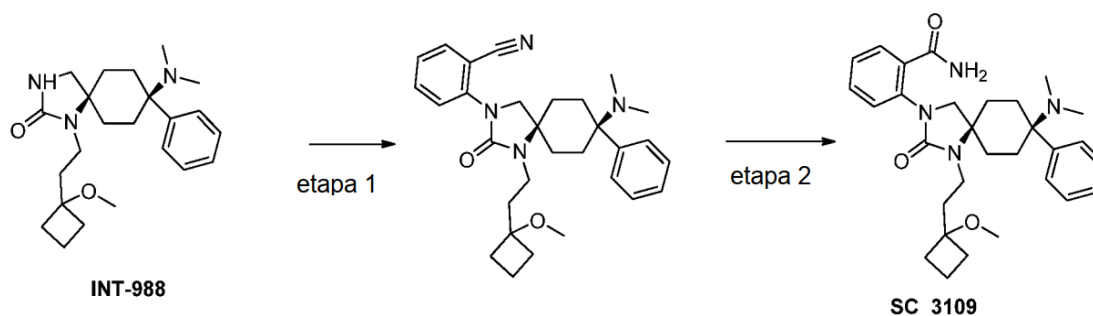
15 Síntesis de SC_3105: CIS-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (36,80 mg, 0,92 mmol) en porciones a la solución de CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (200 mg, 0,46 mmol, preparada a partir de **INT-976** y 1-bromo-4-(metilsulfonil)benzeno por analogía con **SC_3103**) en DMF (30 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. (Bromometil)ciclopropano (122 mg, 0,92 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se filtró el sólido precipitado. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 50-60 % en hexano como eluyente) para obtener 80 mg (35 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3105**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,70). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,85-7,83 (d, 2H), 7,73-7,71 (d, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H). Masa: m/z 482,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Síntesis de SC_3109: CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida

35



Etapa 1: CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)benzonitrilo

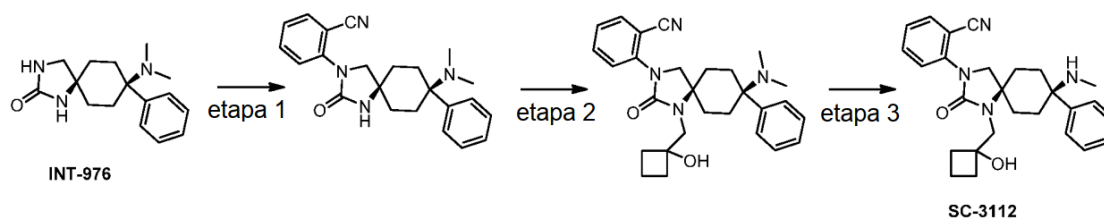
5

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3103**, CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona se hizo reaccionar con 2-bromobenzonitrilo para convertirse en CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo.

Etapa 2: CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida SC_3109

Se disolvió CIS-2-[8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]benzonitrilo (57,0 mg, 1,0 equiv.) en DMSO (1,6 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (0,167 ml, 14,0 equiv., 30 % en masa en una solución de agua) y K_2CO_3 (32,4 mg, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación, con 10 ml de agua, se extrajo con DCM (3 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida (24 mg de producto crudo). La fase acuosa se concentró hasta sequedad (91 mg), se suspendió en DCM, el precipitado se filtró y la solución orgánica se concentró a presión reducida para dar 56 mg adicionales del producto crudo. El producto crudo combinado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH 95/5) para dar 37 mg (62 %) de CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida (**SC_3109**) en forma de un sólido blanco. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,52-7,48 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 7H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,25-7,22 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,68-3,65 (s, 3H), 3,13-3,10 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 2,02-1,98 (s, 6H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,44-1,36 (td, 2H). Masa: m/z 505,32 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3112: CIS-2-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo



30

Etapa 1: CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3103**, 1-bromo-2-cianobenceno se hizo reaccionar con CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) para convertirse en CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo.

Etapa 2: CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo

40

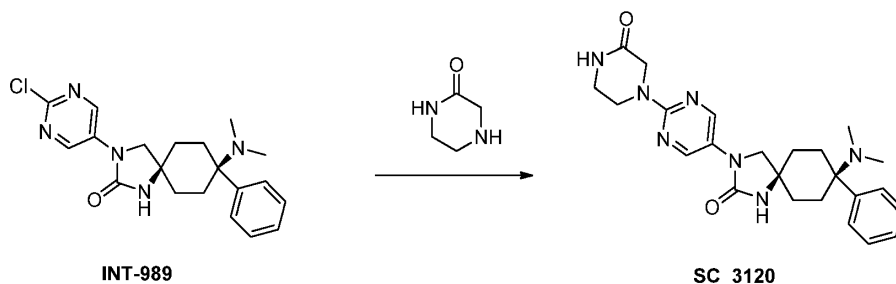
A una solución de CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (500 mg,

1,336 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (16 ml) se añadió hidróxido de sodio (213 mg, 5,334 mmol, 4,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 1-oxa-espiro[2.3]hexano (237 mg, 6,68 mmol, 5,0 equiv.) en DMSO (4 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 7/3) para proporcionar CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0,436 mmol, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. Masa: m/z 459,4 (M+H)⁺

10 **Etapas 3:** CIS-2-(1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (SC_3112)

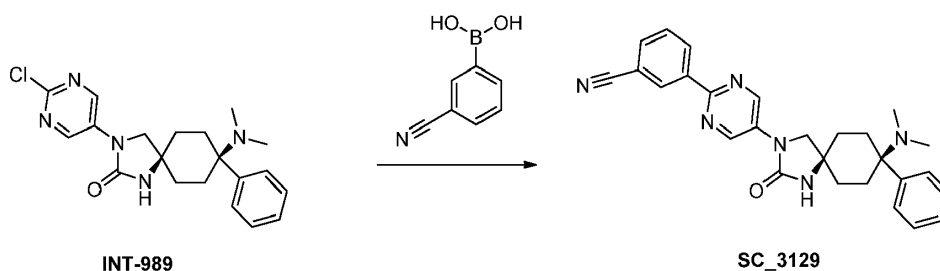
Por analogía con el procedimiento descrito para SC_3099, CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo se hizo reaccionar con N-yodosuccinimida para convertirse en CIS-2-(1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (SC_3112). Rendimiento: 29 %. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm) = 7,75 (dd, 1H, J = 7,76 Hz, 1,16 Hz), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 1,87 (bs, 6H), 1,73-1,46 (m, 6H). Masa: m/z 445,26 (M+H)⁺.

20 **Síntesis de SC_3120:** CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



25 Se colocó CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-989) (100 mg, 0,259 mmol) en un vial de reacción para reactor de microondas (5 ml), el vial se purgó con nitrógeno, se añadió n-butanol anhidro (50 equiv., 13,0 mmol, 1,2 ml), diisopropiletilamina (5 equiv., 1,30 mmol, 0,224 ml) y piperazina-2-ona (1,2 equiv., 0,311 mmol, 31 mg), el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 140 °C (calentamiento convencional). La mezcla de reacción se enfrió, se transfirió a un matraz de 1 cuello y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (128 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio (neutro) (gradiente DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para dar 65 mg (56 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3120). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,62-3,40 (m, 2H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 2H). Masa: m/z 437,27 (M+H)⁺.

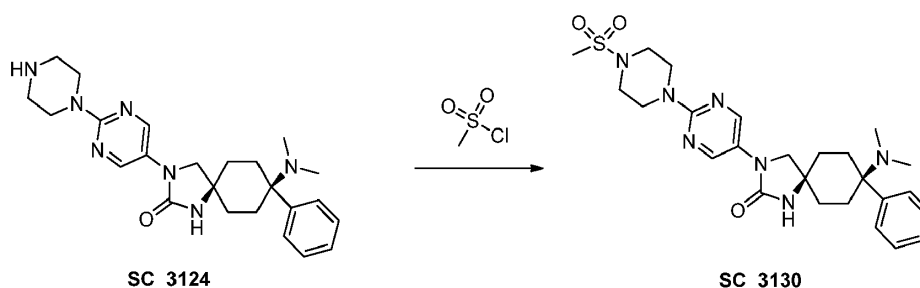
Síntesis de SC_3129: CIS-3-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo



Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-989) (1 equiv.,

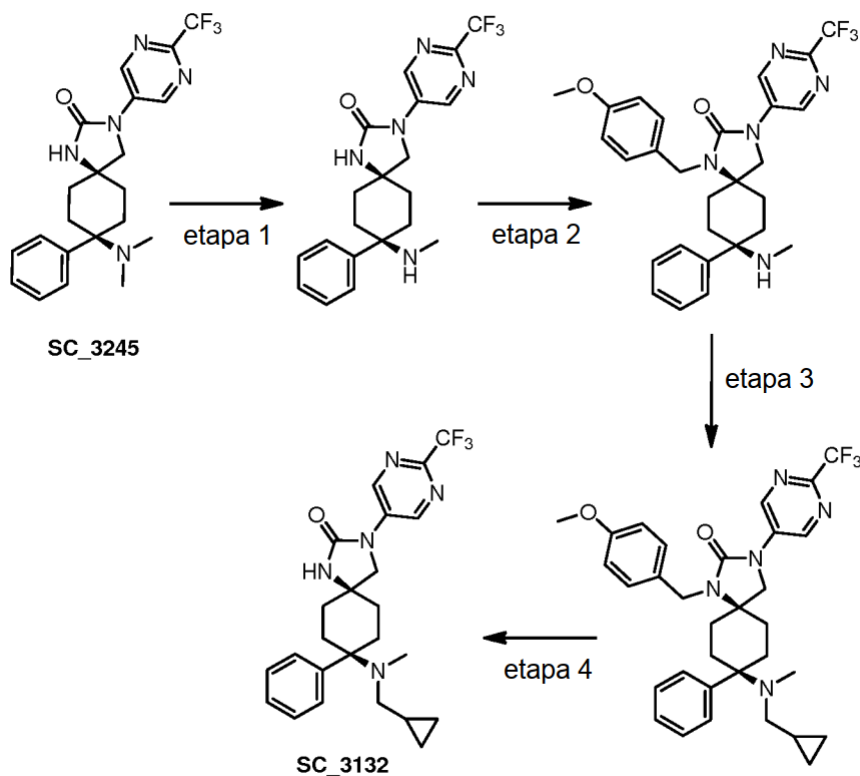
0,47 mmol, 180 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv., 0,047 mmol, 54 mg) y ácido (3-cianofenil)borónico (1,5 equiv., 0,70 mmol, 103 mg) en tetrahidrofurano seco desgasificado (9,5 ml) y se añadió sol. ac. 1 M de carbonato de sodio (1,9 equiv., 0,89 mmol, 0,89 ml). La mezcla de reacción transparente resultante se agitó durante la noche a 70 °C. Se añadió una porción adicional de Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv., 0,047 mmol, 54 mg) y la reacción se agitó 12 h más a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se agitó durante 10 min, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante (285 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH, 100/0 a 80/20) para dar 130 mg (62 %) de CIS-3-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo (**SC_3129**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,60 (dp, 2H), 7,93 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 10H), 1,57-1,48 (m, 2H). Masa: m/z 453,24 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3130: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3124**) (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (150 equiv., 34 mmol, 2,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,05 equiv., 0,012 mmol, 1,4 mg) y diisopropiletilamina (3 equiv., 0,67 mmol, 0,119 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metansulfonil (2 equiv., 0,46 mmol, 0,036 ml), se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml), la suspensión de color marrón resultante se filtró a través de un filtro de vidrio, el filtrado se transfirió a un embudo de separación, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre mgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (81 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio (gradiente DCM/EtOH 97/3 a 96/4) para proporcionar 51 mg (43 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3130**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H). Masa: m/z 514,26 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3132: CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- 5 Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3099**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3245**) se hizo reaccionar con N-yodosuccinimida para convertirse en CIS-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapa 2: CIS-1-(4-metoxibencil)-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (296,3mg, 7,407 mmol, 1,5 equiv.) en porciones a la solución de CIS-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (2 g, 4,938 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 ml) a 0 °C en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (1,092 g, 5,432 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 0-4 % en DCM) para producir 2 g (77 %) de CIS-1-(4-metoxibencil)-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; R_f: 0,55).

Etapa 3: CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,461 ml, 4,762 mmol, 5 equiv.) gota a gota a una mezcla de CIS-1-(4-metoxibencil)-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (500 mg, 0,952 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (657 mg, 4,762 mmol, 5 equiv.) en acetonitrilo (20 ml) a TA bajo atmósfera de argón. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a 95 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida.

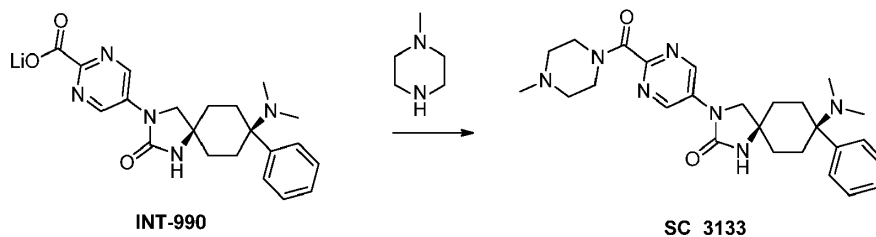
El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400; EtOAc al 0-40 %/éter de petróleo) para producir 220 mg (39 %) de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo, Rf: 0,65) y 230 mg del material de partida sin reaccionar.

5

Etapas 4: CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3132)

Se añadió TFA (4,2 ml) gota a gota a una solución de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (210 mg, 0,363 mmol) en DCM (0,05 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. El exceso de TFA se evaporó a presión reducida y la cantidad residual de TFA se eliminó como una mezcla azeotrópica con DCM (2 x 5 ml). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 105 mg (63 %) de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3132) en forma de un sólido blanco (sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo, Rf: 0,35). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,17 (s, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,35-7,33 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 1H), 0,41-0,39 (m, 2H), 0,06-0,01 (m, 2H). Mass: m/z = 460,2 (M+H).

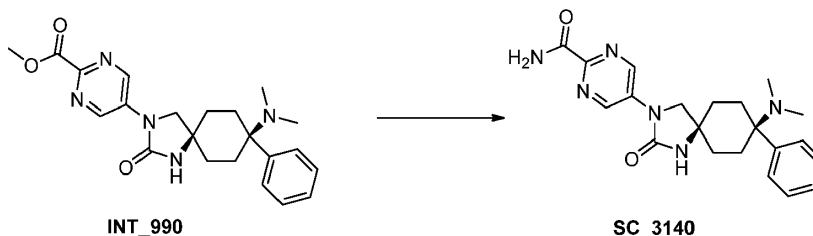
Síntesis de SC_3133: CIS-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se suspendió 1-metilpiperazina (2 equiv., 0,5 mmol, 55 µl) y [5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonil]oxilítio (INT-990) (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (1,6 ml), se añadió trietilamina (10 equiv., 2,5 mmol, 336 µl) y anhídrido propilfosfónico (≥50 % en peso de solución en acetato de etilo) (2 equiv., 0,5 mmol, 297 µl) de forma secuencial y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de resultante se inactivó con una NaOH ac. 2 M (2 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo (88 mg) se disolvió en 3 ml de DCM y se añadieron lentamente 6 ml de pentano. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar 69 mg (58 %) de CIS-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3133). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,56-1,46 (m, 2H). Masa: m/z 478,29 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3146: CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxamida

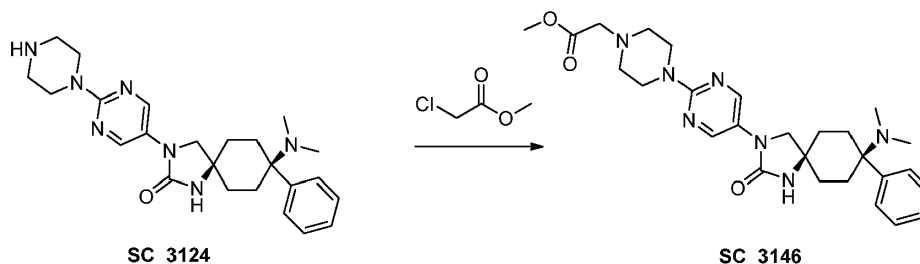
40



Se disolvió CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (INT-990) (100 mg, 0,244 mmol) en NH₃ 7 N en metanol (25 equiv. NH₃, 0,9 ml) en un vial de reactor de

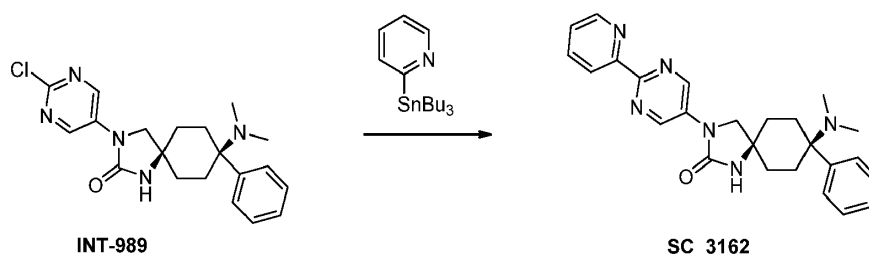
microondas. El recipiente de reacción se selló, la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio neutro (gradiente DCM/EtOH, 90/10 a 74/26) para proporcionar 38 mg (39 %) de CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (**SC_3140**). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,38 (d, 4H), 7,28 (ddd, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 8H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H). Masa: m/z 395,22 (M+H) $^+$.

Síntesis de SC_3146: CIS-2-(4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetato de metilo



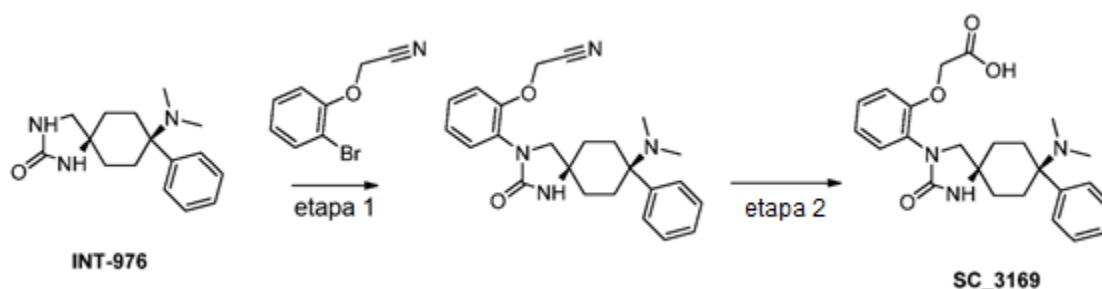
Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3124**) (200 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió K_2CO_3 (1,2 equiv., 0,55 mmol, 76 mg) y 2-cloroacetato de metilo (1,5 equiv., 0,69 mmol, 0,06 ml) de forma secuencial y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. Se añadió una nueva porción de 2-cloroacetato de metilo (1,5 equiv., 0,69 mmol, 0,06 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM, el precipitado filtró y se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 106 mg de producto crudo. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente DCM/gradiente EtOH, 98/2 a 96/4) proporcionó 168 mg (72 %) de CIS-2-(4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetato de metilo (**SC_3146**). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 3,63 (t, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,54 (t, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,83 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H). Masa: m/z 508,4 (M+H) $^+$.

Síntesis de SC_3162: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridin-2-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (200 mg, 0,52 mmol), tributil(2-piridil)estano (1,5 equiv., 0,78 mmol, 286 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv., 0,052 mmol, 60 mg) en DMF anhidro desgasificado (150 equiv., 77,7 mmol, 6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de cesio (2,2 equiv., 1,14 mmol, 173 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a RT, se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml), a continuación, con DCM (30 ml), la fase en DCM se secó sobre mgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar 320 mg de producto crudo. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente DCM/ NH_3 0,1 N en MeOH, gradiente 95/5 a 70/30) proporcionó 72 mg (33 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridin-2-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3162**). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (td, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 10H), 1,57-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 429,2 (M+H) $^+$.

Síntesis de SC_3169: ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético



Etapa 1: CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetonitrilo

5

Por analogía con el procedimiento descrito para SC_3103, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 2-(2-bromofenoxi)acetonitrilo para convertirse en CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetonitrilo.

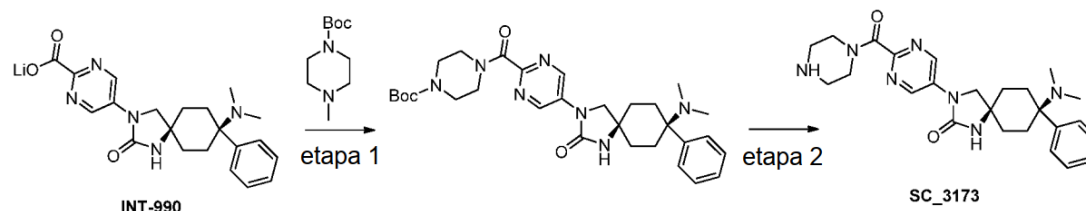
Etapa 2: ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (SC_3169)

Se disolvió CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetonitrilo (134 mg, 0,331 mmol) en HCl ac. conc. (1,4 ml, 50 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2x) y se secó a presión reducida para dar 31 mg (22 %) de ácido

CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (**SC_3169**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,75-7,71 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H). Masa: m/z 424,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3173: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20



Etapa 1: CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

25

Por analogía con el procedimiento descrito para SC_3133, CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de litio (**INT-990**) se hizo reaccionar con 1-(terc-butoxicarbonyl)piperazina para convertirse en CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

30

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3173)

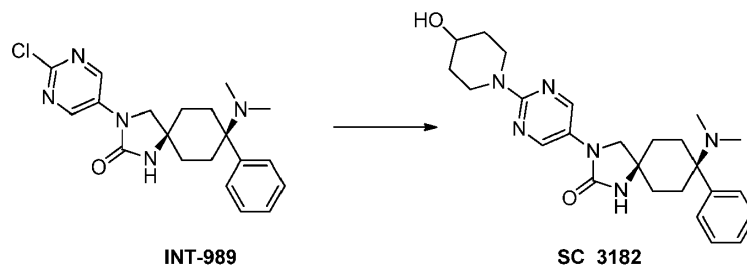
Se disolvió CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,41 mmol) en TFA (2,2 ml, 28,6 mmol, 70 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se añadió Na₂CO₃ ac. sat. (hasta pH 10). La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre mgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La recrystalización del residuo a partir de DCM/pentano dio 105 mg (56 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3173**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,98 (s,

40

9H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 464,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3182: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

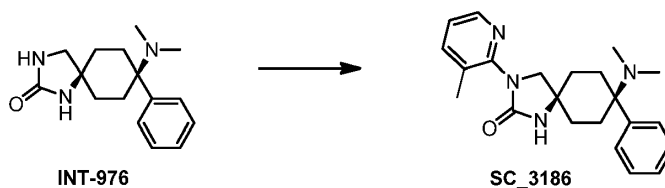
5



Se añadió Et₃N (0,39 g, 3,89 mmol) a la solución de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (0,5 g, 1,29 mmol) y piperidin-4-ol (0,32 g, 3,24 mmol) en DMF (10 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con NaOH. ac. al 10 % y el producto orgánico se extrajo con 1/9 v/v MeOH/DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por TLC preparativa usando MeOH al 10 %/DCM como eluyente para proporcionar 130 mg de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3182**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; R_f: 0,1). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 2H), 7,39-7,26 (m, 6H), 4,68 (d, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 12H), 1,45 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H). Masa: m/z 451,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3186: CIS-8-(dimetilamino)-3-(3-metilpiridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

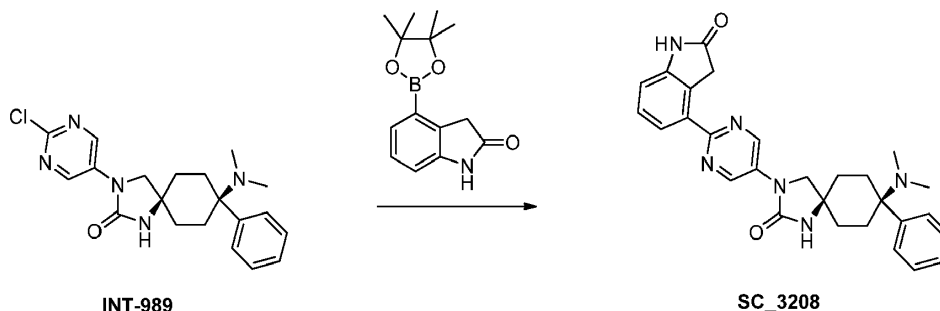
20



[0296]El compuesto se sintetizó dentro de una matriz paralela. Un recipiente de reacción seco purgado con argón equipado con un septo se cargó con las soluciones de **INT-976** (0,1 M, 1 ml) y 1-bromo-2-metilbenceno (0,15 M, 1 ml) en dioxano. A la mezcla resultante se añadió Cs₂CO₃ (200 μmol), XantPhos (10 μmol) y Pd₂(dba)₃ (5 μmol). El recipiente de reacción se purgó con argón una vez más, se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 3 ml de diclorometano y 3 ml de agua, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar CIS-8-(dimetilamino)-3-(3-metilpiridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3186**). Masa: m/z 363,2 (M+H)⁺.

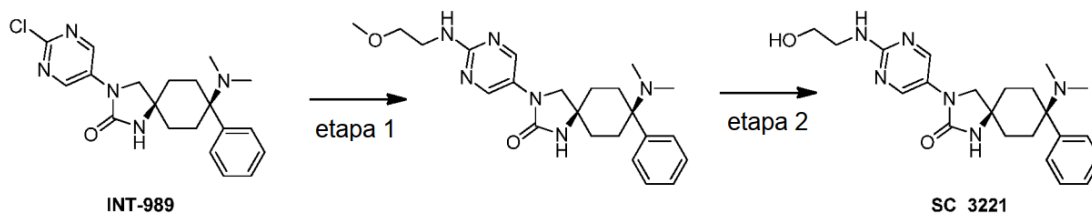
Síntesis de SC_3208: CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)indolin-2-ona

35



Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (150 mg, 0,38 mmol), Pd(t-Bu₃P)₂ (0,1 equiv., 0,02 mmol, 10 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (2 equiv., 0,78 mmol, 201 mg) en THF anhidro desgasificado (80 equiv., 31 mmol, 2,5 ml) y se añadió Na₂CO₃ ac. 1 M (5,5 equiv., 2,14 mmol, 2,14 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 h y a continuación, a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua hasta que se produjo una precipitación. El precipitado se filtró, se suspendió en 30 ml de DCM, se filtró de nuevo, se lavó con pentano (5 ml) y se secó a presión reducida para dar 143 mg (76 %) de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)indolin-2-ona (**SC_3208**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,39 (d, 5H), 7,29 (dt, 2H), 6,91 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,41 (d, 2H), 2,03-1,74 (m, 9H), 1,60-1,44 (m, 3H). Masa: m/z 484,26 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3221: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



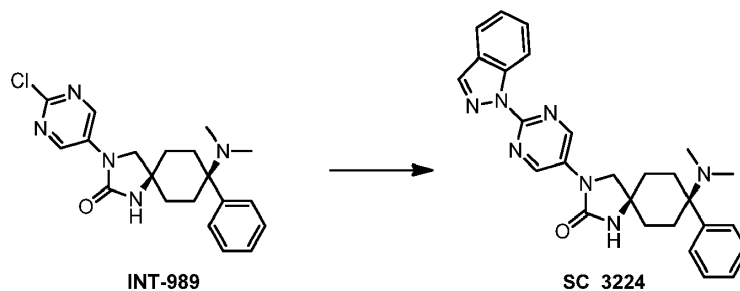
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3103**, 2-metoxietanamina se hizo reaccionar con CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) para convertirse en CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3221)

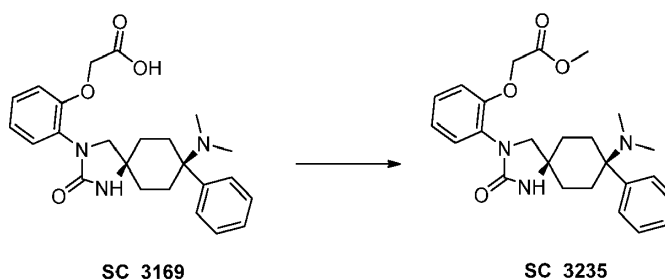
Se añadió BBr₃ (1 M en DCM) (2,2 ml, 2,22 mmol) a la solución de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,55 g, 1,06 mmol) en DCM (20 ml) a 78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, a continuación, se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 82 mg (19 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3221**) (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM (atmósfera de amoníaco); R_f: 0,3). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,41 (s, 2H), 7,39-7,24 (m, 6H), 6,70 (t, 1H), 4,64 (br s, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,37 (br m, 2H), 1,94-1,86 (m, 10H), 1,45 (m, 2H). Masa: m/z 411,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3224: CIS-3-(2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



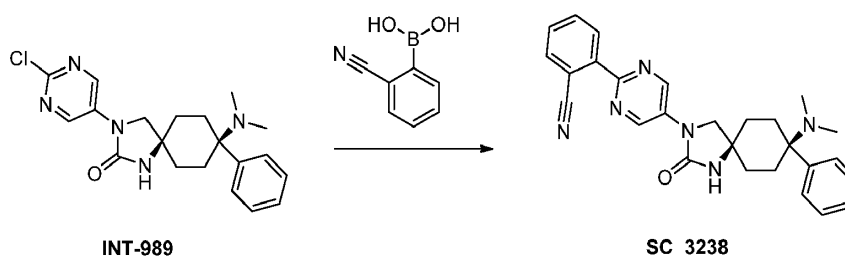
Se añadió K_2CO_3 (0,53g, 3,89 mmol) a la solución de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (500mg, 1,29 mmol) y 1H-indazol (306 mg, 2,59 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 48 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 ml), se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando alúmina neutra (MeOH al 0-10 %/DCM) seguido de HPLC en fase inversa para proporcionar 77 mg (13 %) de CIS-3-(2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3224**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,6). 1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,10 (s, 2H), 8,57-8,55 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,57-7,53 (t, 1H), 7,39-7,28 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 10H), 1,52 (m, 2H). Masa: m/z 468,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3235: CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)fenoxi)acetato de metilo



Se disolvió ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (120 mg, 0,28 mmol) en metanol (1,4 ml, 125 equiv.) y se añadió cloruro de tionilo (4 equiv., 1,13 mmol, 83 μ l) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con $NaHCO_3$ ac. Sat. y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo (112 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH 97/3 a 88/12) para dar 92 mg (74 %) de CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetato de metilo (**SC_3235**). 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,40-7,33 (m, 4H), 7,29 (dd, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (td, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,45-2,26 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 2H). Masa: m/z 438,2 (M+H)⁺.

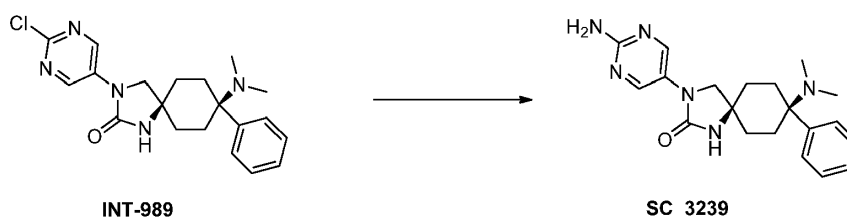
Síntesis de SC_3238: CIS-2-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo



Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (240 mg,

0,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) complejo con diclorometano (0,05 equiv., 0,028 mmol, 23 mg) y ácido (2-cianofenil)borónico (1,125 equiv., 0,63 mmol, 92 mg) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (100 equiv., 56 mmol, 5,8 ml) y se añadió Cs₂CO₃ (3,3 equiv., 1,84 mmol, 600 mg) en agua (175 equiv., 98 mmol, 1,8 ml). La mezcla de reacción transparente resultante se agitó 3 días a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre mgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo (355 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH 95/5 a 70/30) para dar 60 mg de producto, que se purificó adicionalmente por HPLC para dar 15,4 mg (6 %) de CIS-2-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo (SC_3238). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 2H), 8,27 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (ddt, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,00-1,76 (m, 11H), 1,55-1,51 (m, 2H). Masa: m/z 453,24 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3239: CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



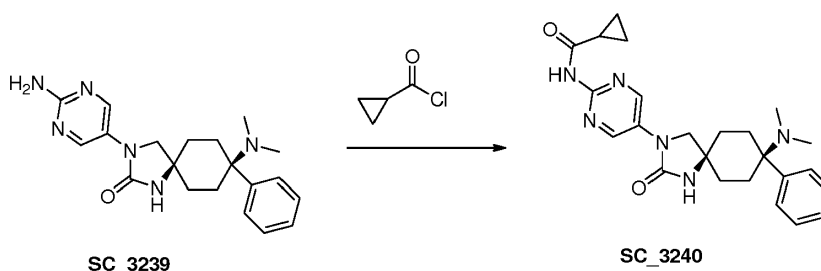
15

Un vial para reactor de microondas se cargó con CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (250 mg, 0,65 mmol), se purgó con nitrógeno, se añadió solución de NH₃ 37 N en metanol (108 equiv., 70 mmol, 10 ml) y dioxano (37 equiv., 24 mmol, 2 ml), el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 12 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, a 4 °C durante la noche. El precipitado formado se filtró, se lavó con DCM (pequeña cantidad), agua (2x), éter (2x) y se secó a presión reducida para dar 180 mg (76 %) de CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3239**) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 2H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,26 (tt, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,47 (d, 2H). Masa: m/z 367,23 (M+H)⁺.

20

25

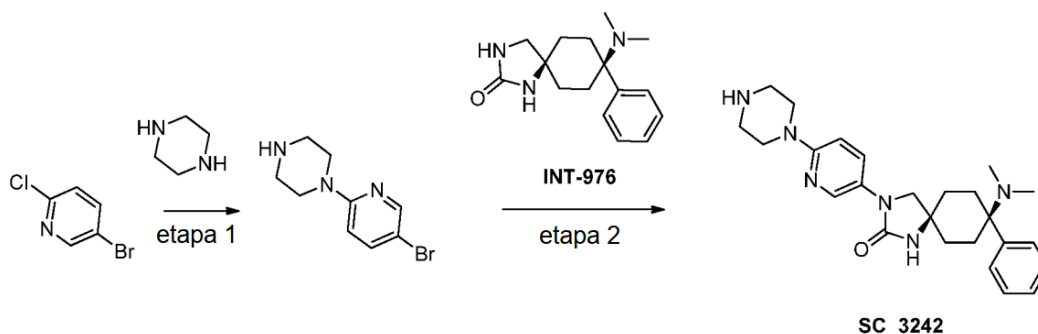
Síntesis de SC_3240: CIS-N-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida



30

Se disolvió CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3239**) (50 mg, 0,14 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,3 equiv., 0,18 mmol, 22 mg) en piridina seca (200 equiv., 27 mmol, 2,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de ciclopropanocarboxil (1,3 equiv., 0,18 mmol, 16 µl) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de ciclopropanocarboxil (3 equiv., 0,42 mmol, 37 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y NaHCO₃ ac. Sat (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió a fondo en 3 ml de DCM, el precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida para dar 47 mg (79 %) de CIS-N-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida (**SC_3240**) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,66 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,01 (td, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 4H). Masa: m/z 435,3 (M+H)⁺.

40

Síntesis de SC_3242: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

5

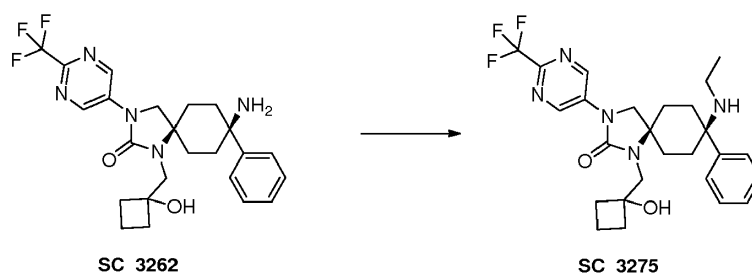
Etapla 1: 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina

Por analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 1 de SC_3097**, 5-bromo-2-cloro-piridina se hizo reaccionar con piperazina para convertirse en 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina.

10

Etapla 2: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona (SC_3242)

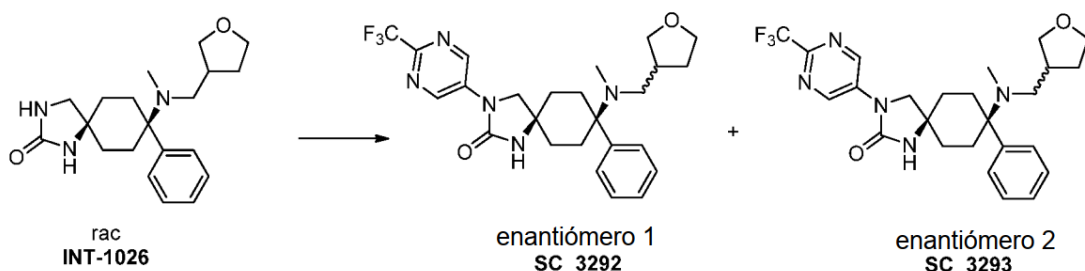
Se suspendió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (80 mg, 0,29 mmol), 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina (2 equiv., 0,56 mmol, 142 mg) y fosfato de potasio (4 equiv., 1,17 mmol, 248 mg) en N,N'-dimetiletilendiamina (18 equiv., 5,27 mmol, 0,6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas contenían un precipitado que se filtró, se lavó con isopropanol y se secó a presión reducida para dar 79 mg (62 %) de CIS-8-(dimetil-amino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona (**SC_3242**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H). Masa: m/z 435,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3275: CIS-8-(etilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se disolvió CIS-8-amino-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (70 mg, 0,15 mmol) en DCM anhidro (3,8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido acético (0,1 equiv., 0,015 mmol, 0,8 µl) y acetaldehído (1,1 equiv., 0,16 mmol, 9 µl) de manera secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv., 0,29 mmol, 62 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y a continuación, a 50 °C durante 5 h. Se añadieron cantidades adicionales de acetaldehído (1,1 equiv., 0,16 mmol, 9 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv., 0,29 mmol, 62 mg) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente 24 h a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a TA, y se inactivó con NaHCO₃ ac. Sat. hasta pH > 7, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo (70 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/EtOH 99/1 a 95/5) para dar 43 mg (58 %) de CIS-8-(etilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

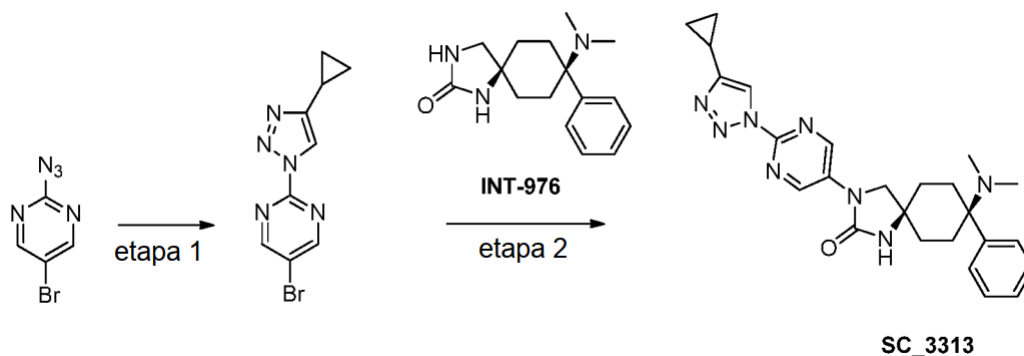
ona (**SC_3275**). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,38 (td, 2H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,81 (td, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). Masa: m/z 504,3 (M+H) $^+$

5 **Síntesis de SC_3292 y SC_3293: enantiómero 1 y enantiómero 2 de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona**



- 10 Se añadió Cs_2CO_3 (0,85 g, 2,61 mmol) a una solución purgada con argón de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1026**) (0,3 g, 0,87 mmol), Xanthphos (45 mg, 0,087 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 mg, 0,087 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (0,29 g, 1,30 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se purgó con argón durante 5 min y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 3 % en DCM) para obtener el compuesto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 0,1 g (23 %) de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,4) en forma de una mezcla de enantiómeros. Condiciones de HPLC preparativa en fase inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 110 mM en H_2O /acetonitrilo, columna: X-BRIDGE-C18 (150*19), 5 μm , gradiente en fase móvil (T/B%): 0/30, 8/82, 8,1/100, 10/100, 10,1/30, 12/30, caudal: 19 ml/min, diluyente: fase móvil + THF. La mezcla enantiomérica de CIS-8-(metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (100 mg) se separó por SFC quiral para proporcionar 35 mg de enantiómero 1 (**SC-3292**) y 40 mg de enantiómero 2 (**SC-3293**) en forma de sólidos blanquecinos. Condiciones de SFC preparativa: columna: Chiralpak IA (250 x 30) mm, 5 μm ; % de CO_2 : 50,0 %; % de codisolvente: 50,0 % (100 % de metanol); flujo total: 70,0 g/min; contrapresión: 100,0 bar; UV: 256 nm; tiempo de apilamiento: 13,5 min; carga/iny.: 9,5 mg; n.º de inyecciones: 11. **SC-3292**: ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,15 (s, 2H), 8,23 (s ancho, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 3,68-3,58 (m, 5H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,13-1,89 (m, 10H), 1,47 (m, 3H). **SC-3293**: ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9,15 (s, 2H), 8,23 (s ancho, 1H), 7,37-7,36 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 5H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 3H), 2,13-1,86 (m, 10H), 1,48 (m, 3H). Masa: m/z 490,3 (M+H) $^+$.

Síntesis de SC_3313: CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5] decan-2-ona

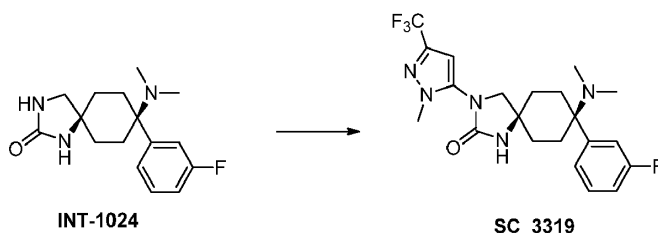


Etapas 1: 5-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidina

Se disolvió 2-azido-5-bromo-pirimidina (400 mg, 1,94 mmol) y etilciclopropano (1,3 equiv., 2,522 mmol, 0,21 ml) en terc-butanol (5 ml). Las soluciones de ascorbato de sodio (0,1 equiv., 0,194 mmol, 38 mg) en agua (2,5 ml) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,1 equiv., 0,194 mmol, 48 mg) en agua (2,5 ml) se añadieron de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambiente durante 18 h, a continuación, se diluyó con 20 ml de NH₄Cl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo (510 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (DCM/EtOH 99/1) para proporcionar 143 mg de 5-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidina en forma de un sólido blanco. Masa: m/z 266,0 (M+H)⁺.

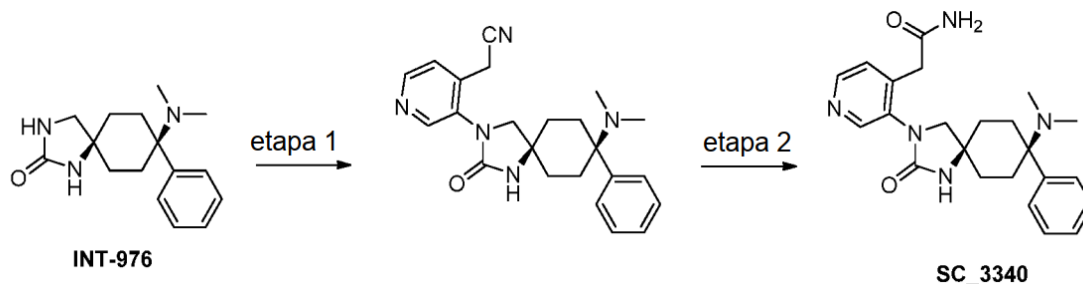
Etapas 2: CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC 3313)

Por analogía con el procedimiento descrito para SC_3103, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidina para convertirse en CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3313). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 10H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,84 (tt, 2H). Masa: m/z 459,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3319: CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

[03 23] Se cargó Cs₂CO₃ (145 mg, 0,45 mmol, 2 equiv.), CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1024) (65 mg, 0,223 mmol, 1 equiv.), Xanthphos (19 mg, 0,033 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol, 0,05 equiv.) y 5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol (102 mg, 0,446 mmol, 2 equiv.) en un vial para reactor de microondas (2-5ml), el vial se selló y se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió 1,4-dioxano (1,5 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en el reactor de microondas durante 10 h. La mezcla resultante se enfrió a TA, se añadió solución de Xanthphos (19 mg, 0,033 mmol, 0,15 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol, 0,05 equiv.) en 1,4 dioxano (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C en el reactor de microondas durante más de 10 h. La suspensión de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gradiente MeOH 0 % a 16 % en DCM) para proporcionar 41 mg (42 %) de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3319). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,71 (s, 1H), 7,41 (q, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,09 (td, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 8H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H). Masa: m/z 440,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3340: CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida



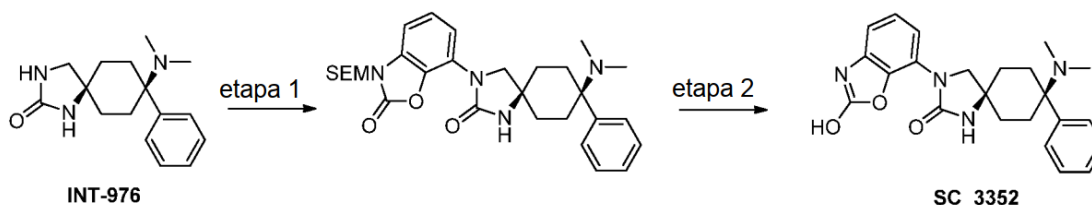
Etapa 1: CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetonitrilo

5 Por analogía con el procedimiento descrito para la etapa 2 **SC_3097**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con (3-bromo-piridin-4-il)-acetonitrilo para convertirse en CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetonitrilo.

Etapa 2: CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida (SC_3340)

A una solución de CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetonitrilo (600 mg, 1,54 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (50 ml) se añadió NaOH (247 mg, 6,16 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 4 % en DCM) y finalmente por HPLC preparativa (columna: Gemini NX-C18 (50 x 4,6), 3 µm, diluyente: DMSO, fase móvil: gradiente HCOOH al 0,05 % en agua/ACN, caudal: 1ml/min) para proporcionar CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida (**SC_3340**) (40 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 4 % después de dos etapas) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,92 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 7H), 6,99 (s, 1H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,32 (bs, 2H), 1,94-1,77 (m, 10H), 1,52 (bs, 2H). Masa: m/z 408,2 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3352: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxibenzo[d]oxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: CIS-7-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

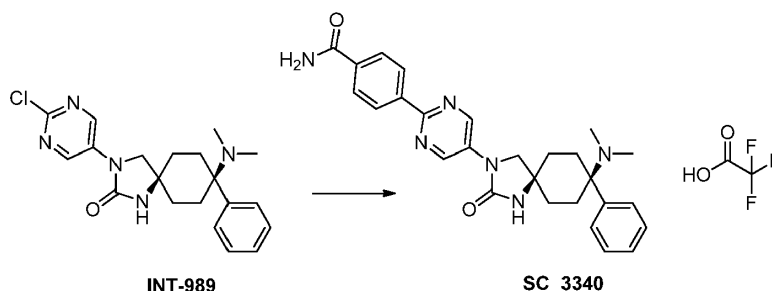
30 Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3103**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 7-bromo-3-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-3H-benzooxazol-2-ona (preparada a partir de 7-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona y cloruro de trimetilsililetoximetilo siguiendo un procedimiento estándar) para convertirse en CIS-7-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. Masa: m/z 537,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxibenzo[d]oxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3352)

A una solución de CIS-7-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1-(2-(trimetilsilil)etoximetil)-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3H-benzooxazol-2-ona (350 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. Sat. (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄

y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 2 %/DCM) para proporcionar CIS-7-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-3-il)-3H-benzooxazol-2-ona (**SC_3352**) (85 mg, 0,21 mmol, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 11,19 (bs, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (t, 1H, J = 8,06), 6,76 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 3,69 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,08-1,76 (m, 10H), 1,56-1,51 (m, 2H). Masa: m/z 407,1 (M+H)⁺.

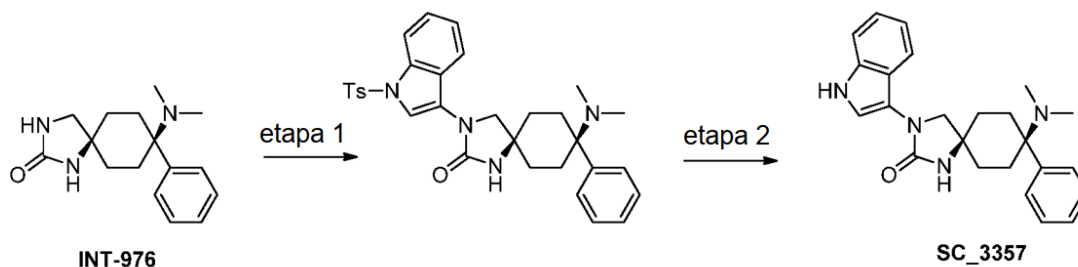
Síntesis de SC_3354: sal de trifluoroacetato de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzamida



10

Se cargó 3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT 989**) (200 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (129 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (X-Phos) (99 mg, 0,21 mmol, 0,4 equiv.) en el recipiente para reactor de microondas y se purgó con nitrógeno (2x). Se añadió 1,4-dioxano anhidro (9 ml) y carbonato de sodio (213 mg, 2,07 mmol, 4 equiv.) de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó 8 h a 120 °C en el reactor de microondas y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc/agua (1/1, v/v) y se filtró a través de un filtro de vidrio. El residuo sólido se disolvió en MeOH/DCM/TFA, se filtró a través de almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 75 mg (25 %) de sal trifluoroacetato de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzamida (**SC_3354**). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,39 (t, 2H). Masa: m/z 471,3 (M+H)⁺.

Síntesis de SC_3357: CIS-8-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapas 1: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-tosil-1H-indol-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

30

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3103**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol para convertirse en CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-tosil-1H-indol-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. Masa: m/z 543,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC_3357)

35

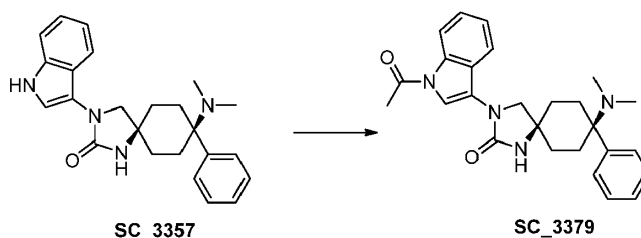
A una solución de 8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (275 mg, 0,51 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (24 ml) se añadió NaOH ac. 10 N (1,2 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, a continuación, se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 2 %/DCM) para proporcionar CIS-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-

40

il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3357**) (130 mg, 0,33 mmol, 65 %) como un sólido de color marrón claro. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 10,55 (bs, 1H), 7,62-7,60 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,37-7,23 (m, 7H), 7,04 (t, 1H, J = 7,48 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,44 Hz), 6,71 (bs, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 10H), 1,59-1,54 (m, 2H). Masa: m/z 389,3 ($M+H$) $^+$.

5

Síntesis de SC_3379: CIS-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

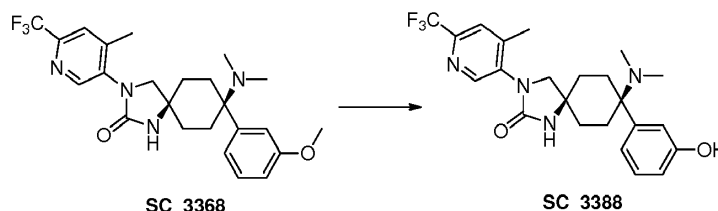


10 A una solución de 8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3357**) (150 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió NaOH (39 mg, 0,96 mmol, 2,5 eq.) y Bu₄NHSO₄ (129 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición de cloruro de acetilo (54 μ l, 0,76 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación, se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 1 %/DCM) seguido de HPLC prep. para proporcionar 3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3379**) en forma de sólido blanquecino. Nota: Se realizaron dos lotes con las mismas reacciones y el rendimiento se calculó en consecuencia. Rendimiento: 13 % (45 mg, 0,1 mmol). (1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,34-8,32 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,36 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 10H), 1,61-1,59 (m, 2H). Masa: m/z 431,2 ($M+H$) $^+$.

15

20

Síntesis de SC_3388: CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-hidroxifenil)-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



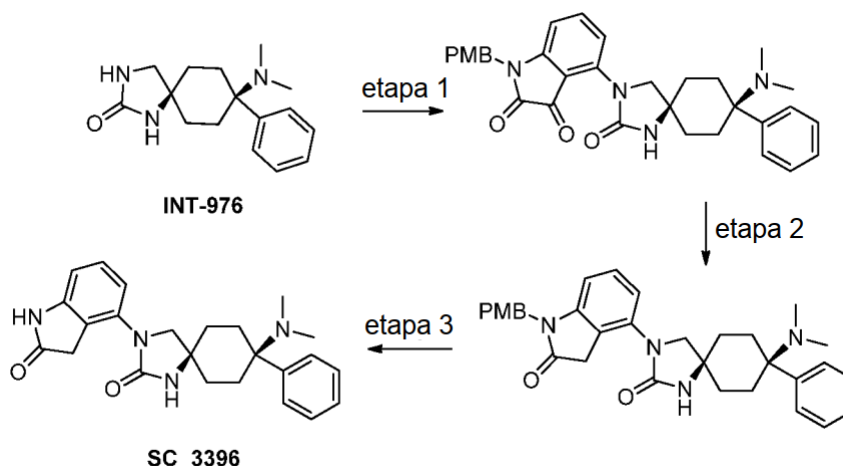
25

Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3368**) (42 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (sol. 1 M en DCM, 4 equiv. 0,36 mmol, 0,36 ml) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante la noche, a continuación, se inactivó con metanol y se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de eluyente DCM/EtOH) para proporcionar 16 mg (39 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-hidroxifenil)-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3388**). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 8H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,54 (t, 2H). Masa: m/z 449,2 ($M+H$) $^+$.

30

35

Síntesis de SC_3396: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)indolin-2-ona



Etapas 1: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-1-(4-metoxibencil)indolina-2,3-diona

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC_3242**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-2,3-diona para convertirse en CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-1-(4-metoxibencil)indolina-2,3-diona. Masa: m/z 539,2 (M+H)⁺.

Etapas 2: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-1-(4-metoxibencil)indolin-2-ona

A una solución de CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-2,3-diona (600 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) en EtOH (9 ml) se añadió hidrato de hidrazina (9 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h, a continuación, se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, MeOH al 0,5 %/DCM) para proporcionar 8-(dimetilamino)-3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (275 mg, 0,52 mmol, 47 %) en forma de un sólido marrón. Masa: m/z 525,2 (M+H)⁺.

Etapas 3: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)indolin-2-ona (SC_3396)

Una solución de CIS-8-(dimetilamino)-3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (275 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.) en TFA (4 ml) se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml), se basificó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC_3396**) (60 mg, 0,14 mmol, 28 %) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, 100 °C): δ (ppm) = 9,98 (bs, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,09 (t, 1H, J = 7,94 Hz), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,97-1,85 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H). Masa: m/z 405,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía y mediante la combinación de los procedimientos descritos anteriormente:

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
SC_3001	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-	INT-987	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC-3022	445,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo				
SC_3002	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirazina-2-carbonitrilo	INT-987	5-bromopirazina-2-carbonitrilo	SC-3022	445,3
SC_3003	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-987	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC-3022	475,3
SC_3004	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-980	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC-3022	435,2
SC_3005	amida del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico	SC_3001	-	SC_3016	463,3
SC_3006	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-metilsulfonil-pirimidina-4-carbonitrilo	INT-987	5-bromo-2-(metiltio)-pirimidina-4-carbonitrilo	SC-3022 (etapa 1); SC_3008 (etapa 2)	523,2
SC_3007	cis-5-[1-(2-metoxi-etil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	SC_3004	-	SC_3045	421,2
SC_3008	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo	INT-987	2-yodo-5-(metiltio)benzonitrilo (etapa 1)	SC-3022 (etapa 1); SC_3008 (etapa 2)	521,3
SC_3009	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-	SC_3090	-	SC_3016	461,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	3-il]-benzamida				
SC_3010	cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida	SC_3072	-	SC_3016	461,3
SC_3011	amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico	SC_3013	-	SC_3016	479,3
SC_3012	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo	SC_3003	-	SC_3045	461,3
SC_3013	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	-	SC_3013	461,3
SC_3014	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo	INT-987	2-cloropirimidina-5-carbonitrilo	SC_3014	445,3
SC_3015	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-metoxipirimidina (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetil-sililo)ciclobutilmetilo (etapa 2)	SC_3013	466,3
SC_3016	acidamida del ácido cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico	SC_3014	-	SC_3016	463,3
SC_3017	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-	SC_3081	metanamina	SC_3028	475,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	3-il]-N-metil-benzamida				
SC_3018	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	1-bromopropano	SC_3013	419,2
SC_3019	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	1-bromo-3-metoxipropano	SC-3013	449,3
SC_3020	cis-5-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	(bromometil) ciclopropano	SC-3013	431,2
SC_3021	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida	SC_3081	amoníaco	SC-3028	461,3
SC_3022	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3022	488,3
SC_3023	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil-metil)-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3015	-	SC_3023	452,3
SC_3024	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	1-bromo-2-metilpropano	SC_3013	433,3
SC_3025	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-600	(3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano	SC-3025	421,2
SC_3026	cis-5-[1-(ciclobutil-	SC_3078	-	SC_3045	444,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo				
SC_3027	cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3075	-	SC_3045	436,3
SC_3028	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida	SC_3081	-	SC_3028	489,3
SC_3029	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	SC_3081	-	SC_3028	533,3
SC_3030	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo	SC_3008	-	SC_3045	507,2
SC_3031	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3084	-	SC_3031	550,2
SC_3032	amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico	SC_3089	-	SC_3032	579,3
SC_3033	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-797	4-bromobenzonitrilo (etapa 1); (bromometil)ciclobutano (etapa 2)	SC_3013	457,3
SC_3034	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-	INT-797	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (etapa 1);	SC-3013	502,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		(bromometil)ciclobutano (etapa 2)		
SC_3035	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-797	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1); (bromometil)ciclobutano (etapa 2)	SC_3013	459,3
SC_3036	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-982	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	459,3
SC_3037	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida	INT-978	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC_3065	462,3
SC_3038	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3022	-	SC_3038	474,2
SC_3039	cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxi-butil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-601	1-bromo-4-metoxibutano	SC_3064	481,3
SC_3040	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-979	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	479,3
SC_3041	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-	INT_600	4-metilbencensulfonato de (1-cianociclobutil)metilo	SC_3013	470,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	carbonitrilo				
SC_3042	amida del ácido cis-N-(ciclobutil-metil)-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico	INT-601	(bromometil)ciclobutano	SC_3064	549,3
SC_3043	cis-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	SC_3019	-	SC_3043	435,2
SC_3044	cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT_600	yodometano	SC_3013	409,2
SC_3045	cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	SC_3040	-	SC_3045	465,3
SC_3046	cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-980	4-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	435,2
SC_3047	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-980	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	465,3
SC_3048	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-987	4-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	445,3
SC_3049	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-	INT-987	4-bromo-6-(metiltio)-pirimidina	SC_3022	466,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				
SC_3050	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida	SC_3022	4-bromopirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	462,3
SC_3051	cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo	INT-987	6-bromopirimidina-4-carbonitrilo	SC_3022	445,3
SC_3052	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida	INT-987	bromobenceno	SC_3022	435,3
SC_3053	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	bromobenceno	SC_3022	418,3
SC_3054	cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo	INT-980	5-cloropirimidina-2-carbonitrilo	SC_3022	435,2
SC_3055	cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-980	bromobenceno	SC 3022	408,3
SC_3056	cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo	INT-980	5-bromo-4-metilpicolinonitrilo	SC_3022	448,3
SC_3057	cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acetamida	SC_3052	-	SC_3045	421,3
SC_3058	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-	SC_3041	-	SC_3058	456,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo				
SC_3059	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-797	5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1); 1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo (etapa 2)	SC_3013	484,3
SC_3060	CIS-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-987	4-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de (1-(terc-butildimetilsililo)xi)ciclobutil)metilo (etapa 2)	SC_3013	459,3
SC_3061	cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-987	3-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de (1-(terc-butildimetilsililo)xi)ciclobutil)metilo (etapa 2)	SC_3013	459,3
SC_3063	cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo	INT-987	5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo (etapa 2)	SC_3013	469,3
SC_3064	cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida	INT-600	2-bromo-N-propilacetamida	SC_3064	476,3
SC_3065	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-986	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC_3065	489,3
SC_3066	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo	SC_3080	-	SC_3066	459,3
SC_3067	cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-	INT-979	5-bromo-6-metoxipicolinonitrilo	SC_3022	478,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo				
SC_3068	cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida	SC_3060	-	SC_3016	477,3
SC_3069	cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo	INT-976	5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 4-metil-bencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2)	SC_3013	460,3
SC_3070	amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-piridina-2-carboxílico	INT-976	5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2)	SC_3013	562,3
SC_3071	cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-976	2-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2)	SC_3013	459,3
SC_3072	cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-987	3-yodobenzonitrilo	SC 3022	443,3
SC_3073	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3022	488,3
SC_3074	éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico	INT-987	5-bromo-4-metil-picolinato de metilo	SC_3022	491,3
SC_3075	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-	INT-987	2-bromo-5-metoxipirazina	SC_3022	450,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona				
SC_3076	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	5-bromo-2-metoxipirimidina	SC_3022	450,3
SC_3077	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-987	4-yodobenzonitrilo	SC_3022	443,3
SC_3078	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo	INT-987	5-bromo-4-metilpicolinonitrilo	SC_3022	458,3
SC_3079	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	2-bromo-5-fluoropirimidina	SC_3022	438,3
SC_3080	cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo	INT-987	4-bromo-3-metoxibenzonitrilo	SC_3022	473,3
SC_3081	éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico	INT-987	4-yodobenzoato de metilo	SC_3022	476,3
SC_3082	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	4-yodo-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina	SC_3022	489,3
SC_3083	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	2-(5-bromotiofen-2-il)piridina	SC_3022	501,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
SC_3084	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonyl-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-bromo-2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benceno	SC_3022	564,2
SC_3085	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	5-bromo-2-(trifluorometil)piridina	SC_3022	487,3
SC_3086	cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	1-bromo-2,4-dimetoxibenceno	SC_3022	478,3
SC_3087	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metilsulfonyl-benzonitrilo	INT_987	2-yodo-4-(metiltio)-benzonitrilo (SC_3022)	SC_3022/SC_3008	521,3
SC_3088	cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo	INT-987	5-bromo-2-fluorobenzonitrilo	SC_3022	461,3
SC_3089	amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico	INT-987	4-bromo-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)bencensulfonamida	SC_3022	593,3
SC_3090	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-987	2-bromobenzonitrilo	SC_3022	443,3
SC_3091	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina	SC_3022	473,3
SC_3092	cis-1-(ciclobutil-metil)-	INT-987	(4-yodofenil)(metil)sulfano	SC_3022/SC_3008	496,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	m/z [M+H] ⁺
	8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona				
SC_3093	cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo	INT-987	2-bromo-5-metoxibenzonitrilo	SC_3022	473,3
SC_3094	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	bromobenceno	SC_3022	418,3
SC_3096	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-987	2-bromopirazina	SC_3022	420,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
SC_3098	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-799	5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina	SC_3097	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,56 (s, 2H), 7,36-7,35 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,19-2,11 (m, 7H), 1,98 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 5H).	534,4
SC_3101	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3098		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,58 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,35-2,32 (m, 4H), 2,25-2,19 (m, 5H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 7H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 3H)	520,4
SC_3102	diclorhidrato de cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3100		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 9,51 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,65 (s, 2H), 7,69-7,68 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 4H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 7H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H).	506,3
SC_3104	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3103		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 5H), 1,84-1,67 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H).	487,3
SC_3106	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3105		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 7,90-7,88 (d, 2H), 7,82-7,80 (d, 2H), 7,50-7,48 (d, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,14-3,10 (m, 5H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,91-1,79 (m, 7H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,05-1,04 (m, 1H), 0,50-0,47 (m, 2H),	468,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					0,34-0,32 (m, 2H).	
SC_3107	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-983	1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene (etapa 1), (bromometil)cyclopropane (etapa 2)	SC3103 (etapa 1), SC_3105 (etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7,85 (t, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (d, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,00-0,99 (m, 1H), 0,53-0,49 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H).	500,2
SC_3108	cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico	SC_3071		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,59-7,55 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,30-7,21 (m, 3H), 3,77-3,73 (s, 2H), 3,21-3,17 (s, 1H), 2,72-2,66 (d, 2H), 2,17-2,09 (m, 5H), 2,02-1,99 (s, 6H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,49-1,37 (m, 3H)	477,3
SC_3109	cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida	INT988	2-bromobenzonitrilo	SC_3097 (etapa 1), SC_3109 (etapa 2)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,52-7,48 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 7H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,25-7,22 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,68-3,65 (s, 3H), 3,13-3,10 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 2,02-1,98 (s, 6H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,44-1,36 (td, 2H).	505,3
SC_3110	cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-988	5-bromo-2-metilpirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,94-8,90 (s, 2H), 7,41-7,34 (d, 4H), 7,32-7,24 (ddd, 1H), 3,76-3,72 (s, 2H), 3,15-3,08 (m, 5H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,57-2,52 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,03-1,99 (s, 6H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,78-1,68 (tq, 1H), 1,65-1,51 (m, 3H), 1,50-1,44 (d, 2H).	478,3
SC_3111	cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-	INT-799	5-bromo-2-cianopirimidina	SC_3103 (etapa 1), SC_3099	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,24-9,20 (s, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H),	447,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo			(etapa 2)	7,37-7,31 (t, 2H), 7,25-7,19 (t, 1H), 3,93-3,89 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,35-2,26 (td, 2H), 2,18-2,10 (tt, 2H), 2,09-2,04 (s, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,93-1,90 (s, 6H), 1,86-1,77 (td, 2H), 1,72-1,62 (s, 1H), 1,59-1,54 (d, 1H), 1,48-1,43 (d, 2H).	
SC_3113	cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibenzonitrilo	INT-976	1-bromo-4-ciano-2-metoxibenceno (etapa 1)	SC_3112	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,30 (t, 2H, J = 7,48 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 7,16 Hz), 5,59 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,30 (s, 2H, fusionado con DMSO-agua), 2,32-2,08 (m, 4H), 1,91-1,87 (m, 7H), 1,68-1,47 (m, 6H).	475,3
SC_3114	cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibenzonitrilo	INT-1008	4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (etapa 1)	SC_3112 (etapa 1, etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,54 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,29 (t, 2H, J = 7,58 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,12 Hz), 5,60 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,21 (s, 2H, fusionado con DMSO-H ₂ O), 2,32-2,27 (m, 2H), 2,08 (bs, 5H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,68-1,46 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 4,0 Hz).	489,1
SC_3115	cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo	INT-1008	2-bromo-benzonitrilo (etapa 1)	SC_3112 (etapa 1, etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,82 (d, 1H, J = 7,56 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 6,98 Hz), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,10 (bs, 4H), 1,94-1,86 (m, 4H), 1,75-1,48 (6H), 0,98 (bs, 3H).	458,9
SC_3116	cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-	INT-799	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1)	SC_3103 (etapa 1), SC_3099 (etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz, a 100 OC), δ (ppm) = 8,79 (s, 1H), 7,46 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,12 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 7,28 Hz), 5,09 (bs, 1H),	477,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	pirimidina-2-carbonitrilo				4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,31-2,15 (m, 4H), 1,98 (m, 7H), 1,74-1,51 (m, 6H).	
SC_3117	cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida	SC_3274	éster oxetan-3-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico (etapa 1)	SC_3105 (etapa 1), SC_3016 (etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,52 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 6H), 7,30-7,17 (m, 4H), 4,63 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,08 Hz), 3,64 (s, 2H), 3,38 (d, 2H, J = 7,32 Hz), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 8H), 1,54-1,35 (m, 4H).	463,4
SC_3118	cis-4-metoxi-5-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo	INT-976	5-bromo-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1)	SC_3103 (etapa 1), SC_3099 (etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,80 (s, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,90-1,74 (m, 7H), 1,48 (d, 2H, J = 13,8 Hz).	393,0
SC_3119	cis-2-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	INT-976	2-bromo-benzonitrilo (etapa 1)	SC_3103 (etapa 1), SC_3099 (etapa 2), SC_3016 (etapa 3)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 7,51 (bs, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,33-2,29 (m, 3H, J = 8,28 Hz), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,93 (bs, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,86 (bs, 5H), 1,73-1,58 (m, 4H).	379,4
SC_3121	cis-3-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-ciclopropil-pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,31-7,22 (ddt, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 1,47 (s, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H).	392,3
SC_3122	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,22 (tt, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,39-2,30 (m, 5H), 1,96 (s, 6H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,57-1,53 (s, 2H).	433,2
SC_3123	cis-8-dimetilamino-3-	INT-976	1-bromo-2-metilsulfonil-	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz,	428,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	(2-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		benceno		DMSO) δ 7,98-7,92 (dd, 1H), 7,81-7,74 (td, 1H), 7,61-7,54 (td, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,29-7,22 (tt, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,98-1,94 (s, 6H), 1,95-1,91 (d, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,58-1,55 (s, 2H).	
SC_3124	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	piperazina-2-ona	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,76-2,70 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,33 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,83 (m, 4H), 1,51-1,43 (s, 2H).	436,3
SC_3125	trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	SC_3127		SC_3016	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,56-7,20 (m, 12H), 3,60 (s, 2H), 2,08-1,92 (m, 6H), 1,69 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H), 0,93 (t, 3H).	393,1
SC_3126	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	SC_3128		SC 3016	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,51-2,38 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).	393,4
SC_3127	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo	INT-1009	2-bromo-benzonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,77 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,17 (t, 1H, 7,2 Hz), 3,77 (s, 2H), 2,10-2,04 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 3H), 1,61-1,58 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 6,8 Hz).	375,1
SC_3128	cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo	INT-1008	2-bromo-benzonitrilo	SC_3103	(DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,89 (bs, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,6), 7,69 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,18 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,73 (s, 2H), 2,08-1,92 (m, 7H), 1,71 (bs,	375,1

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H), 1,59 (bs, 2H.), 0,93 (t, 3H, J = 6,4 Hz).	
SC_3131	cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida	SC_3129		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 2H), 8,79 (t, 1H), 8,43 (dt, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,28 (ddd, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,53 (s, 2H).	471,3
SC_3134	trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo	INT-1009	4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,71 (bs, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,37 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,10 Hz), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,06-1,90 (m, 7H), 1,69-1,53 (m, 4H), 0,92 (t, 3H, J = 6,70 Hz).	405,3
SC_3135	cis-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo	INT-1008	4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,52-7,50 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,04 Hz), 7,30-7,19 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,05-1,72 (m, 8H), 1,53-1,50 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).	405,2
SC_3136	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3124	cloruro de acetilo	SC_3130		478,3
SC_3137	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido piridina-4-borónico	SC_3129	(600 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 2H), 8,70 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,28 (tt, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H).	429,2
SC_3138	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido piridina-3-borónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,43 (dd, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,65 (dd, 1H), 8,58 (dt, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,28 (ddd, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,98 (s, 6H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H).	429,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
SC_3139	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-pirimidina-2-carboxílico	INT-991	2-aminoetanol	SC_3133	(600 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 2H), 8,59 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,30-7,21 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,51 (q, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 10H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 1H).	439,3
SC_3141	cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-[5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, 1H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 3,73 (t, 4H), 3,67 (q, 4H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H).	505,3
SC_3142	cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo	INT-989	ácido cianofenilborónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 2H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (td, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 10H), 1,55-1,48 (m, 2H).	453,2
SC_3143	cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	INT-1008	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC_3103	(DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J = 7,72 Hz), 7,28 (t, 2H, J = 7,54 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,02 (bs, 4H), 1,90-1,69 (m, 5H), 1,51-1,48 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 6,56 Hz).	407,2
SC_3144	trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	INT-1009	5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,87 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,50 (d, 2H, J = 7,52 Hz), 7,31 (t, 2H, J = 7,20 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 6,88 Hz), 4,04 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,07-1,95 (m, 6H), 1,70-1,54 (m, 4H), 0,93 (t, 3H, J = 6,62 Hz).	407,3
SC_3145	cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-991	morfolina	SC_3133	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,30-7,22 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 6H), 3,51 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 8H), 1,89-1,74 (m,	478,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H), 1,54-1,44 (m, 2H).	
SC_3147	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonyl-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-(metilsulfonylmetil)benzeno	SC 3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 6H), 7,30-7,22 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,98-1,90 (m, 8H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,61-1,48 (d, 2H).	442,2
SC_3148	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-992	morfolina	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,26 (td, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,69-3,60 (m, 8H), 3,38 (s, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,54-1,45 (s, 2H).	451,3
SC_3149	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	clorhidrato de tiomorfolina-1,1-dióxido	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,47-2,27 (m, 2H), 2,04-1,74 (m, 10H), 1,51-1,42 (m, 2H).	485,2
SC_3150	cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3-bromo-4-fluoro-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (td, 5H), 7,26 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,01-1,74 (m, 10H), 1,92 (d, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).	369,2
SC_3151	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico	INT-991	2-(metilamino)etanol	SC_3133	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,61 (q, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,01 y 2,83 (ambos s, juntos 3H, rotámeros de amida), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 8H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H).	453,2
SC_3152	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo	INT-976	5-bromo-2-morfolino-piridina-4-carbonitrilo	SC 3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,67-7,30 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 4H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,10-1,87	461,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					(m, 10H), 1,53-1,31 (m, 2H).	
SC_3153	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	SC_3272		SC_3016	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 2H).	393,2
SC_3154	cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfonil-benceno	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,89-7,83 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H).	446,2
SC_3155	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzonitrilo	INT-976	4-bromo-3-fluoro-benzonitrilo	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,85-7,79 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,26 (tt, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H).	393,2
SC_3156	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzonitrilo	INT-976	4-bromo-3,5-difluoro-benzonitrilo	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 8H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H).	411,2
SC_3157	cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	metanol en lugar de n-butanol como disolvente	SC_3120	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,76 (s, 2H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,27 (ddt, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,01-1,74 (m, 10H), 1,52-1,45 (m, 2H).	382,2
SC_3158	cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	bencilamina	SC_3120	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 4H), 7,19 (tq, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,88 (s, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H).	457,3
SC_3159	cis-8-dimetilamino-3-	INT-989	ácido	(4-SC_3129	1H RMN (600 MHz,	446,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		fluorofenil)borónico		DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 8,37-8,30 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,34-7,25 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,08-1,80 (m, 10H), 1,55-1,46 (m, 2H).	
SC_3160	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-995	4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 4H).	451,3
SC_3161	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-994	4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 3,68-3,56 (m, 8H), 2,64 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,42 (d, 2H), 1,15 (dt, 2H).	451,3
SC_3163	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluorobenzamida	SC_3156		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,48 (br s, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H).	429,2
SC_3164	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluorobenzamida	SC_3155		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,26 (tt, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H).	411,2
SC_3165	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-994	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,86 (dt, 4H), 1,44 (d, 2H), 1,25-1,17 (m, 2H).	434,2
SC_3166	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-	INT-995	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,27 (t, 2H),	434,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona				7,22-7,16 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,49 (q, 4H).	
SC_3167	cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-997	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,19 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,96 (t, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).	426,1
SC_3168	trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-998	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,12 (d, 4H), 2,03 (s, 6H), 1,85 (t, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H).	426,1
SC_3170	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	piperidina	SC_3120	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,49 (s, 2H), 7,39-7,24 (m, 6H), 3,65-3,63 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 6H).	435,3
SC_3171	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	pirrolidina	SC_3120	¹ H RMN (CDCl ₃): δ 8,43 (s, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 3H), 5,05 (br s, 1H), 3,53 (t, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,30-2,06 (m, 10H), 1,99-1,96 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 2H).	421,3
SC_3172	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido pirimidin-5-ilborónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMF) δ 9,56 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,63 (dq, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,57 (td, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,58 (td, 2H).	430,2
SC_3174	trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-995	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (d, 6H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,56 (dd, 2H), 1,48 (td, 2H).	447,2
SC_3175	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-	SC_3152		SC_3016		480,6

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico					
SC_3176	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,28 (tt, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 10H), 1,50 (s, 2H).	447,2
SC_3177	cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido 1,3-benzotiazol-6-ilborónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, 4H), 7,29 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,42 (d, 2H), 1,97 (d, 10H), 1,54 (d, 2H).	485,2
SC_3178	cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,80 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H).	436,2
SC_3179	cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-2-piridil)morfolina	como SC_3097 etapa 2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,20 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,37 (p, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,96 (s, 7H), 1,91-1,85 (m, 5H), 1,49-1,42 (m, 2H).	436,3
SC_3180	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-2-feniltiazol	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,43-7,35 (m, 8H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,45 (br m, 2H), 1,96-1,79 (m, 10H), 1,53-1,50 (m, 2H).	433,2
SC_3181	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	tetrahidro-2H-piran-4-amina	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,42 (s, 2H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,84-3,79 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 12H), 1,50-1,40 (m, 4H).	451,3
SC_3183	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-	INT-976	2-bromo-4-feniltiazol	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,09 (br s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37-	433,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				7,24 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 10H), 1,54 (m, 2H).	
SC_3184	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirrol-2-yl)-1H-piridin-5-yl]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1H-pirrol-2-yl-piridina	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9,07 (s, 2H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,72-6,71 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,97 (m, 10H), 1,52 (m, 2H).	468,2
SC_3185	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-5-yl]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 2H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,28 (dq, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 10H), 1,58-1,47 (m, 2H).	481,2
SC_3187	cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-3-metilbenceno	SC_3186		363,2
SC_3188	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-4-metilbenceno	SC_3186		363,2
SC_3189	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-4-trifluorometilbenceno	SC_3186		417,2
SC_3190	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno	SC_3186		433,2
SC_3191	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno	SC_3186		433,2
SC_3192	éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-benzoico	INT-976	2-bromobenzoato metilo	de SC_3186		407,2
SC_3193	éster metílico del	INT-976	3-bromobenzoato	de SC_3186		407,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	ácido cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico		metilo			
SC_3194	éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico	INT-976	4-bromobenzoato de metilo	SC_3186		407,2
SC_3195	cis-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromobenzo[d][1,3]dioxol	SC_3186		393,2
SC_3196	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromoquinolina	SC_3186		400,2
SC_3197	cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	6-bromoindolina	SC_3186		390,2
SC_3198	éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpiridina-2-carboxílico	INT-976	5-bromo-4-metilpicolinato de metilo	SC_3186		422,2
SC_3199	cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina	SC_3186		394,2
SC_3200	cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC_3186		421,2
SC_3201	cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-3-metoxipiridina	SC_3186		380,2
SC_3202	cis-8-dimetilamino-8-	INT-976	2-bromo-5-	SC_3186		418,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	fenil-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		trifluorometilpiridina			
SC_3203	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo	INT-976	3-bromo-5-cianopiridina	SC_3186		375,2
SC_3204	cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-3-metilpiridina	SC_3186		364,2
SC_3205	cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-metoxipiridina	SC_3186		380,2
SC_3206	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-3-trifluorometilbenceno	SC_3186		417,2
SC_3207	cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromobenzo[d][1,3]dioxol	SC_3186		393,2
SC_3209	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3,5-dimetil-1H-pirazol	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9,00 (s, 2H), 7,81 (br s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 10H), 1,51 (br m, 2H).	446,2
SC_3210	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	rac-piperidin-3-ol	SC_3182	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 8,48 (s, 2H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,00-1,66 (m, 12H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,34 (t, 2H).	451,2
SC_3211	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-	INT-989	rac-piperidin-3-ol	SC_3182	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 8,48 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,24-	451,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,40-3,39 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,00-1,66 (m, 12H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (t, 2H).	
SC_3212	cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	2-piperazin-1-iletanol	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,37 (p, 5H), 7,27 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,53 (q, 4H), 2,49-2,27 (m, 7H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H).	480,3
SC_3213	ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético	SC_3146		INT-991	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 4H), 7,33 (d, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,19 (s, 2H), 2,62 (t, 4H), 2,37 (d, 2H), 2,20-1,96 (m, 8H), 1,88 (t, 2H), 1,43 (t, 2H).	494,3
SC_3214	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridina	SC_3208	¹ H RMN (600 MHz, DMSO + 2 vol % TFA) δ 9,85 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,41 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66-7,46 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 2H).	484,3
SC_3215	cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-994	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (dd, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,86 (td, 2H), 1,80 (dt, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,09 (td, 2H).	447,2
SC_3216	trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-998	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,64 (dt, 2H).	439,2
SC_3217	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-	INT-997	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,05 (dd,	439,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				1H), 6,95 (dd, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,62 (dt, 2H).	
SC_3218	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1,1-dióxido de 4-[5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-tiazinano (preparado como etapa 1 de SC_3097)	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,25 (tt, 1H), 4,23 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H).	553,2
SC_3219	cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1000	5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,26 (d, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,78 (d, 2H).	474,2
SC_3220	cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1000	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,17 (td, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 5H), 2,19-2,09 (m, 8H), 1,90-1,74 (m, 4H).	487,3
SC_3222	cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	N-bencil-5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6): δ 8,52 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,30-7,17 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,47-1,43 (m, 2H).	471,2
SC_3223	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico	INT-976	5-bromopirimidina-2-carboxilato de etilo (etapa 1), 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (etapa 3)	SC_3103 (etapa 1), INT-991 (etapa 2), SC_3133 (etapa 3)	1H RMN (DMSO-d6): δ 9,04 (s, 2H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 16H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,21-2,00 (m, 12H), 1,66-1,64 (m, 2H).	585,3
SC_3225	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	2-(metilamino)etanol	SC_3182	1H RMN (DMSO-d6): δ 8,46 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 3,61-3,50 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,47-1,45 (m,	425,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H).	
SC_3226	cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	INT-976	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103 (etapa 1), SC_3016 (etapa 2)		487,3
SC_3227	cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina	SC_3186		417,1
SC_3228	cis-8-dimetilamino-3-(5-metilpirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-metilpirazina	SC_3186		459,1
SC_3229	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-5-fluoropirimidina	SC_3186		433,2
SC_3230	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-fluoropirimidina	SC_3186		458,1
SC_3231	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromopirazina	SC_3186		471,1
SC_3232	cis-3-([2,1,3]benzoxadiazol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromobenzo[c][1,2,5]-oxadiazol	SC_3186		444,1
SC_3233	cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acetamida	SC_3169	cloruro de amonio	SC_3133	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,73 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,01-1,71 (m, 10H), 1,55-1,48 (m, 2H).	423,2
SC_3234	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromotiofen-2-il)piridina	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,45-8,43 (d, 2H), 7,87 (br s, 1H), 7,54-7,53 (d, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,35-6,34 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 10H), 1,51-1,49 (m, 2H).	433,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
SC_3236	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1002	morfolina	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (dt, 5H), 7,27 (t, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (s, 8H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,43 (d, 2H).	437,3
SC_3237	cis-3-[2-(3,4-difluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido (3,4-difluorofenil)borónico	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 2H), 8,22-8,12 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,06-1,75 (m, 12H), 1,50 (d, 2H).	463,2
SC_3241	cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida	SC_3213	cloruro de amonio	SC_3133	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,38 (d, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,67 (t, 4H), 3,54-3,50 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,47 (t, 4H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,96 (s, 7H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H).	493,3
SC_3243	cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-(5-bromo-2-piridil)-4-metil-piperazina	SC_3242 (etapa 2)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,46 (t, 2H).	449,3
SC_3244	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1,1-dióxido de 4-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)-1,4-tiazinano	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,36 (h, 4H), 7,30-7,17 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,13 (t, 4H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,91 (d, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H).	499,3
SC_3245	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,28 (tt, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H).	419,2
SC_3246	cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan	INT-979	2-cloropirimidina-5-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 3,86 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,29-	449,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo				3,19 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,16 (td, 2H), 2,00 (s, 7H), 1,83 (dt, 2H), 1,50-1,40 (m, 5H).	
SC_3247	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	1-metilpiperazin	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 2H), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,63 (dd, 4H), 2,45-2,29 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 2H).	450,3
SC_3248	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3245	4-metilbencensulfonato de [1-(terc-butil(dimetil)silil)-oxociclobutil]metilo	INT-988 (etapa 1)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 2H), 7,38 (d, 4H), 7,27 (p, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,26 (ddd, 2H), 2,19 (tt, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,92 (qd, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H).	504,3
SC_3249	cis-2-[1-(3-metoxipropil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo	SC_3246		SC_3099	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,23 (td, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,91 (d, 5H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,73 (tt, 2H), 1,42 (d, 2H).	435,3
SC_3250	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-(trifluorometil)piridina	SC 3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 2H).	419,3
SC_3251	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo	INT-976	5-bromopiridina-2-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,89 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H).	376,2
SC_3252	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan	INT-989	morfolina	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,64 (dd, 4H), 3,59 (dd,	437,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-2-ona				4H), 3,54 (s, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 1,96 (s, 7H), 1,93-1,73 (m, 3H), 1,50-1,44 (m, 2H).	
SC_3253	cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-metil-pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,31-7,19 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H).	366,3
SC_3254	cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3253	bromuro de 2-metoxibencil	SC_3105	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,90 (s, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 4H), 6,95-6,87 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,68-2,64 (m, 5H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,49-1,43 (m, 4H).	486,2
SC_3255	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3248		SC_3099	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,31 (td, 2H), 2,15 (td, 2H), 2,07 (d, 1H), 1,93 (d, 7H), 1,83 (dt, 2H), 1,67 (t, 1H), 1,56 (q, 1H), 1,47 (d, 2H).	490,3
SC_3256	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3253	4-metilbencensulfonato de [1-(terc-butil(dimetil)silil)-oxociclobutil]metilo	INT-988 (etapa 1)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 2H), 7,37 (d, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,16 (tt, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,67 (qd, 1H), 1,55 (td, 2H), 1,51-1,42 (m, 3H).	450,3
SC_3257	cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3260		SC_3099	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,29 (td, 2H), 2,14 (tt, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,96-1,87 (m, 8H), 1,82 (td, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,54 (dp, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H).	422,3
SC_3258	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan	INT-976	5-bromo-4-metil-piridina-2-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61-7,57 (m,	390,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo				1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,38 (d, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 9H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 2H).	
SC_3259	cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3253	2-(bromometil)piridina	SC_3105	1H RMN (DMSO-d6): δ 8,94 (s, 2H), 8,52-8,51 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,45-7,42 (d, 1H), 7,38-7,22 (m, 6H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,57-1,42 (m, 4H).	457,2
SC_3260		INT-976	5-bromopirimidina	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,50 (t, 2H).	352,2
SC_3261	cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3260	4-metilbencensulfonato de [1-(terc-butil(dimetil)silil)-oxíciclobutil]metilo	INT-988 (etapa 1)	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,37 (d, 4H), 7,27 (p, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,23 (td, 1H), 2,17 (tt, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,91 (dt, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 5H).	436,3
SC_3262	cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3255		SC_3099	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 2H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,43 (td, 2H), 2,14 (tt, 2H), 1,99 (td, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H).	476,2
SC_3263	cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-3-fluoro-benceno	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,58-7,50 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 3H), 6,77-6,71 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,47 (t, 2H).	368,2
SC_3264	cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-	INT-976	1-bromo-3-metilsulfonilbenceno	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53	428,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				(t, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,28 (qd, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,49-2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 2H).	
SC_3265	cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-4-metilsulfonylbenceno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,83-7,70 (m, 5H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27 (tt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H).	428,2
SC_3266	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3-bromopiridazina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,82 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,55 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,47-2,29 (m, 1H), 1,97 (s, 10H), 1,54-1,48 (m, 2H).	352,2
SC_3267	cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo	INT-976	4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo (etapa 1)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3099 (para etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,50-7,50 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,18 (bs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,05-2,19 (m, 2H), 1,85 (bs, 5H), 1,70 (bs, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H).	391,2
SC_3268	cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-fluorobenceno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,46 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,26 (td, J = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,49 (t, J = 9,3 Hz, 2H).	368,2
SC_3269	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-fenil-pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 8,34-8,28 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (s, 3H), 7,28 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,06-1,72 (m, 10H), 1,52 (d, J = 10,8 Hz, 2H).	428,3
SC_3270	cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-	SC_3245	oxetan-3-ilmetil metilbencensulfonato	4-SC_3099 (para etapa	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9,24 (s, 2H), 7,49 (d, 2H),	476,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		(etapa 2)	1), SC_3105 (para etapa 2)	7,34 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H).	
SC_3271	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3245	(bromometil)-ciclopropano	SC_3099 (para etapa 1), SC_3105 (para etapa 2)	1H RMN (DMSO-d6): δ 9,26 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,29-2,23 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 7H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,52-0,48 (m, 2H), 0,36-0,36-0,32 (m, 2H).	460,1
SC_3272	cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo	INT-976	4-bromobenzonitrilo	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,82-7,71 (m, 3H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H).	375,2
SC_3273	cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-4-fluorobenceno	SC_3103		368,2
SC_3274	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo	INT-976	2-bromobenzonitrilo	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,77 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,3, 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,26 (tt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,01-1,75 (m, 10H), 1,59-1,50 (m, 2H).	375,2
SC_3276	cis-1-[(1-hidroxiciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metilpirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3256		SC_3099	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,54-3,36 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (td, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 7H), 1,81 (td, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,49-1,42 (m,	436,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H).	
SC_3277	cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-[(5-bromopirimidin-2-il)metilo]morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 2H), 7,87-7,65 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,28 (dq, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (t, 4H), 2,43 (t, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H).	
SC_3278	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidropiran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina	SC_3120	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,50 (s, 2H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 1,99-1,71 (m, 12H), 1,50-1,44 (m, 4H).	465,2
SC_3279	amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico	INT-990	4-metilbencensulfonato de (1-(terc-butildimetilsililoxi)ciclobutil)metilo (etapa 1), 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (etapa 2)	SC_3105 (etapa 1), SC_3133 (etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 9,12 (s, 2H), 8,63 (t, 1H), 7,36-7,33 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,52-3,34 (m, 16H), 3,35 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 6H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 6H).	669,4
SC_3280	cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (etapa 1), (bromometil)ciclopropano (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3105 (etapa 2), SC_3099 (etapa 3)	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 7,86 (t, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (d, 2H), 2,29-2,22 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 5H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H).	486,2
SC_3281	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamida	INT-989	clorhidrato de 2-(metilamino)acetamida	SC_3120	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,48 (s, 2H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 10H), 1,45 (m, 2H).	438,2
SC_3282	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan	INT-976	(5-bromopirimidin-2-il)(cianometil)carbamato de terc-butilo (etapa 1)	SC_3103 (para etapa 1), etapa 3 de	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 8,45 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (t, 1H),	424,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-3-il)-pirimidin-2-il]amino]-acetamida			SC_3100 (para etapa 2)	3,74 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,46-2,28 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,45 (m, 2H).	
SC_3283	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3284		SC_3099	1H RMN (DMSO-d6): δ 8,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 6H), 1,92-1,89 (m, 5H), 1,72 (t, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,51-0,46 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H).	473,3
SC_3284	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-984	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6): δ 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35-7,34 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 5H), 2,00 (m, 6H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,53-0,48 (m, 2H), 0,33-0,30 (m, 2H).	487,3
SC_3285	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico	SC_3239	cloruro de tiofeno-2-carbonilo	SC_3240	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 2H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, 5H), 7,27 (td, 1H), 7,19 (dd, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H), 1,99-1,75 (m, 10H), 1,54-1,48 (m, 2H).	477,2
SC_3286	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida	SC_3239	cloruro de benzoilo	SC_3240	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,39 (d, 4H), 7,28 (dt, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,05-1,76 (m, 10H), 1,55-1,49 (m, 2H).	471,3
SC_3287	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-feniltiofeno	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6): δ 7,80-7,70 (br s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 7H), 7,20-7,17 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 10H), 1,48 (m, 2H).	432,2
SC_3288	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-	INT-984	1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)benceno	SC_3103	1H RMN (CDCl3): δ 7,49 (d, 1H), 7,41-7,22 (m, 8H), 4,45 (s, 2H), 3,64 (s, 2H),	496,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona				3,15 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 2H).	
SC_3289	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonyl-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3288		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7,49-7,37 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 5H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,03-1,01 (m, 1H), 0,49-0,45 (m, 2H), 0,31-0,28 (m, 2H).	482,3
SC_3290	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonyl-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	1-bromo-2-(metilsulfonylmetil)benzeno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, 1H), 7,39 (td, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (td, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 8H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H).	460,3
SC_3291	cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonyl-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1025	1-bromo-2-(metilsulfonylmetil)benzeno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (td, 2H), 7,16 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H).	460,3
SC_3294	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 7,08 (td, 1H), 3,69-3,60 (m, 8H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,96-1,70 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 2H).	469,3
SC_3295	cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-[4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz at 100 °C), δ (ppm) = 7,88 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 8H), 3,38 (s, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03-	491,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					1,88 (m, 13H), 1,56-1,51 (m, 2H).	
SC_3296	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-[4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona	SC_3103	1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 0C), δ (ppm) = 8,11 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,73 (bs, 4H), 3,52 (bs, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,33 (bs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 13H), 1,56-1,53 (m, 2H).	492,3
SC_3297	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (etapa 1), ácido 4-piridinilborónico (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3129 (para etapa 2)	1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 0C), δ (ppm) = 8,65 (d, 2H, J = 5,92 Hz), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 5,96 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 5H), 2,04 (s, 6H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 2H).	442,3
SC_3298	cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-[4-(5-bromo-4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona	SC_3103	1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 0C), δ (ppm) = 8,52 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,79-3,78 (t, 4H, 5,08 Hz), 3,57 (t, 4H, 5,26 Hz), 3,39 (s, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 13H), 1,54-1,50 (m, 2H).	546,3
SC_3299	cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8,55 (s, 1H), 7,77 (bs, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,92 (t, 2H, J = 5,04 Hz), 3,39 (s, 2H), 3,33 (bs, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 10H), 1,54-1,39 (m, 2H).	518,2
SC_3300	cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-isoquinolina	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 0C), δ (ppm) = 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,46 Hz), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 10H), 1,68-1,64 (m, 2H).	401,2
SC_3301	cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-9-fenil-1,3-	INT-976	5-bromo-isoquinolina	SC_3103	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 0C), δ (ppm) = 9,29 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J	401,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				= 5,92 Hz) 7,98-7,96 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 10H), 1,68-1,63 (m, 2H).	
SC_3302	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 11,42 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 10H), 1,56-1,49 (m, 2H).	390,2
SC_3303	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-2-(piridin-4-il)tiazol	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,62 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 10H), 1,51 (m, 2H).	434,1
SC_3304	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)	INT-1026	4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina	etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros)	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,56 (s, 2H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 3,66-3,55 (m, 10H), 3,49 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 6H), 1,86-1,82 (m, 3H), 1,50-1,41 (m, 3H).	507,3
SC_3305	cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)	INT-1026	4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina	etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros)	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,56 (s, 2H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 3,63-3,49 (m, 12H), 3,31 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,11-1,84 (m, 10H), 1,42 (m, 3H).	507,2
SC_3306	cis-3-[2-(azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-azetidin-1-il-5-bromo-pirimidina	etapa 2 de SC_3242	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 OC), δ (ppm) = 8,48 (s, 2H), 7,36-7,26 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,99 (t, 4H, J = 7,18 Hz), 3,50 (s, 2H), 2,35-2,26 (m, 4H), 2,03 (s, 6H), 1,95-1,91 (m,	407,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H), 1,52-1,50 (m, 2H).	
SC_3307	cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-pirimidina	etapa 2 de SC_3242	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,62 (s, 2H), 7,37-7,25 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 4,38 (t, 4H, J = 12,40 Hz), 3,55 (s, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H).	443,2
SC_3308	cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-3-trifluorometil-piridin-2-il)-morfolina	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 6H), 3,71 (bs, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (bs, 4H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,55-1,52 (m, 2H).	504,3
SC_3309	cis-8-metilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3308		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 8,12 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 7,62 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 7,38 Hz), 7,14 (s, 1H), 3,75-3,71 (m, 6H), 3,03 (t, 4H, J = 8,88 Hz), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 8H), 1,58-1,55 (m, 2H).	490,4
SC_3310	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-(trifluorometoxi)-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,32-8,26 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,47 (t, 2H).	435,2
SC_3311	cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-metilsulfonilpiridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,66 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,03-1,68 (m, 10H), 1,52-1,46 (m, 2H).	429,2
SC_3312	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo	INT-976	6-bromopiridina-3-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,66 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,51-	376,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					1,44 (m, 2H).	
SC_3314	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona	SC_3103	1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,14 (s, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,34-7,23 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,88 (bs, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (bs, 2H), 2,33 (bs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 10H), 1,53 (bs, 2H).	464,2
SC_3315	amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carboxílico	SC_3312		SC_3016	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,48-2,28 (m, 2H), 1,95 (d, 10H), 1,53-1,46 (m, 2H).	394,2
SC_3316	cis-3-[4-(azetidín-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-azetidín-1-il-5-bromo-2-metil-pirimidina	etapa 2 de SC_3242	1H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 7,85 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 4,11 (t, 4H, J = 7,40 Hz), 3,33 (s, 2H), 2,33-2,30 (m, 7H), 2,02 (s, 6H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 2H).	421,2
SC_3317	cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida	INT-976	2-bromobenzonitrilo	SC_3103 (etapa 1), SC_3016 (etapa 2)	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,50 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,90 (t, 2H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H).	393,2
SC_3318	cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-997	1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)-benceno	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H).	448,2
SC_3320	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-997	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)morfolina	SC_3319	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 3,71-3,60 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s,	457,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					6H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H).	
SC_3321	cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-metilsulfonilpiridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 10H), 1,54-1,48 (m, 2H).	429,2
SC_3322	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromopirrol[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3173 (para etapa 2)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 11,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,75-2,41 (m, 8H, superpuesto con pico de disolvente residual), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H).	390,2
SC_3323	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida (enantiómero 1)	SC_3239	cloruro de acetilo	SC_3240	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,40 (s, rotámero), 7,67 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, rotámero), 1,96 (s, 6H), 1,97 (s, rotámero), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H).	409,2
SC_3324	cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)	INT-1026	5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina	etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros)	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,52 (s, 2H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 3,66-3,55 (m, 7H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 11H), 2,01-1,82 (m, 9H), 1,50-1,41 (m, 3H).	518,3
SC_3325	cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahidrofuran-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan	INT-1026	5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina	etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8,52 (s, 2H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 3,66-3,55 (m, 7H), 3,48 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 10H), 2,01-1,83 (m, 10H), 1,50-1,41	518,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-2-ona			separación de enantiómeros)	(m, 3H).	
SC_3326	cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-4,6-dimetil-pirimidin-2-il)morfolina	SC 3103	-	465,3
SC_3327	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1027	morfolina	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 6H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,91 (t, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H).	443,2
SC_3328	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-3-carboxílico	SC_3312		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (dq, J = 13,7, 6,6, 5,6 Hz, 5H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H).	394,2
SC_3329	cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-997	5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,66-7,63 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H).	428,2
SC_3330	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1027	2-(metilamino)etanol	SC_3120	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,61 (dd, 2H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 2H).	431,2
SC_3331	cis-8-dimetilamino-3-	INT-1027	4-(4,4,5,5-tetrametil-	SC_3208	¹ H RMN (600 MHz,	489,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona		DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,96 (t, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H).	
SC_3332	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona	etapa 2 de SC_3097	1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 7,89 (s, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,39 (s, 2H), 3,30 (bs, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 10H), 1,56-1,51 (m, 2H).	463,2
SC_3333	cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (etapa 1), 2-tributylestanil-piridina (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3162 (para etapa 2)	1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,64 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,45 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,88 (t, 1H, J = 7,04 Hz), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 5H), 2,04 (s, 6H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 2H).	442,3
SC_3334	cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3-bromo-4-metilsulfanil-piridina (etapa 1)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3008 (para etapa 2)	1H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8,77-8,72 (m, 2H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 3,60 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,36 (bs, 2H), 2,03-1,82 (m, 10H), 1,60-1,58 (m, 2H).	429,3
SC_3335	cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	7-bromo-benzotiazol	SC_3103		407,1
SC_3336	cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1025	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)morfolina	SC 3319	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 3,69-3,60 (m, 8H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 2H).	469,3
SC_3337	cis-2-[8-dimetilamino-	SC_3122	2-cloro-N,N-dimetil-	INT-988	1H RMN (600 MHz,	518,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida		acetamida	(etapa 1)	DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,25 (ddd, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (td, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H).	
SC_3338	cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona	SC_3208	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,55 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,25 (td, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H).	497,3
SC_3339	cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]amino]-acetamida	INT-976	(5-bromo-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-acetonitrilo (etapa 1)	etapa 2 de SC_3242 (para etapa 1), SC_3016 (para etapa 2)	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,93 (s, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (bs, 2H), 6,58 (bs, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,35-2,32 (m, 5H), 2,03-1,97 (m, 8H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 2H).	438,4
SC_3341	cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonyl-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3-bromo-4-metansulfonilmetil-piridina	etapa 2 de SC_3097	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 4,88 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 4,88 Hz), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,99-1,83 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H).	443,4
SC_3342	cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-piperazin-2-ona	SC_3242 (etapa 2)	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,32-2,02 (m, 10H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).	463,3
SC_3343	cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-	INT-976	5-bromo-2,4-dimetil-pirimidina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,28-	380,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona				7,24 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 5H), 2,03-1,77 (m, 10H), 1,56-1,49 (m, 2H).	
SC_3344	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-oxo-2,3-dihidroisoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético	INT-989	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona	SC_3208	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (dd, 3H), 7,66-7,51 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,27 (t, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,39 (t, 2H).	483,3
SC_3345	cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-[[5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridil]-metil-amino]etanol	SC_3103	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,55-8,51 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (td, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 (td, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,48 (t, 2H).	492,3
SC_3346	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3,3,3-trifluoroprop-1-ino, 2-azido-5-bromo-pirimidina	SC_3313	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,56 (d, 1H), 9,16 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 10H), 1,60-1,47 (m, 2H).	487,3
SC_3347	cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	3-metilbut-1-ino, 2-azido-5-bromo-pirimidina	SC_3313	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (td, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,08 (hept, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,01-1,76 (m, 10H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).	461,3
SC_3348	cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1,1-dióxido de 1,4-tiazinano, 5-bromo-2-cloro-piridina (etapa 1)	SC_3242	1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,97 (t, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,04 (t, 4H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H).	484,2
SC_3349	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo	INT-976	5-bromo-2-cloropiridina-3-carbonitrilo, morfolina	SC_3242	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,74-3,69	461,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					(m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H).	
SC_3350	cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonyl-1H-pirrol-2-yl)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-1-metilsulfonyl-pirrol-2-yl-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (dd, 4H), 7,28 (dt, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,98 (s, 10H), 1,53-1,44 (m, 2H).	468,2
SC_3351	cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-yl)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol (etapa 1)	SC_3357	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 10,77 (bs, 1H), 7,37 (bs, 4H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,81 (bs, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 10H), 1,60-1,56 (m, 2H).	389,3
SC_3353	cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benceno	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,62 (t, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H).	452,2
SC_3355	cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2-yl)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-bromo-1-metil-pirrol-2-yl-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,44-2,25 (m, 2H), 2,08-1,74 (m, 10H), 1,52 (t, 2H).	404,3
SC_3356	cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-yl)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona	SC_3351	cloruro de acetilo	SC_3379	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,12 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 3,64 Hz), 7,36-7,22 (m, 6H), 7,16 (d, 1H, J = 7,80 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 10H), 1,61-1,56 (m, 2H).	431,2
SC_3358	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan	INT-976	6-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (s, 1H),	390,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo				7,39-7,34 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,43-2,15 (m, 5H), 2,11-1,70 (m, 10H), 1,52 (s, 2H).	
SC_3359	cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo	INT-976	6-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbonitrilo	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,52 (t, 2H).	394,2
SC_3361	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metilpiridina-3-carboxílico	SC_3358		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,37-2,26 (m, 5H), 2,05-1,75 (m, 10H), 1,51 (t, 2H).	408,2
SC_3362	amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-piridina-3-carboxílico	SC_3359		SC_3016	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 10H), 1,50 (t, 2H).	412,2
SC_3363	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1038	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,39-2,25 (m, 8H), 2,01-1,78 (m, 10H), 1,58-1,48 (m, 2H).	447,2
SC_3364	cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo	INT-976	3-bromopiridina-4-carbonitrilo	SC_3242	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,37 (td, 4H), 7,26 (td, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 7H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).	376,2
SC_3365	cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1045	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (etapa 2)	SC_3354	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (41, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,28 (dt, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,44-2,22 (m, 2H),	500,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					1,98-1,87 (m, 11H), 1,58-1,46 (m, 2H).	
SC_3366	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1039	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01-1,77 (m, 10H), 1,58-1,49 (m, 2H).	517,2
SC_3367	cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1040	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,02-1,80 (m, 10H), 1,60-1,47 (m, 2H).	501,2
SC_3368	cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1041	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,92 (dt, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,35-2,30 (m, 5H), 1,98 (s, 7H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H).	463,2
SC_3369	cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1042	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H).	473,1
SC_3370	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 5H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).	451,2
SC_3371	cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	metilamina	SC_3239	¹ H RMN (600 MHz, DMSO + TFA) δ 8,69 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,52 (dt, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,68 (d, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,24 (t, 2H), 1,86 (d,	381,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2H), 1,39-1,31 (m, 2H)	
SC_3372	cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1042	4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)morfolina	SC_3242	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,70-3,61 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 2,31-2,12 (m, 5H), 2,06 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H).	491,2
SC_3373	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciclopropancarboxílico	SC_3371	cloruro de ciclopropancarbonilo	SC_3240	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,47-2,29 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 10H), 1,49 (t, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H), 0,70 (dt, 2H).	449,3
SC_3374	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico	SC_3371	cloruro de 2,5-dimetilpirazol-3-carbonilo	SC_3240	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,74 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 2H).	503,3
SC_3375	cis-3-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2,4-bis(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,26 (td, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,44-2,24 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 8H), 1,86 (s, 2H), 1,53 (t, 2H).	487,2
SC_3376	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-[(6-bromo-quinazolin-2-il)-metil-amino]-etanol	SC_3242	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,99 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 9,24 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 4,31 (bs, 1H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,66 (bs, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 10H), 1,56-1,54 (m, 2H).	475,1
SC_3377	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	6-bromo-2-morfolin-4-il-quinazolina	SC_3242	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 9,05 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,38-7,27 (m, 5H), 7,18 (s, 1H),	487,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					3,81-3,67 (m, 10H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 10H), 1,57-1,54 (m, 2H).	
SC_3378	cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1047	2-trifluorometil-5-bromopirimidina	SC_3103	¹ H RMN (DMSO-d6): δ 9,21-9,15 (s, 2H), 8,19-8,18 (s ancho, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27-7,25 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 4H), 1,91 (m, 7H), 1,47 (s, 2H).	476,2
SC_3380	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	6-bromo-quinazolina	SC_3103	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 9,35 (s,1H), 9,10 (s,1H), 8,65 (d,1H, J = 9,04) 7,91-7,89 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,56 (bs, 2H).	402,2
SC_3381	cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo	INT-976	5-bromo-2-cloropiridina-4-carbonitrilo (etapa 1), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3129 (para etapa 2)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 6H), 7,27 (td, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 8H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H).	507,3
SC_3382	amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahydro-piran-4-carboxílico	SC_3371	cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo	SC_3240	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,79 (ddd, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,17 (td, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H).	493,3
SC_3383	cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamida	SC_3371	cloruro de pivaloilo	SC_3240	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 2H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 10H), 1,54-1,45 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).	465,3
SC_3384	cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-	INT-989	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-	SC_3208	¹ H RMN (600 MHz, CDCl3) δ 9,05 (s, 2H),	497,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona		8,08 (d, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,35-2,14 (m, 4H), 2,10 (s, 6H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,28 (s, 0H).	
SC_3385	cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	6-bromo-1-(terc-butilsilanil-metoximetil)-2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol (etapa 1)	SC_3242 (para etapa 1), etapa 2 de SC_3352 (para etapa 2)	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 10,94 (bs, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,06 (m, 2 H), 6,84 (bs, 1H), 3,72 (t, 4H, 4,56 Hz), 3,55 (s, 2H), 3,45 (t, 4H, 4,56 Hz), 2,372,24 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 10H), 1,52-1,50 (m, 2H)	475,2
SC_3386	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1043	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC 3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,54 (d, 2H).	465,2
SC_3387	cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1048	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona	SC_3129	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,83 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,45-2,31 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 10H), 1,51 (t, 2H).	482,3
SC_3389	cis-3-[6-(azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (etapa 1), azetidina (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3120 (para etapa 2, 160 °C)	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,03 (t, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,47-2,29 (m, 2H), 2,25 (p, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,89 (s, 4H), 1,47 (t, 2H).	453,2
SC_3390	cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo	SC_3364	bromometilciclopropano	INT-952	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,29 (ddd, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,58 (d, 2H), 1,52-	430,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					1,44 (m, 2H), 1,01 (ddt, 1H), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,37-0,31 (m, 2H).	
SC_3391	cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 10H), 1,52 (t, 2H).	487,2
SC_3392	cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, CDC13) δ 8,13 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,33 (dd, 3H), 5,84 (s, 1H), 3,84 (t, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,37 (t, 4H), 2,29-2,12 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,60 (t, 2H).	454,3
SC_3393	cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1044	5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina	SC_3319	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,40-2,24 (m, 5H), 1,99-1,90 (m, 8H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H).	467,2
SC_3394	cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidroindol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1049	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona	SC_3354	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 5H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,48 (t, 2H).	482,3
SC_3395	cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-bromo-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 8H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H).	426,2
SC_3397	cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-[[6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metil-amino]-etanol (etapa 1)	SC_3242 (para etapa 1), etapa 2 de SC_3352 (para etapa 2)	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 10,62 (bs, 1H), 7,48-7,24 (m, 6H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,58 (bs, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 5,62 Hz), 3,54-3,50 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,37-	463,3

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
					2,32 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,96-1,91 (m, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H).	
SC_3398	cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	4-(5-bromo-3-metil-2-piridil)morfolina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,71 (t, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,93 (t, 4H), 2,41-2,37 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,91-1,82 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 2H).	450,3
SC_3399	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3409	bromometilciclopropano	SC_3105	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,68-8,68 (d, 1H, J = 2,32 Hz), 8,42-8,40 (d, 1H, J = 9,04 Hz), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,11-3,10 (d, 2H, J = 6,68 Hz), 2,71-2,68 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 2H), 0,36-0,35 (m, 2H).	501,4
SC_3400	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3399		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 8,72-8,71 (d, 1H, J = 2,28 Hz), 8,42-8,40 (d, 1H, J = 9,04 Hz), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,14-3,13 (d, 2H, J = 6,76 Hz), 2,42 (bs, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 5H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,44-1,41 (d, 2H, J = 12,2 Hz), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).	487,2
SC_3401	cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3404	bromometilciclobutano (etapa 1)	SC_3105 (para etapa 1), SC_3099 (para etapa 2)	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 9,23 (s, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,00 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,30-3,28 (d, 2H, J = 7,24 Hz), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 3H), 2,06-1,78 (m, 13H), 1,46-1,43 (m, 2H).	492,1
SC_3402	cis-1-(ciclopropil-	SC_3404	bromometilciclopropano	SC_3105	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400	492,0

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona				MHz), δ (ppm) = 9,21 (s, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,09 (d, 2H, J= 6,4 Hz), 2,70 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,01-1,00 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 2H), 0,35-0,33 (m, 2H).	
SC_3403	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3402		SC_3099	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 9,25 (s, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,04 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,89 (s, 2H), 3,12 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,41 (bs, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 7H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).	478,4
SC_3404	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	2-trifluorometil-5-bromopirimidina	SC_3242	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 9,15 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,21-7,04 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,38-2,37 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,57-1,53 (m, 2H).	437,9
SC_3405	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3319	bromometilciclopropano	SC_3105	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,39-7,36 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 3,78-3,67 (m, 5H), 3,10-3,08 (d, 2H, J = 6,12 Hz), 2,64-2,60 (d, 2H, J = 13,32 Hz), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,54-0,52 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).	494,3
SC_3406	cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3405		SC_3099	¹ H RMN a 100 °C (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ (ppm) = 7,39-7,24 (m, 3H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 5H), 3,11-3,10 (d, 2H, J = 5,40 Hz), 2,30-2,23 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 5H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,54-0,52 (m, 2H), 0,36-0,33 (m, 2H).	480,0

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
SC_3407	cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3148		SC_3099		437,3
SC_3408	cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-(azetidin-1-il)-2-cloro-3-metil-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,44-7,36 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 3,82 (t, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,36-2,26 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,49 (t, 2H).	438,3
SC_3409	cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	2-bromo-5-metilsulfonil-piridina	SC_3103	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,67 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,11 (td, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,41-2,37 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H).	447,2
SC_3410	cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	2-(azetidin-1-il)-5-brorno-4-fluoropiridina	SC_3103		
SC_3411	cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	2-(azetidin-1-il)-5-bromopiridina	SC 3103		
SC_3412	cis-3-(1-(ciclopropancarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)(ciclopropil)metanona	SC_3103		
SC_3413	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanol	SC_3242		
SC_3414	cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-	INT-1024	5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-	SC_3242		480,2

Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		(trifluorometil)-1H-pirazol			
SC_3415	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-1-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC 3242		
SC_3416	cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3415	bromometilciclopropano	SC_3105		
SC_3417	cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida	INT-1024	2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida	SC_3242		
SC_3418	cis-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida	SC_3417	bromometilciclopropano	SC_3105		
SC_3419	cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridina	SC_3103		404,3
SC_3420	cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-976	5-bromo-3-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridina (etapa 1)	SC_3352		408,2
SC_3421	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-4-il)-1,3-	INT-976	4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-c)piridina	SC_3352		390,2

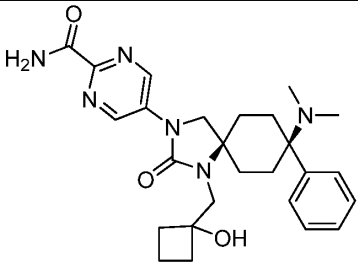
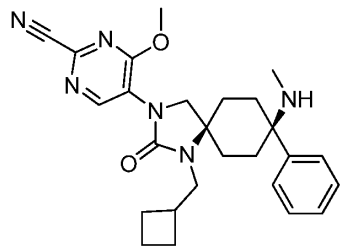
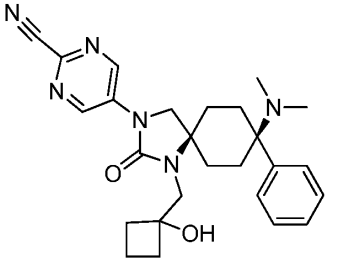
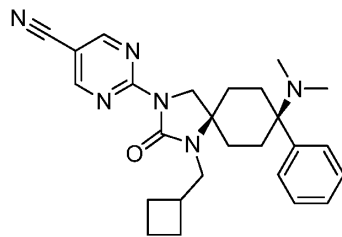
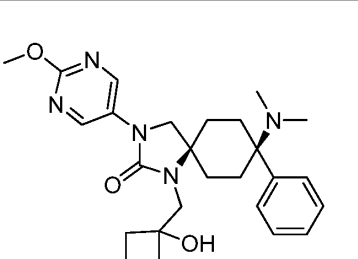
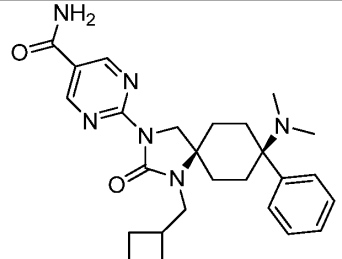
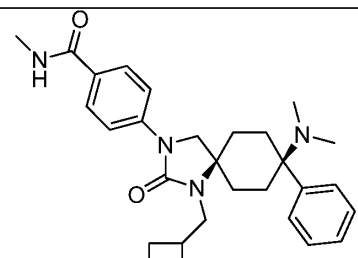
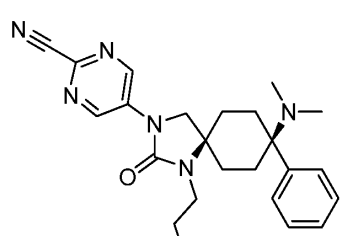
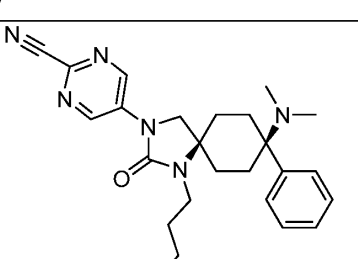
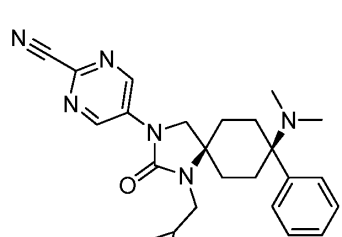
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	diazaespiro[4.5]decan-2-ona					
SC_3422	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina	SC_3354		430,2
SC_3423	cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-989	ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico	SC_3354		445,2
SC_3424	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (etapa 1), tiofen-2-ilborónico (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3354 (para etapa 2)		
SC_3425	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (etapa 1), morfolina (etapa 2)	SC_3103 (para etapa 1), SC_3103 (para etapa 2)		
SC_3426	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1068	2-trifluorometil-5-bromopirimidina	SC_3103		502,2
SC_3427	cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1070	2-trifluorometil-5-bromopirimidina	SC 3103		
SC_3428	cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona		SC_3122	SC_3099		
SC_3429	cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	SC_3200		SC_3099		

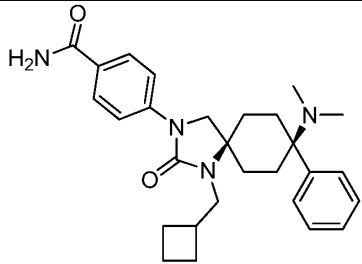
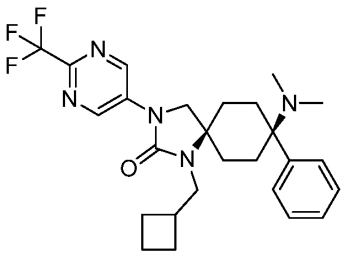
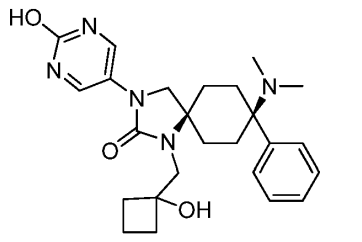
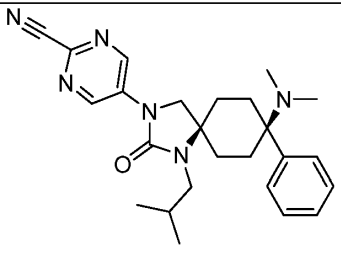
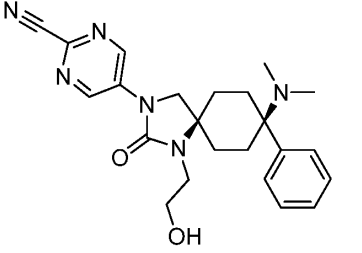
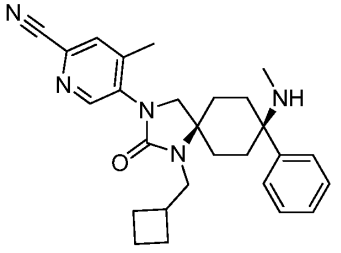
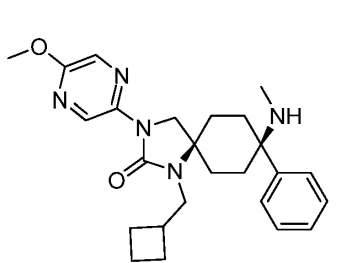
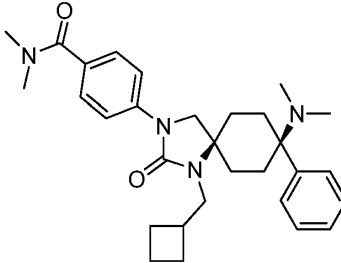
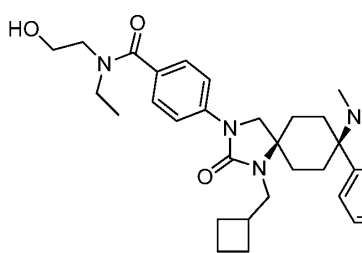
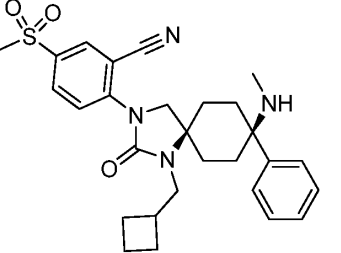
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
SC_3430	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	3-bromo-4-(metilsulfonyl)piridina	SC_3103		
SC_3431	cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC_3242		
SC_3432	cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC_3242		
SC_3433	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC_3242		
SC_3434	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1024	5-bromo-1-(2-(metilsulfonyl)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol	SC_3242		
SC_3435	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1076	metilamina	SC_3239		
SC_3436	cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1076	ciclopropanol	SC_3224		440,3
SC_3437	cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-	INT-1024	N-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilciclopropancarboxamida	SC_3103		481,3

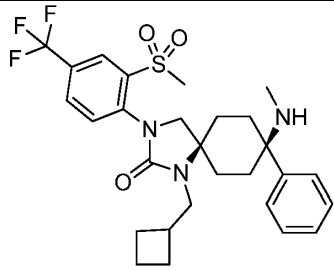
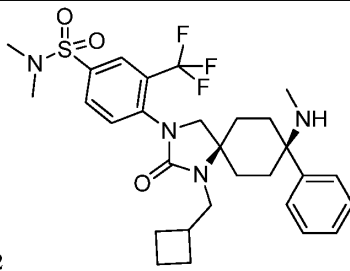
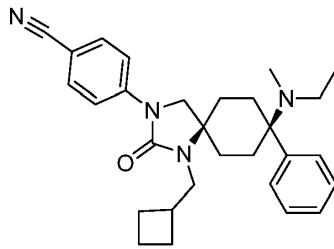
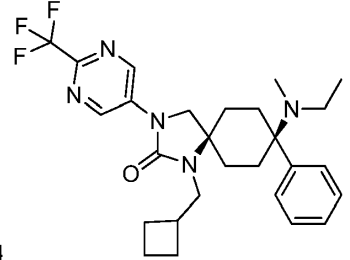
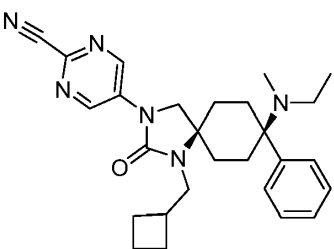
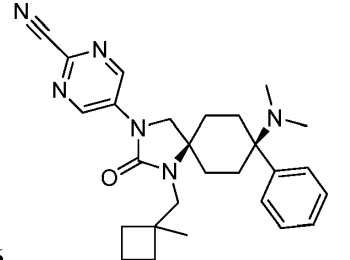
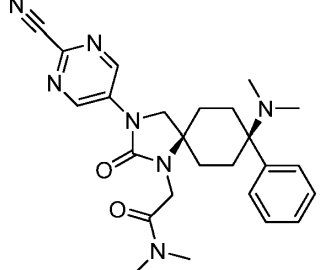
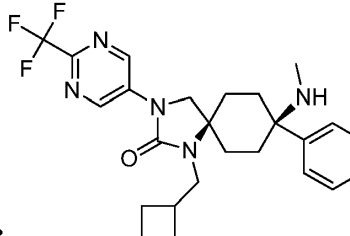
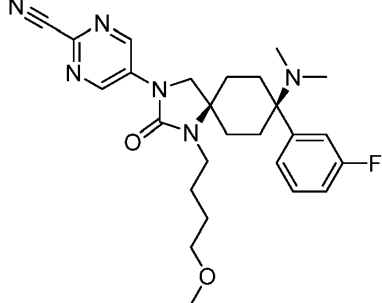
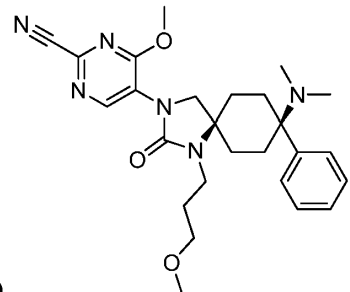
Ejemplo	Nombre químico	Reactivo I	Reactivo II	por analogía con el procedimiento	Datos de ¹ H RMN	m/z [M+H] ⁺
	metilciclopropancarboxamida					
SC_3438	cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamida	INT-1024	N-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamida	SC_3103		497,3
SC_3439	cis-3-(4-(azetidina-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1077	azetidina	SC_3120		493,2
SC_3440	cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1077	oxetan-3-ilmetanol	SC_3224		524,2
SC_3441	cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1078	2,2,2-trifluoroetanol	SC_3224		508,2
SC_3442	cis-3-(2-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	INT-1078	2-(metilamino)etanol	SC_3120		483,3

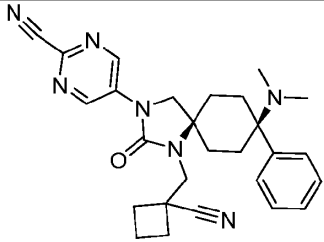
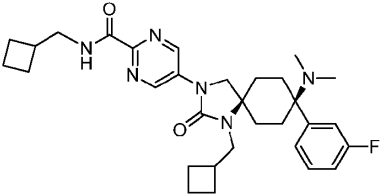
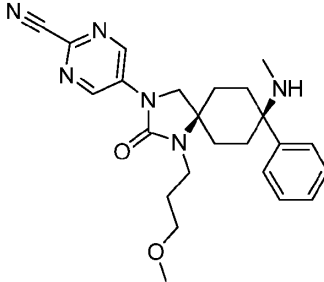
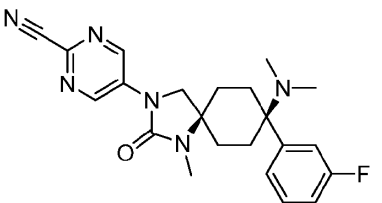
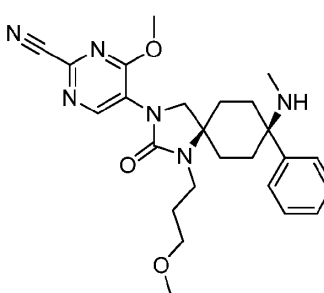
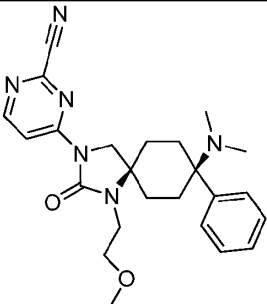
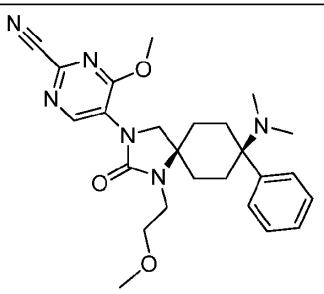
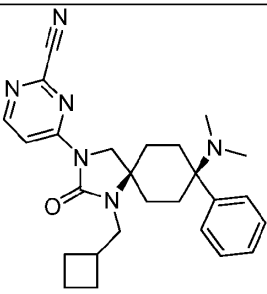
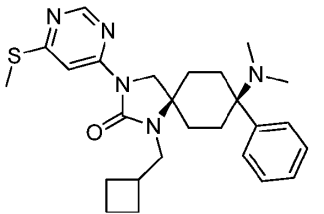
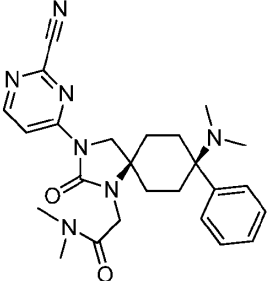
Estructuras químicas de todos los ejemplos

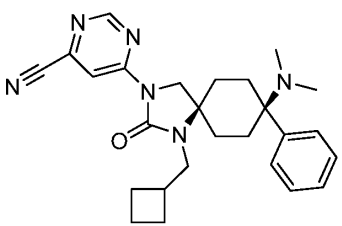
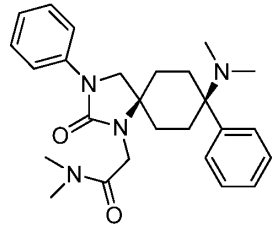
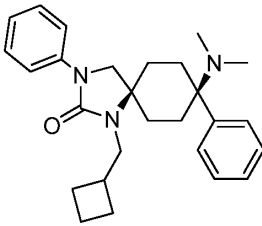
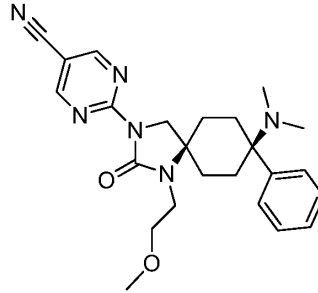
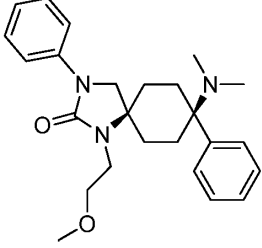
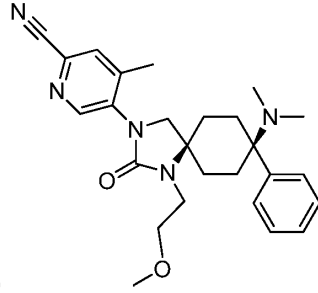
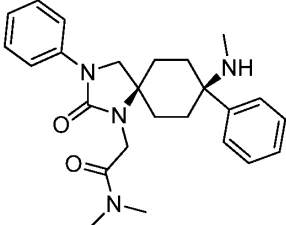
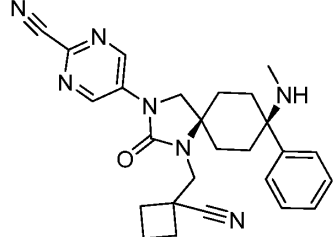
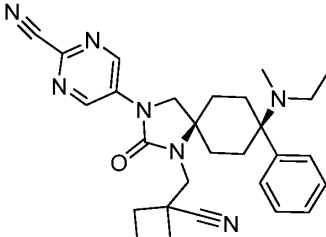
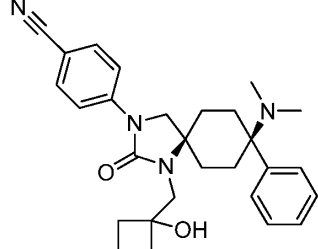
SC_3001	SC_3002
SC_3003	SC_3004
SC_3005	SC_3006
SC_3007	SC_3008
SC_3009	SC_3010

 SC_3011	 SC_3012
 SC_3013	 SC_3014
 SC_3015	 SC_3016
 9SC_3017	 SC_3018
 SC_3019	 SC_3020

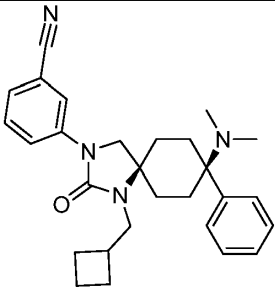
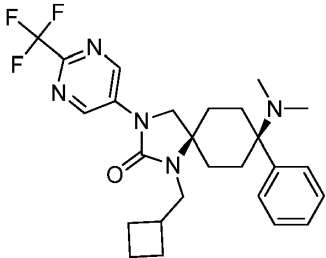
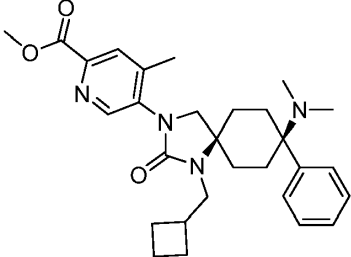
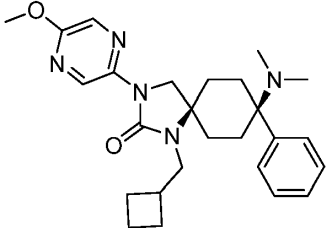
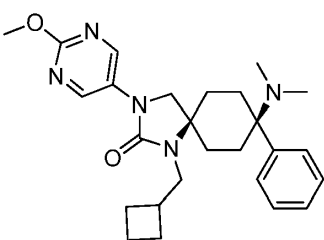
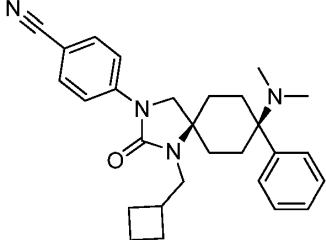
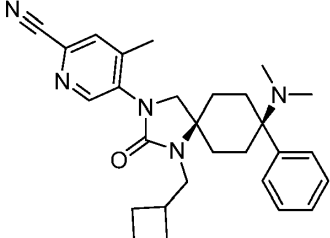
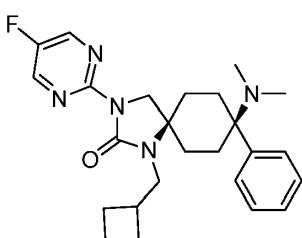
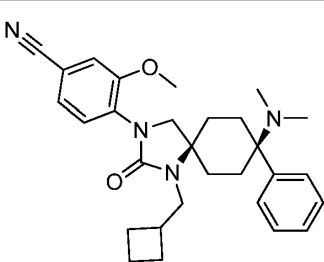
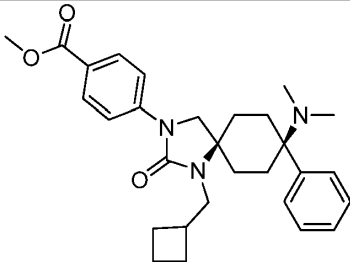
 SC_3021	 SC_3022
 SC_3023	 SC_3024
 SC_3025	 SC_3026
 SC_3027	 SC_3028
 SC_3029	 SC_3030

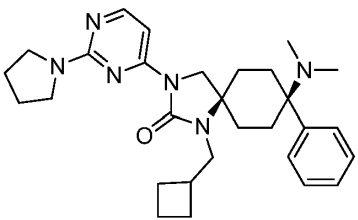
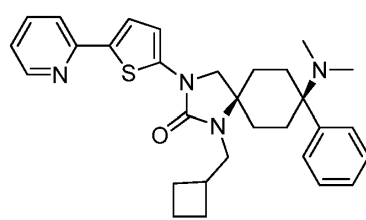
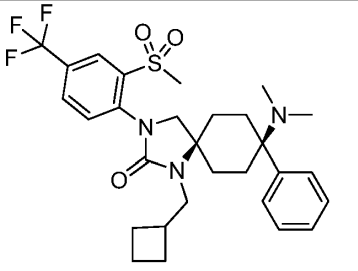
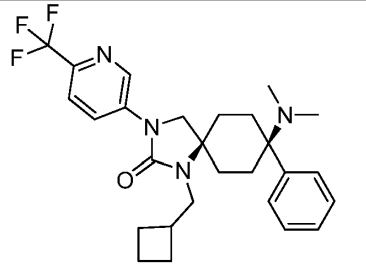
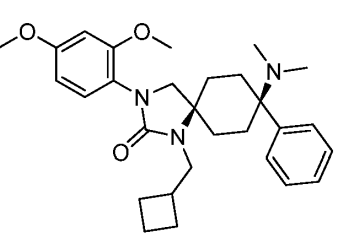
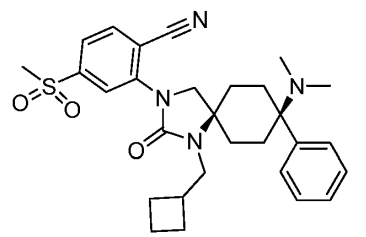
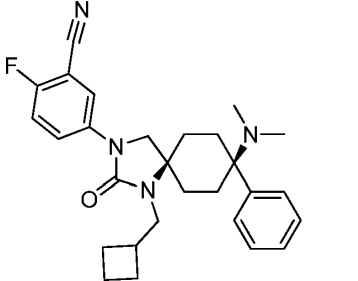
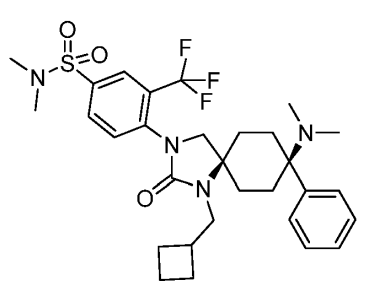
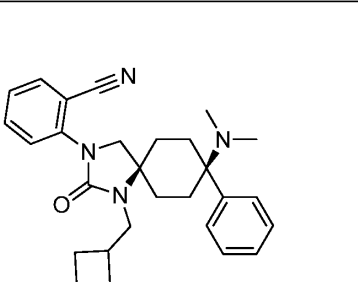
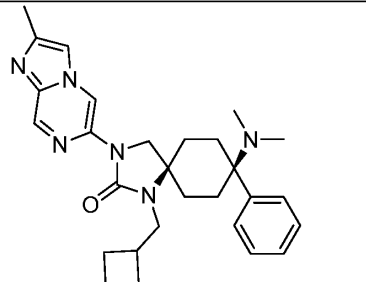
 SC_3031	 SC_3032
 SC_3033	 SC_3034
 SC_3035	 SC_3036
 SC_3037	 SC_3038
 SC_3039	 SC_3040

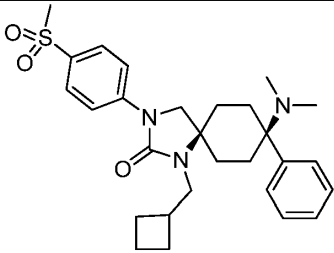
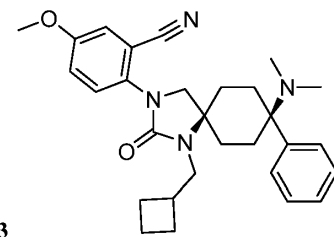
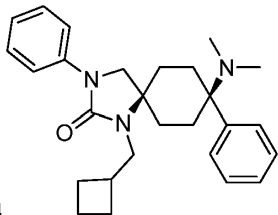
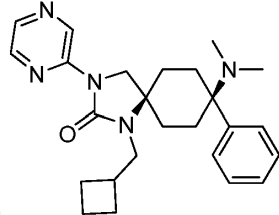
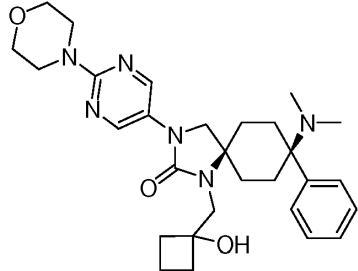
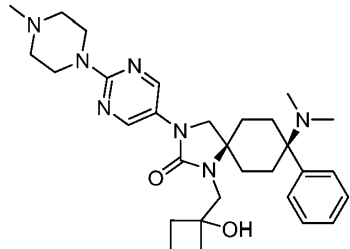
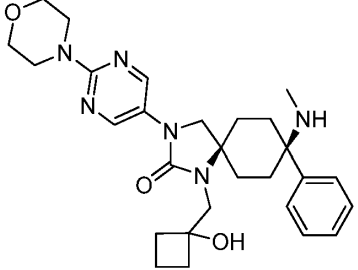
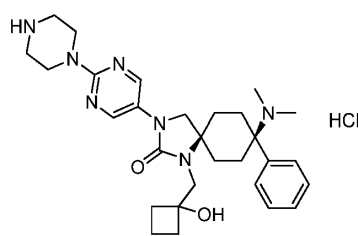
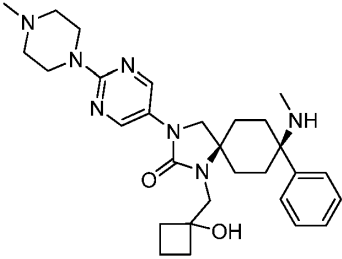
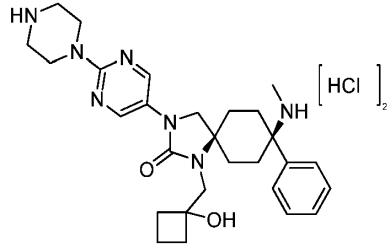
 SC_3041	 SC_3042
 SC_3043	 SC_3044
 SC_3045	 SC_3046
 SC_3047	 SC_3048
 SC_3049	 SC_3050

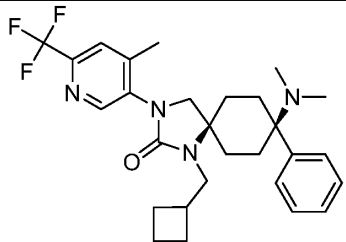
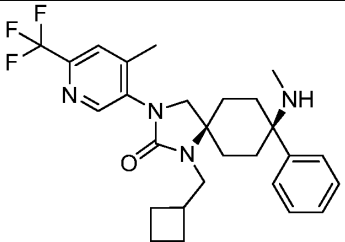
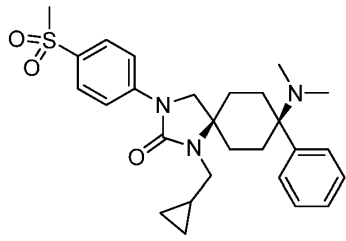
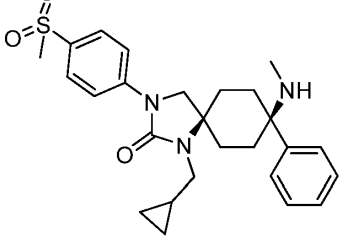
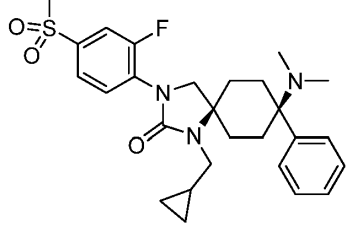
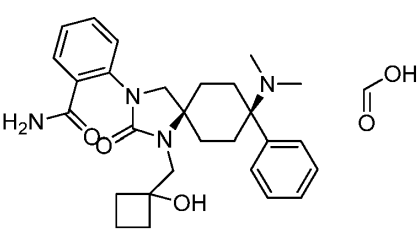
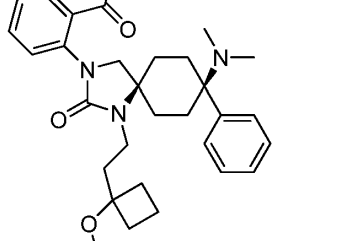
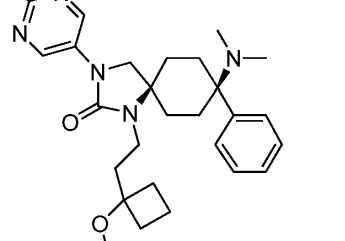
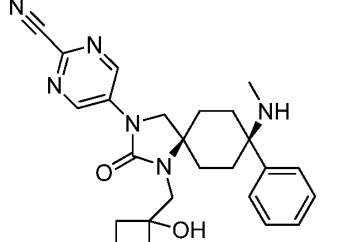
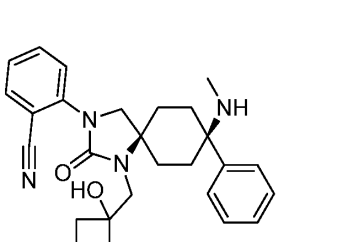
 SC_3051	 SC_3052
 SC_3053	 SC_3054
 SC_3055	 SC_3056
 SC_3057	 SC_3058
 SC_3059	 SC_3060

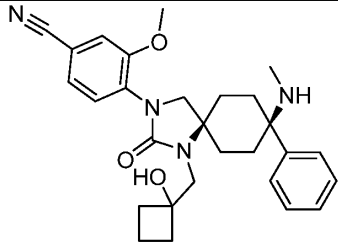
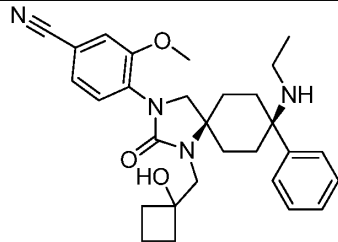
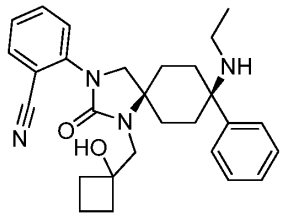
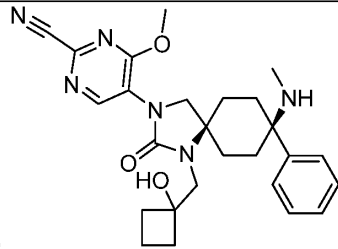
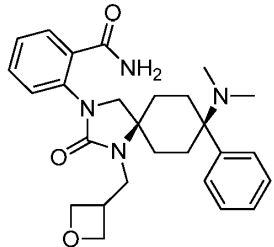
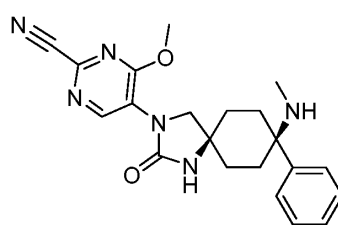
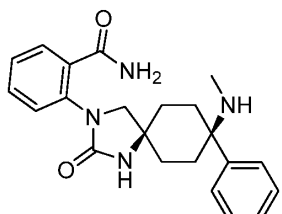
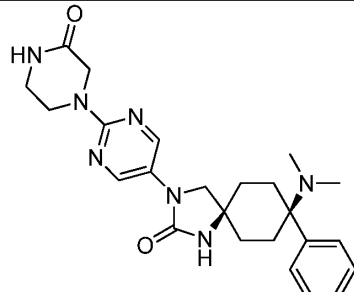
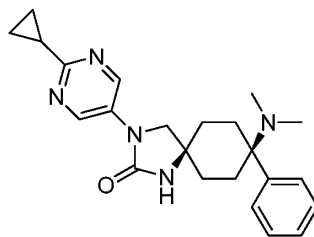
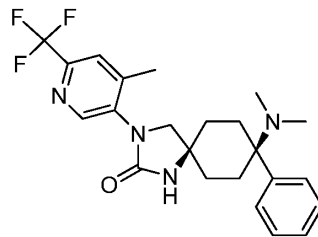
SC_3061	SC_3063
SC_3064	SC_3065
SC_3066	SC_3067
SC_3068	SC_3069
SC_3070	SC_3071

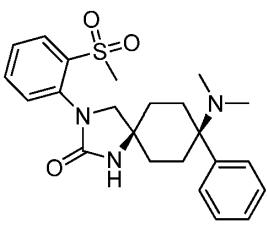
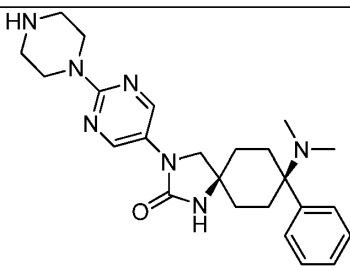
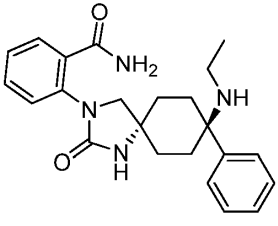
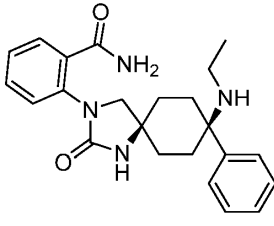
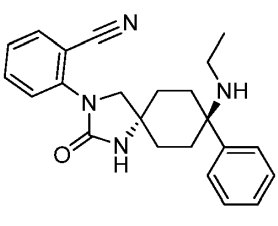
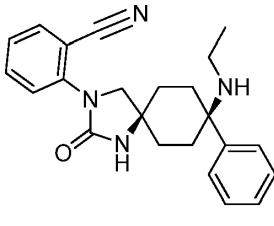
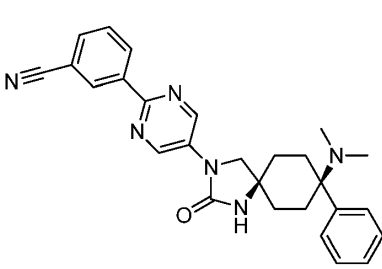
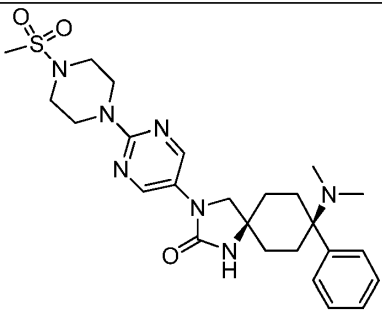
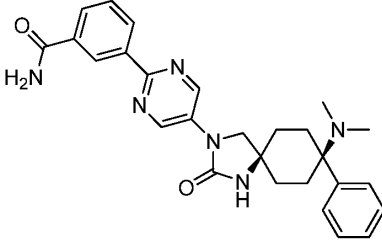
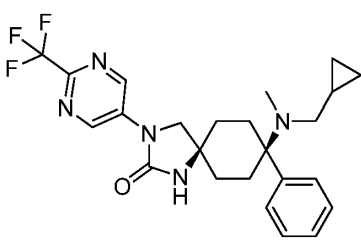
 SC_3072	 SC_3073
 SC_3074	 SC_3075
 SC_3076	 SC_3077
 SC_3078	 SC_3079
 SC_3080	 SC_3081

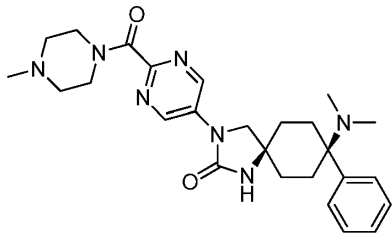
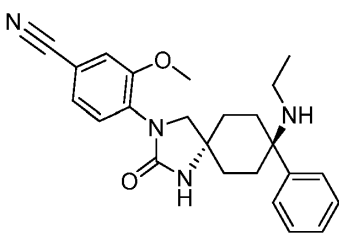
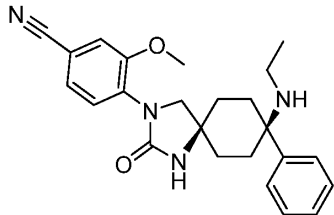
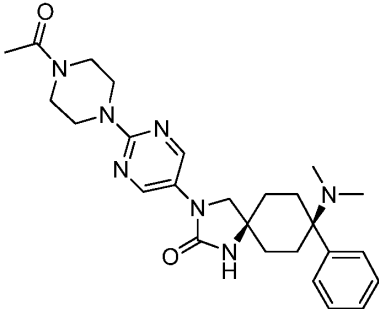
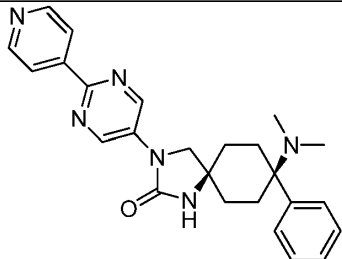
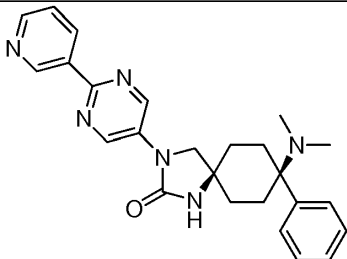
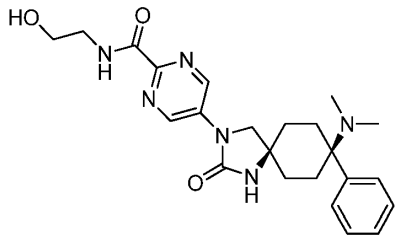
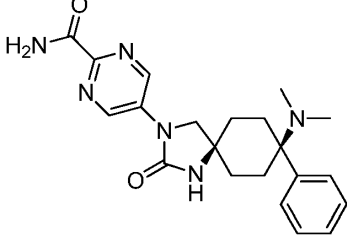
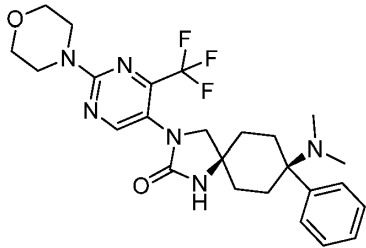
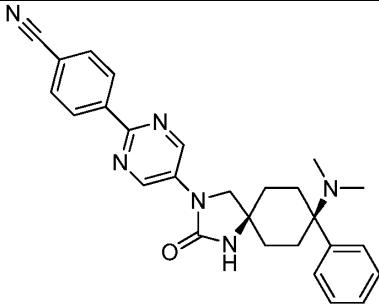
 SC_3082	 SC_3083
 SC_3084	 SC_3085
 SC_3086	 SC_3087
 SC_3088	 SC_3089
 SC_3090	 SC_3091

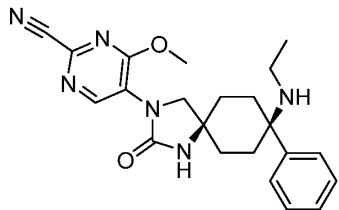
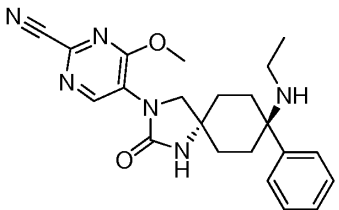
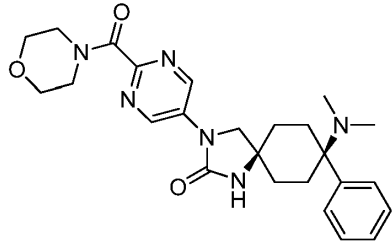
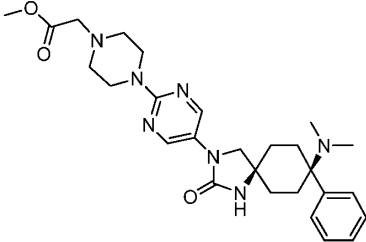
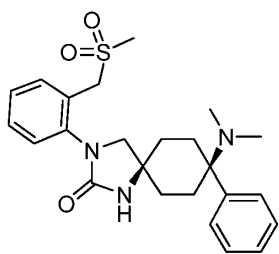
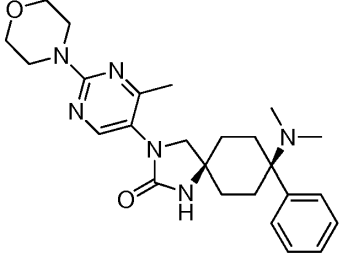
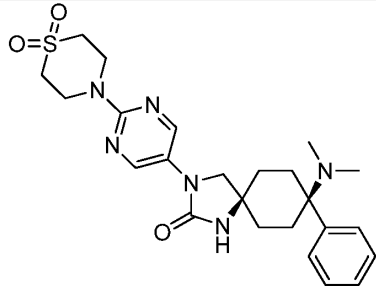
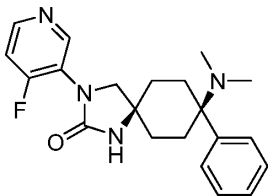
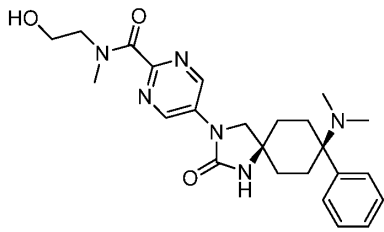
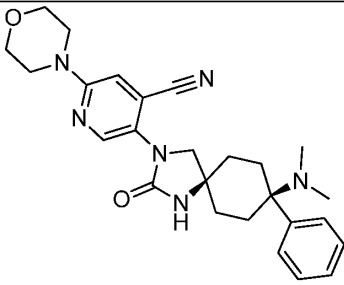
 SC_3092	 SC_3093
 SC_3094	 SC_3096
 SC_3097	 SC_3098
 SC_3099	 SC_3100
 SC_3101	 SC_3102

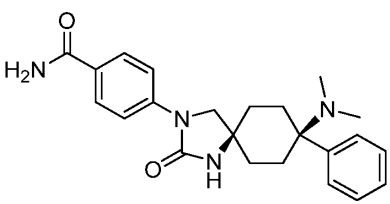
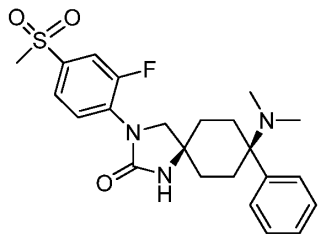
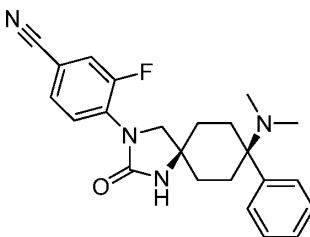
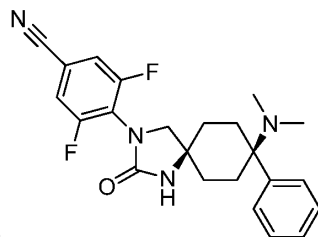
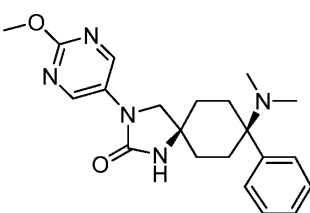
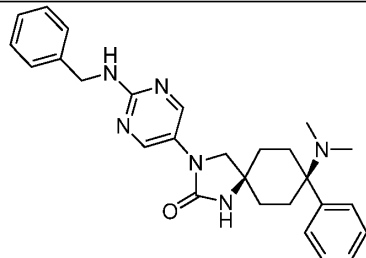
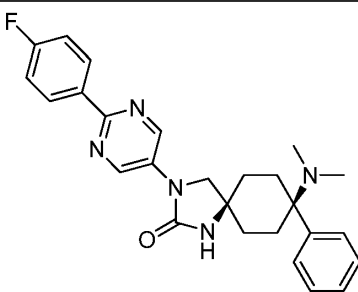
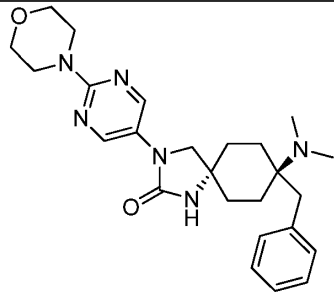
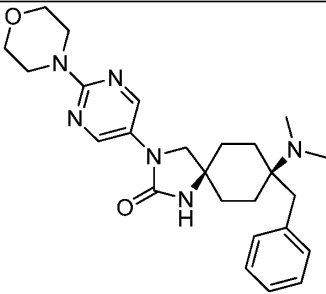
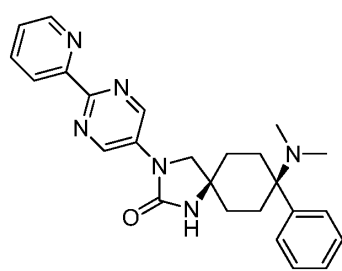
 SC_3103	 SC_3104
 SC_3105	 SC_3106
 SC_3107	 SC_3108
 SC_3109	 SC_3110
 SC_3111	 SC_3112

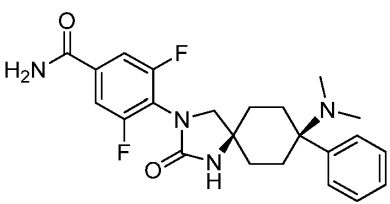
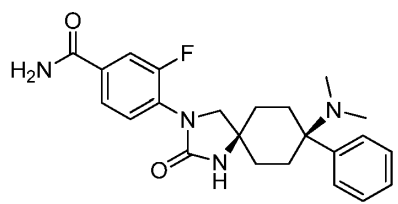
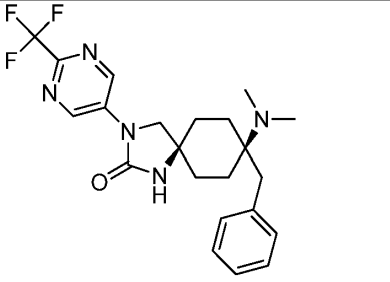
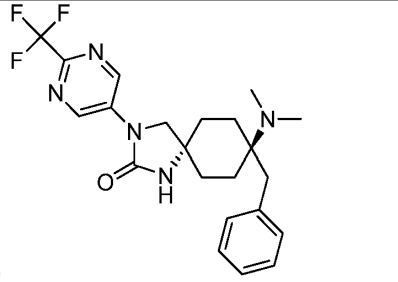
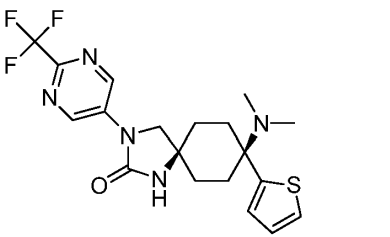
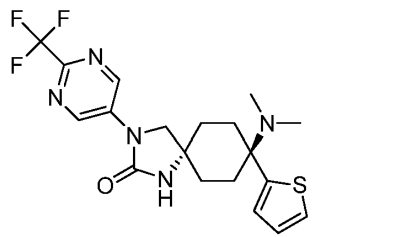
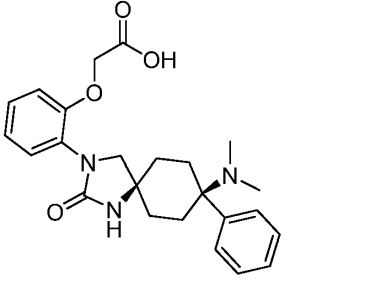
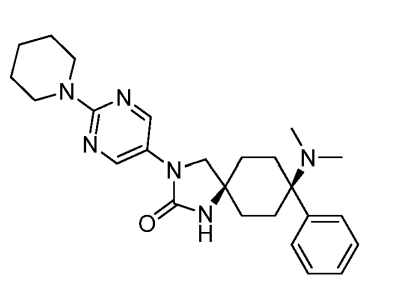
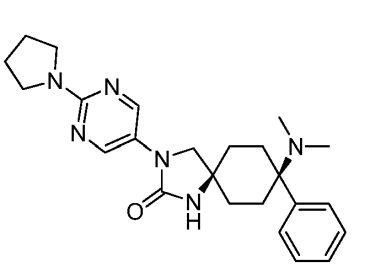
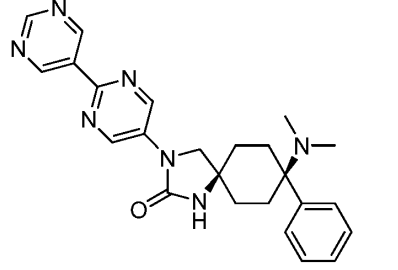
 SC_3113	 SC_3114
 SC_3115	 SC_3116
 SC_3117	 SC_3118
 SC_3119	 SC_3120
 SC_3121	 SC_3122

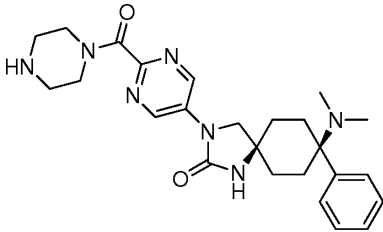
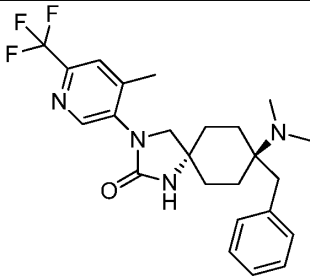
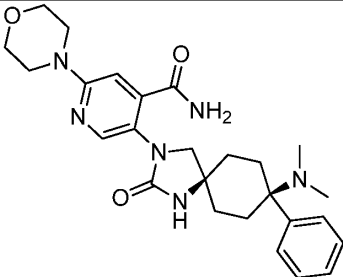
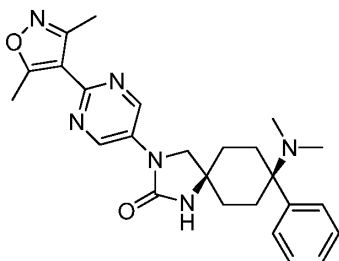
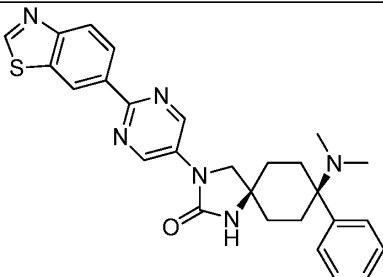
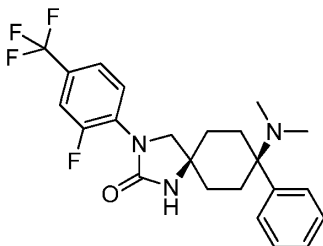
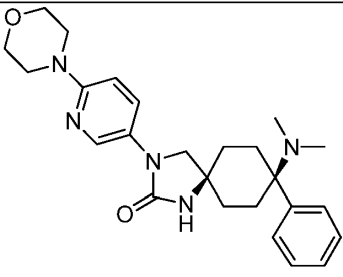
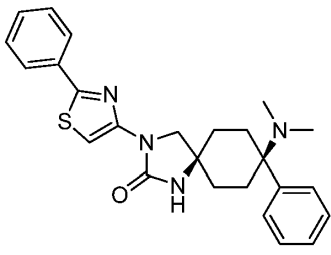
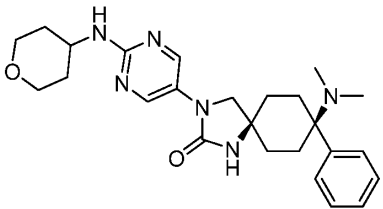
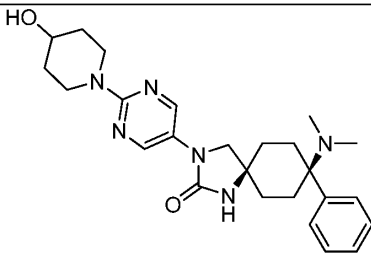
 SC_3123	 SC_3124
 SC_3125	 SC_3126
 SC_3127	 SC_3128
 SC_3129	 SC_3130
 SC_3131	 SC_3132

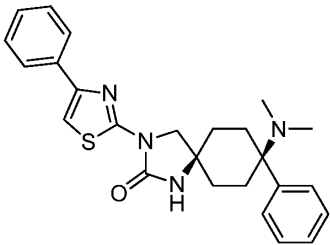
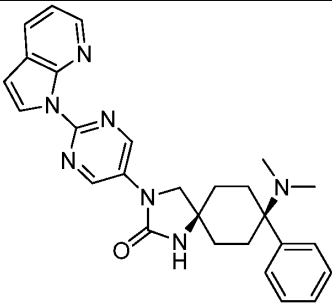
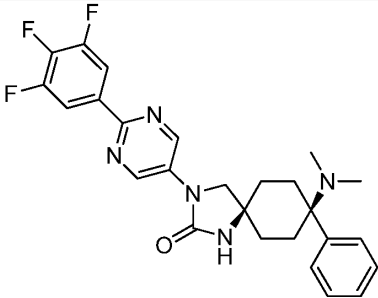
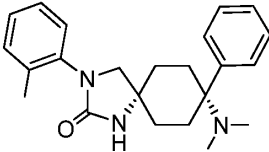
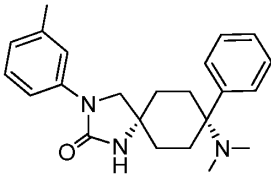
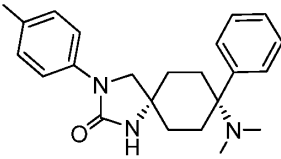
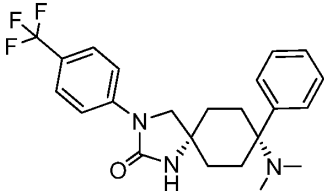
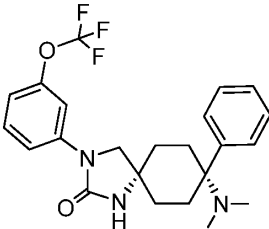
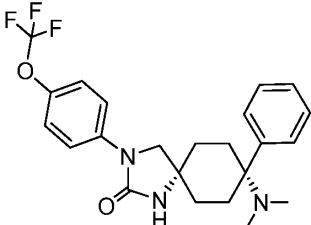
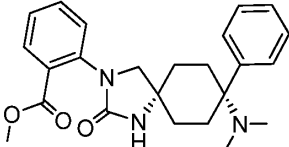
 SC_3133	 SC_3134
 SC_3135	 SC_3136
 SC_3137	 SC_3138
 SC_3139	 SC_3140
 SC_3141	 SC_3142

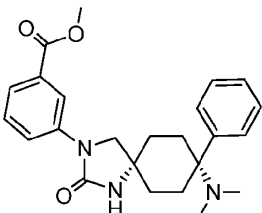
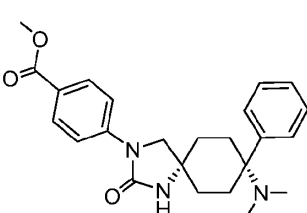
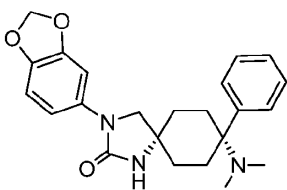
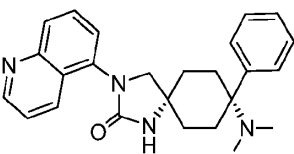
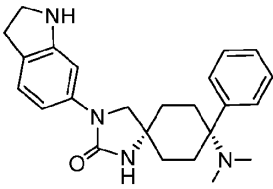
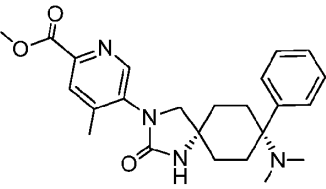
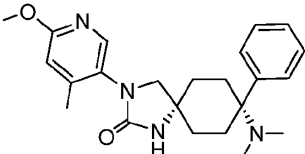
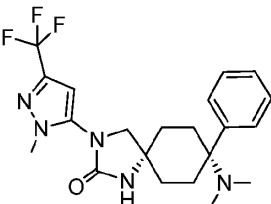
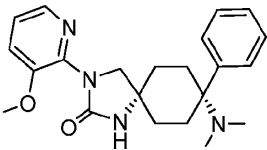
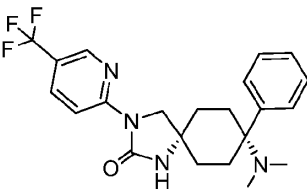
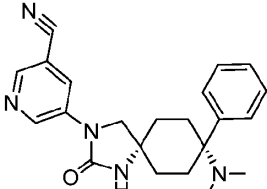
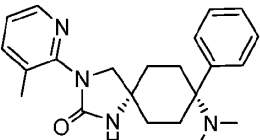
 SC_3143	 SC_3144
 SC_3145	 SC_3146
 SC_3147	 SC_3148
 SC_3149	 SC_3150
 SC_3151	 SC_3152

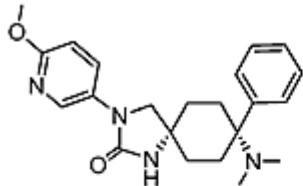
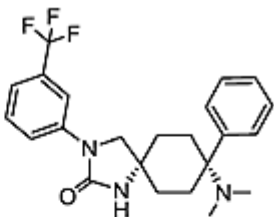
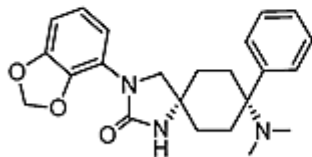
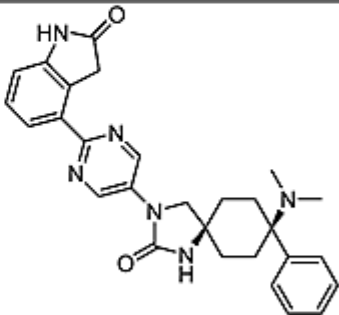
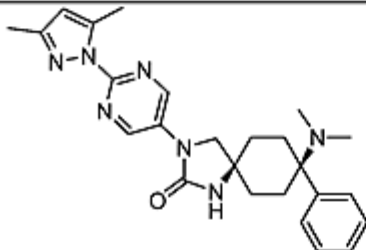
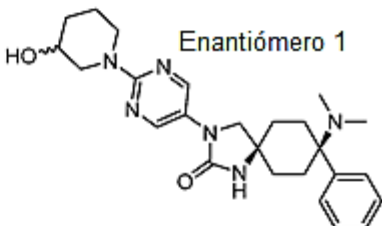
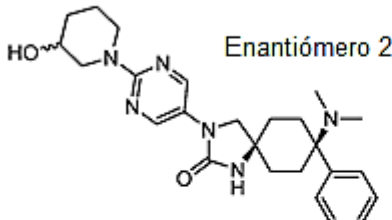
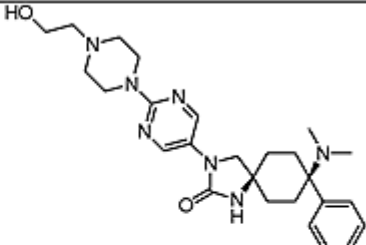
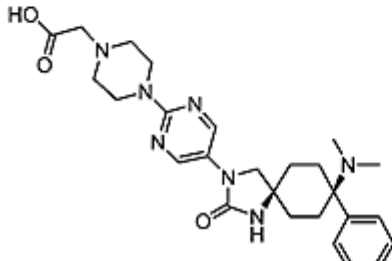
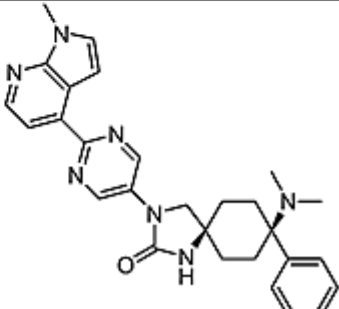
SC_3153 	SC_3154 
SC_3155 	SC_3156 
SC_3157 	SC_3158 
SC_3159 	SC_3160 
SC_3161 	SC_3162 

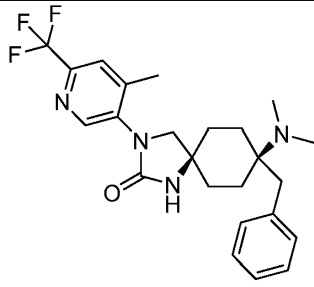
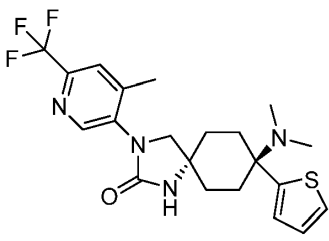
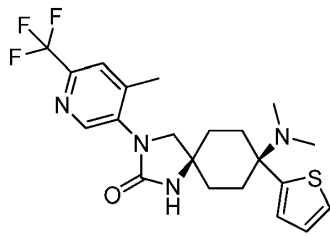
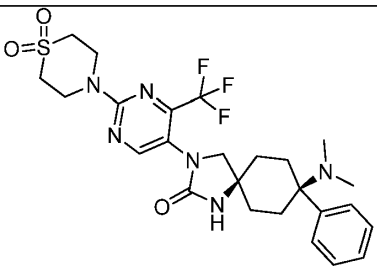
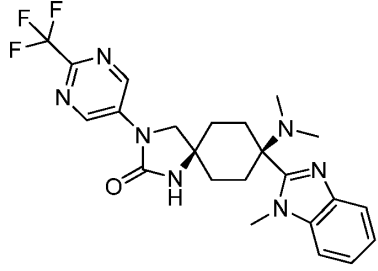
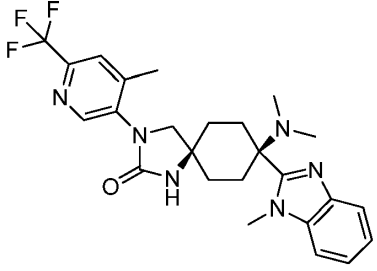
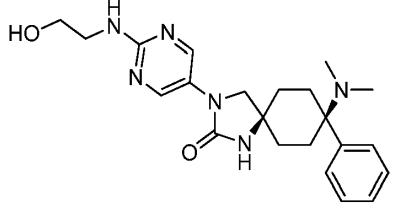
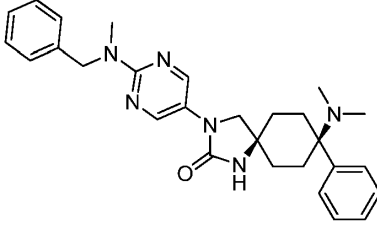
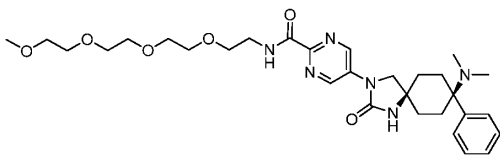
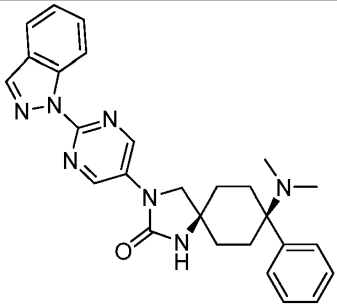
 SC_3163	 SC_3164
 SC_3165	 SC_3166
 SC_3167	 SC_3168
 SC_3169	 SC_3170
 SC_3171	 SC_3172

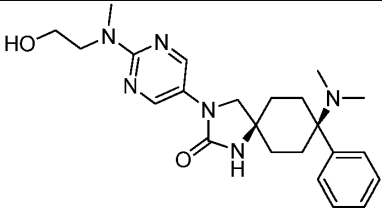
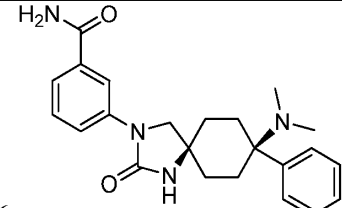
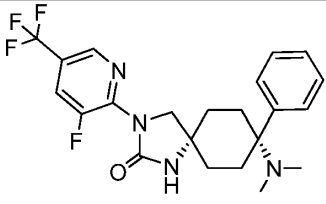
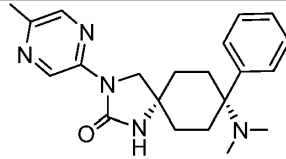
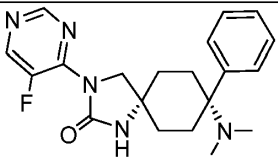
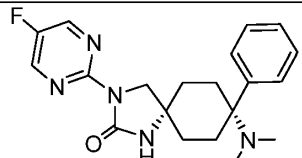
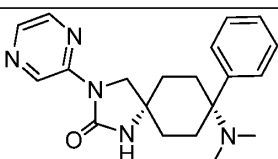
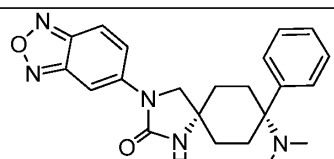
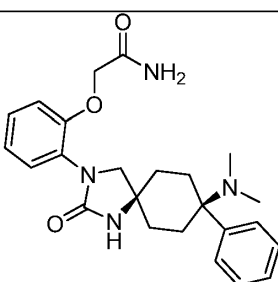
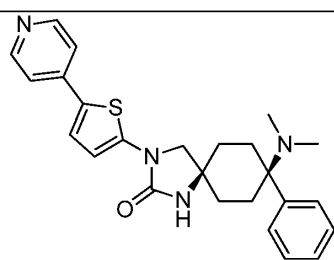
 SC_3173	 SC_3174
 SC_3175	 SC_3176
 SC_3177	 SC_3178
 SC_3179	 SC_3180
 SC_3181	 SC_3182

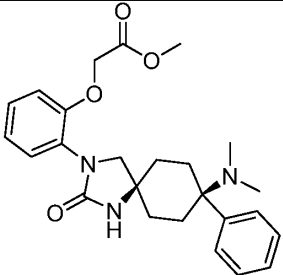
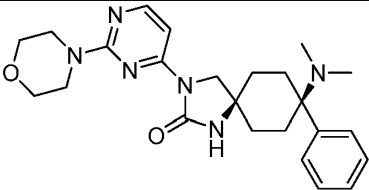
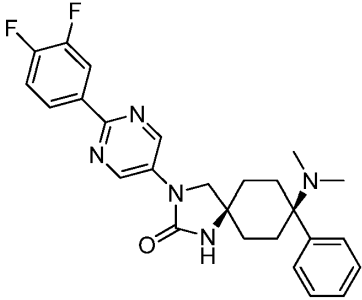
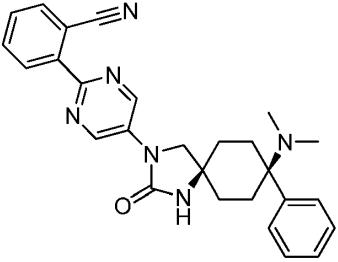
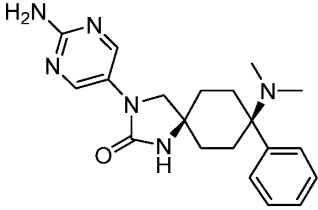
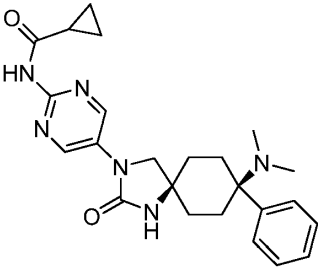
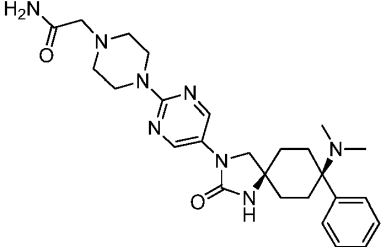
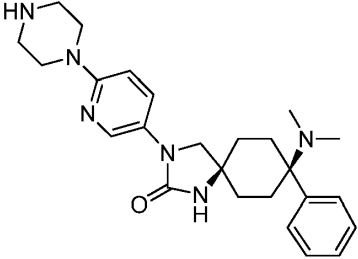
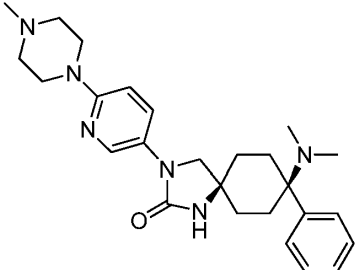
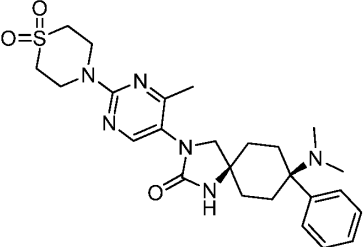
 SC_3183	 SC_3184
 SC_3185	 SC_3186
 SC_3187	 SC_3188
 SC_3189	 SC_3190
 SC_3191	 SC_3192

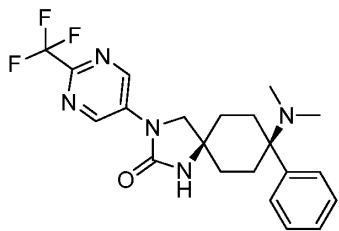
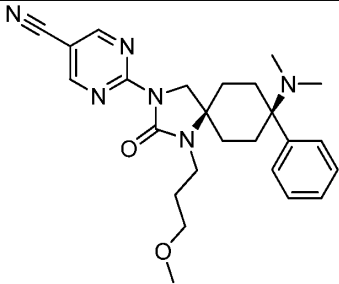
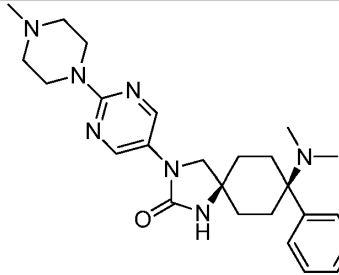
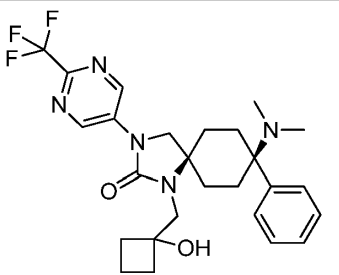
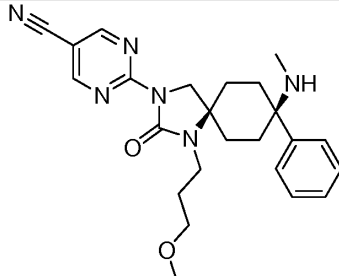
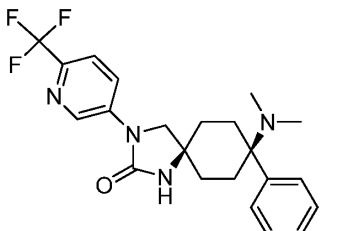
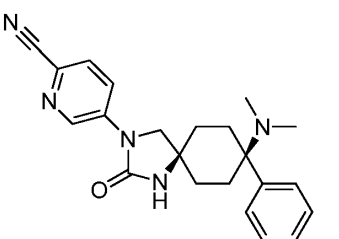
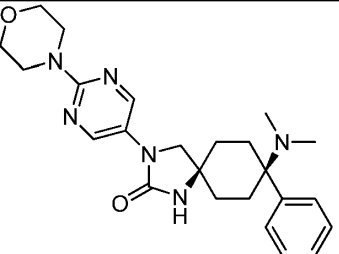
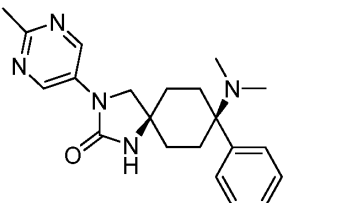
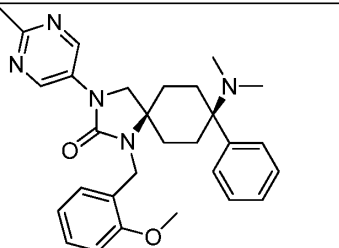
 SC_3193	 SC_3194
 SC_3195	 SC_3196
 SC_3197	 SC_3198
 SC_3199	 SC_3200
 SC_3201	 SC_3202
 SC_3203	 SC_3204

 SC_3205	 SC_3206
 SC_3207	 SC_3208
 SC_3209	 SC_3210
 SC_3211	 SC_3212
 SC_3213	 SC_3214

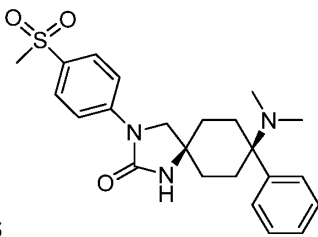
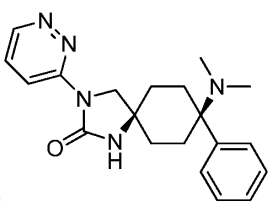
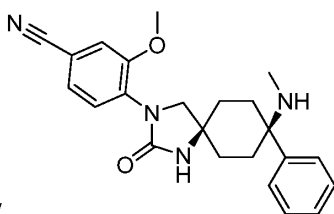
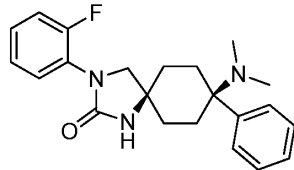
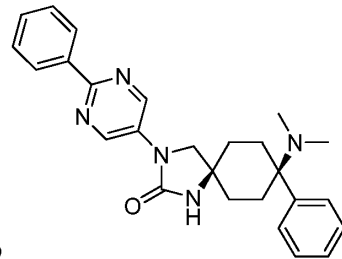
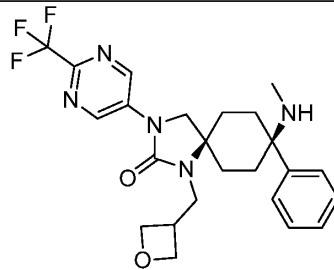
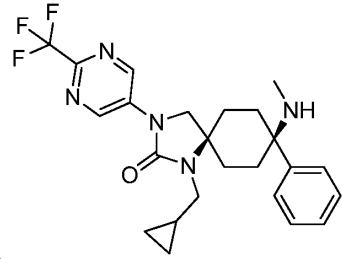
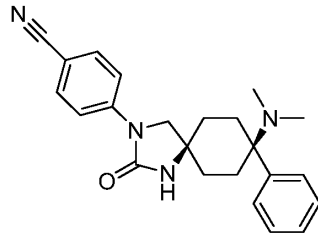
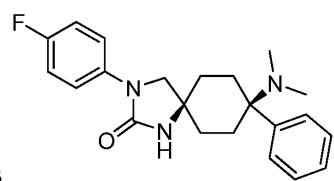
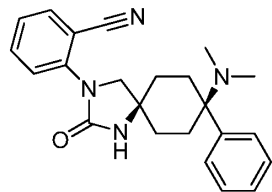
 SC_3215	 SC_3216
 SC_3217	 SC_3218
 SC_3219	 SC_3220
 SC_3221	 SC_3222
 SC_3223	 SC_3224

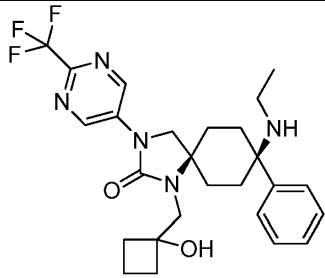
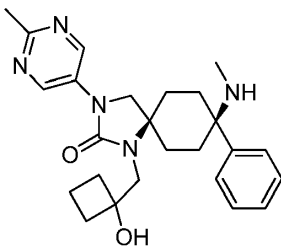
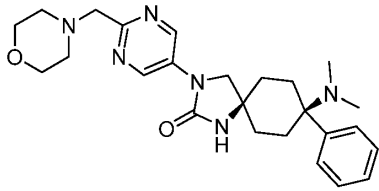
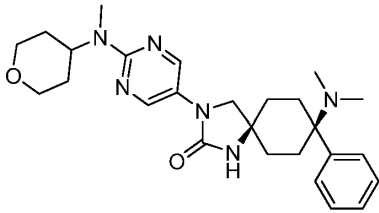
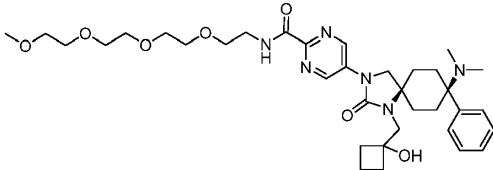
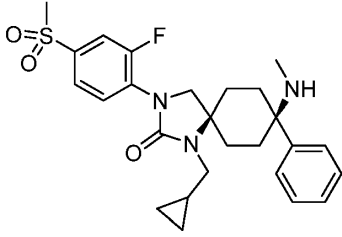
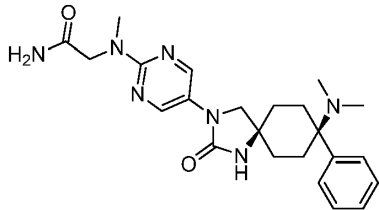
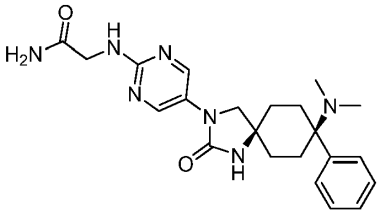
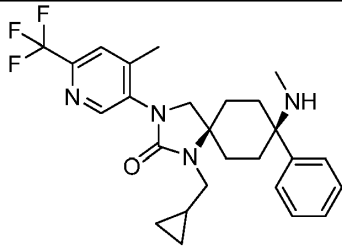
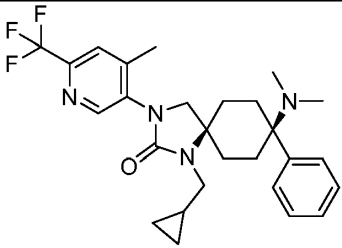
SC_3225 	SC_3226 
SC_3227 	SC_3228 
SC_3229 	SC_3230 
SC_3231 	SC_3232 
SC_3233 	SC_3234 

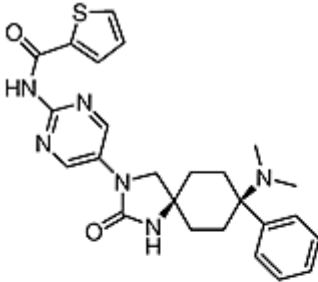
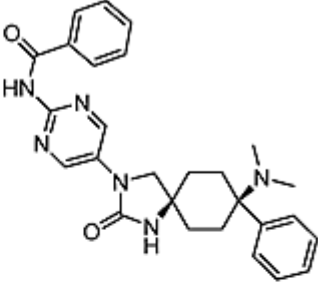
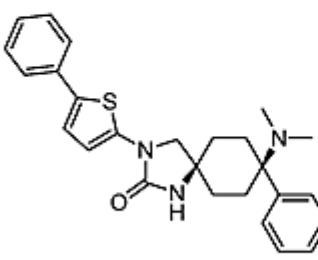
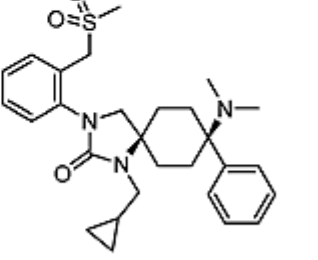
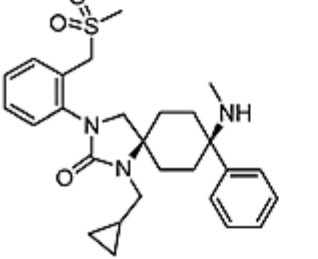
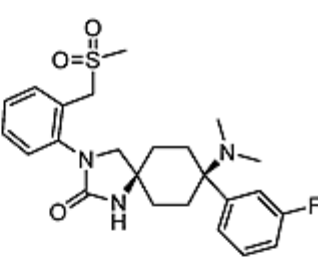
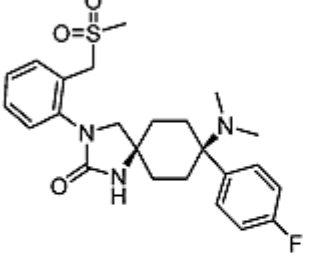
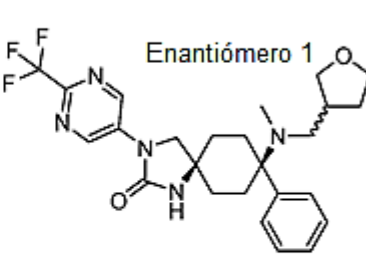
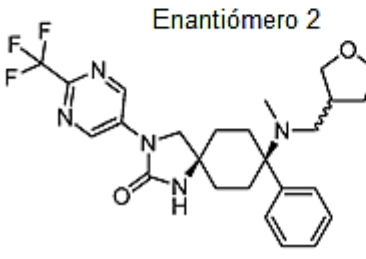
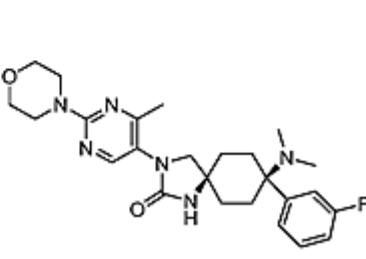
 SC_3235	 SC_3236
 SC_3237	 SC_3238
 SC_3239	 SC_3240
 SC_3241	 SC_3242
 SC_3243	 SC_3244

 SC_3245	 SC_3246
 SC_3247	 SC_3248
 SC_3249	 SC_3250
 SC_3251	 SC_3252
 SC_3253	 SC_3254

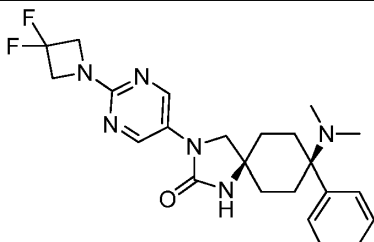
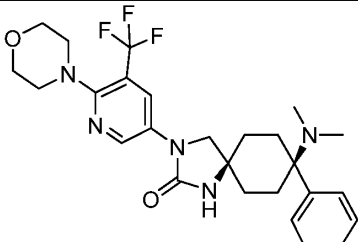
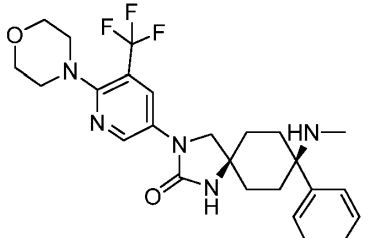
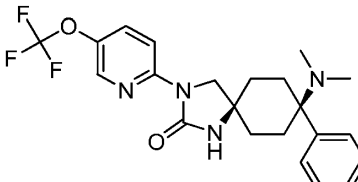
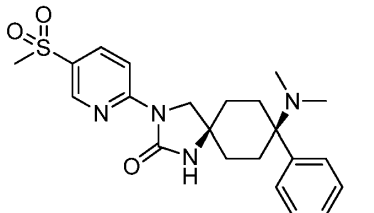
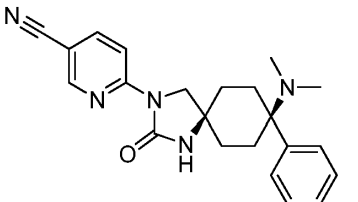
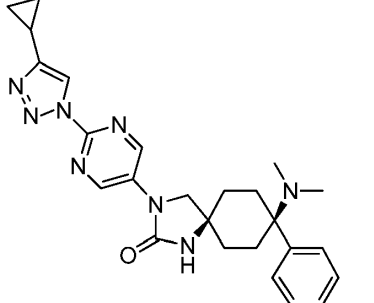
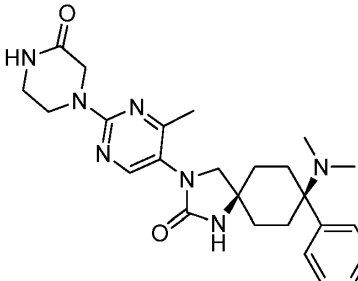
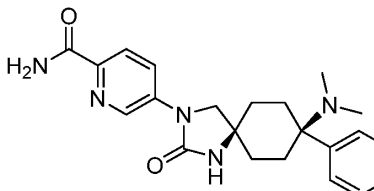
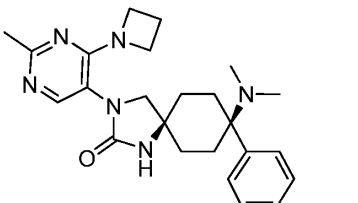
SC_3255	SC_3256
SC_3257	SC_3258
SC_3259	SC_3260
SC_3261	SC_3262
SC_3263	SC_3264

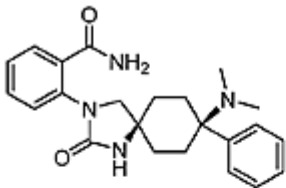
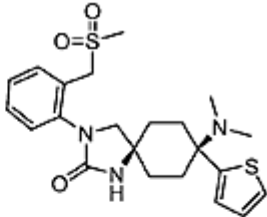
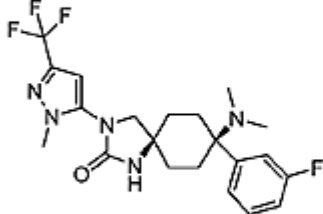
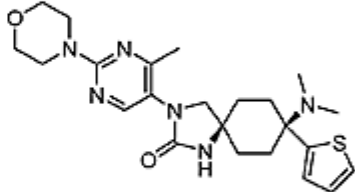
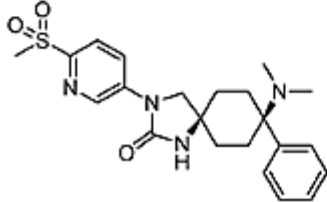
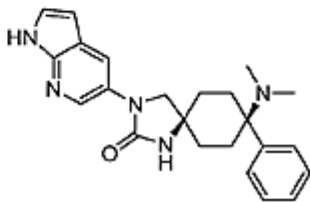
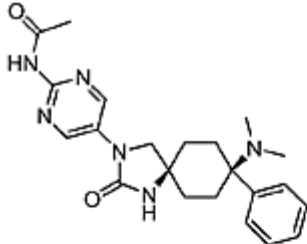
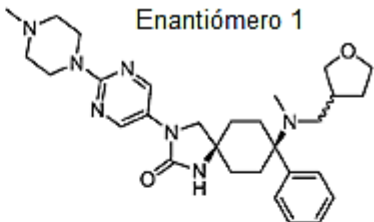
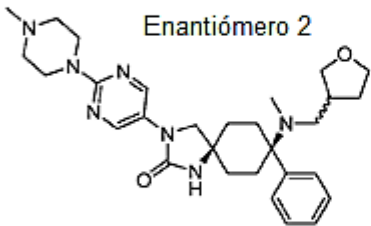
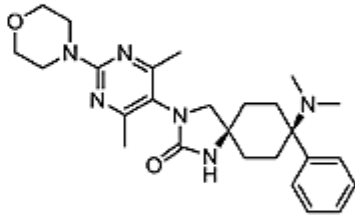
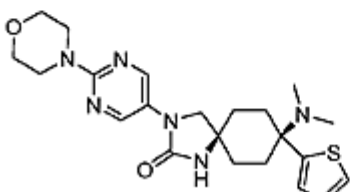
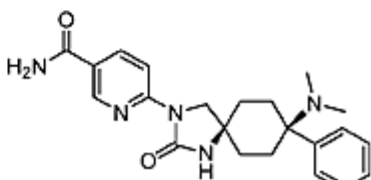
 SC_3265	 SC_3266
 SC_3267	 SC_3268
 SC_3269	 SC_3270
 SC_3271	 SC_3272
 SC_3273	 SC_3274

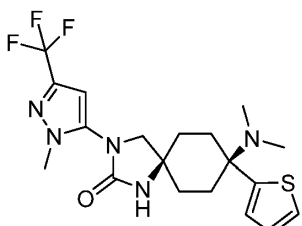
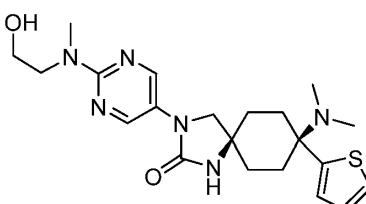
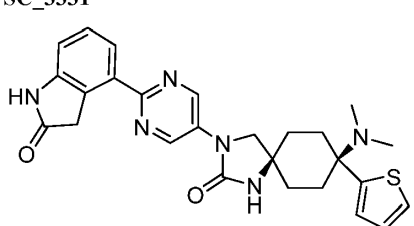
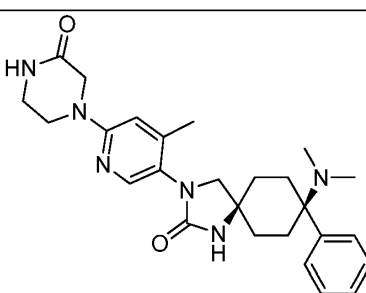
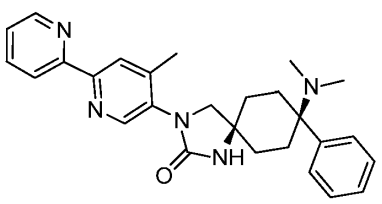
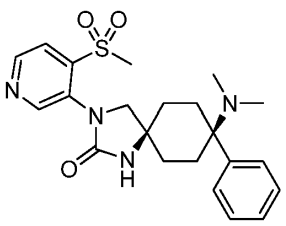
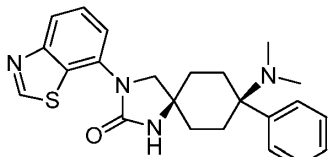
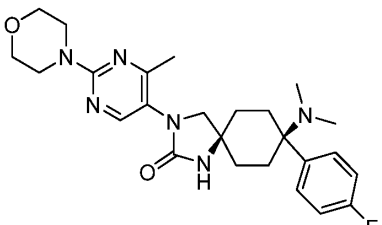
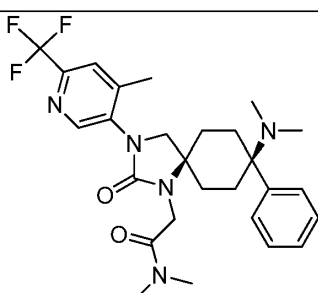
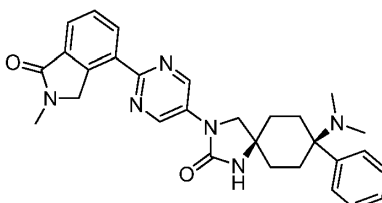
 SC_3275	 SC_3276
 SC_3277	 SC_3278
 SC_3279	 SC_3280
 SC_3281	 SC_3282
 SC_3283	 SC_3284

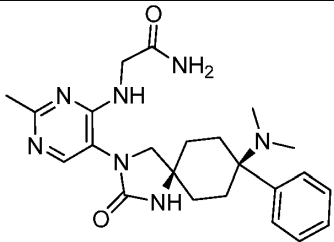
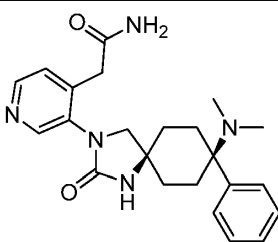
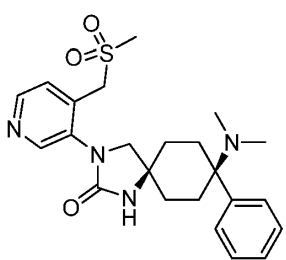
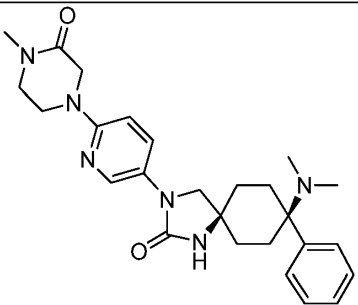
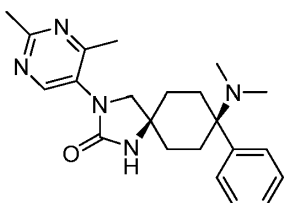
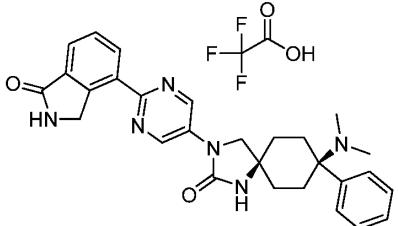
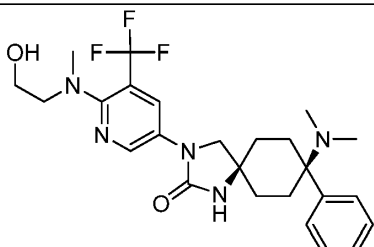
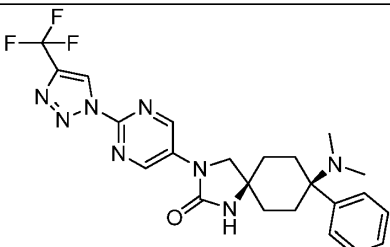
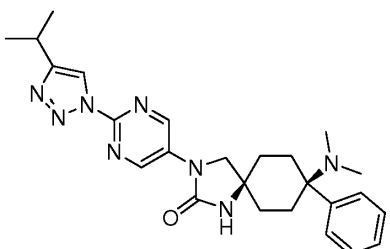
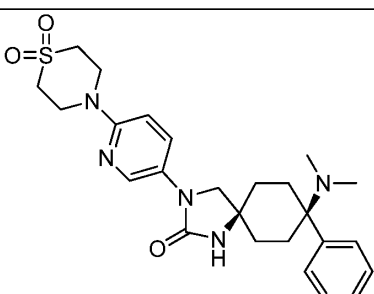
 SC_3285	 SC_3286
 SC_3287	 SC_3288
 SC_3289	 SC_3290
 SC_3291	 SC_3292
 SC_3293	 SC_3294

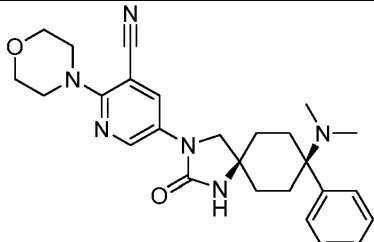
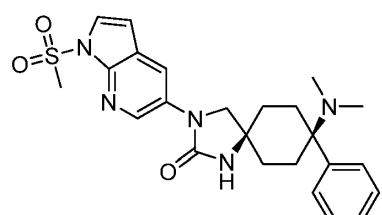
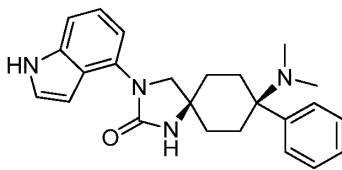
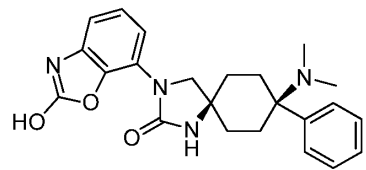
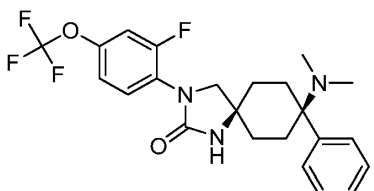
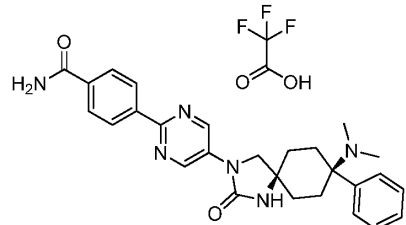
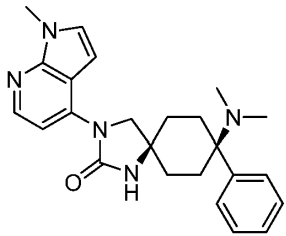
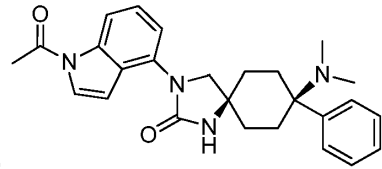
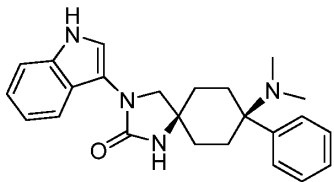
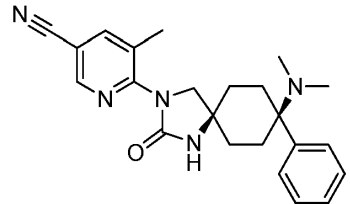
SC_3295	SC_3296
SC_3297	SC_3298
SC_3299	SC_3300
SC_3301	SC_3302
SC_3303	SC_3304 Enantiómero 1
SC_3305 Enantiómero 2	SC_3306

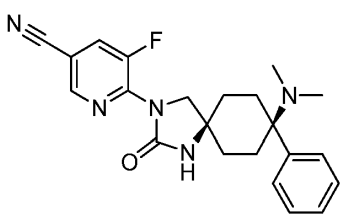
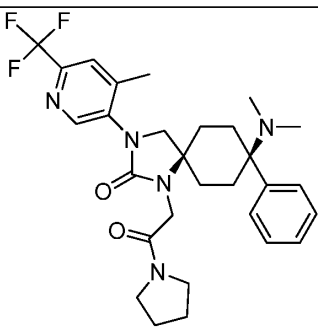
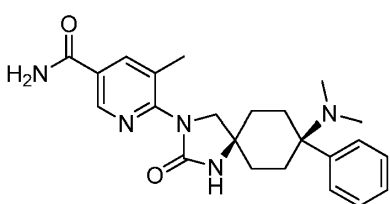
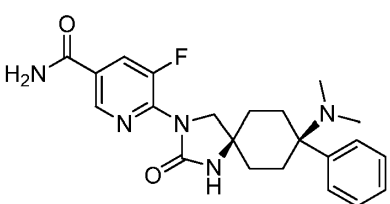
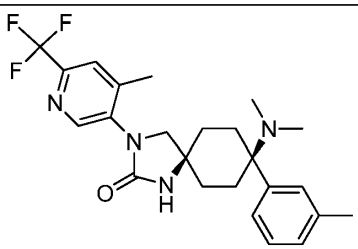
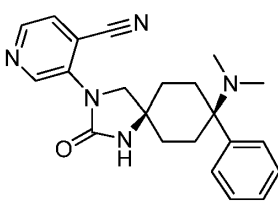
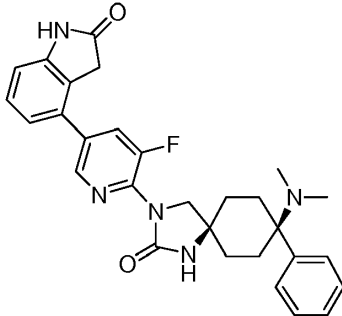
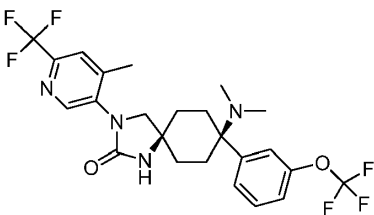
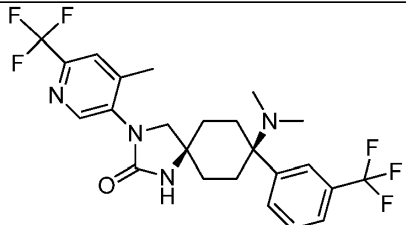
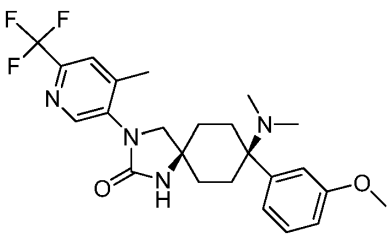
 SC_3307	 SC_3308
 SC_3309	 SC_3310
 SC_3311	 SC_3312
 SC_3313	 SC_3314
 SC_3315	 SC_3316

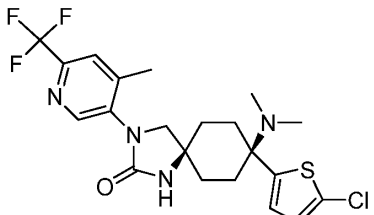
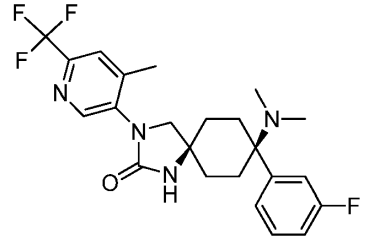
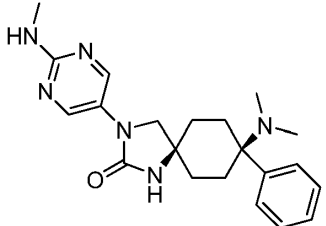
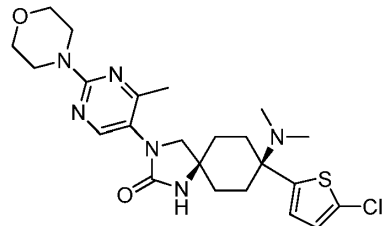
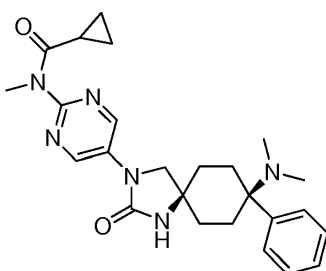
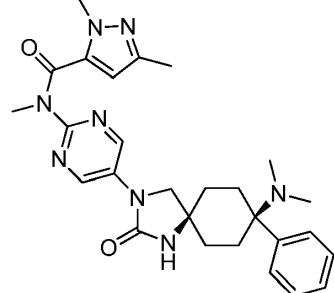
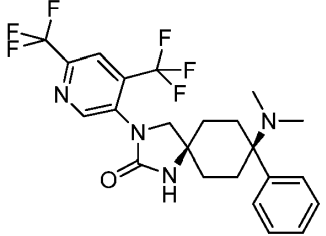
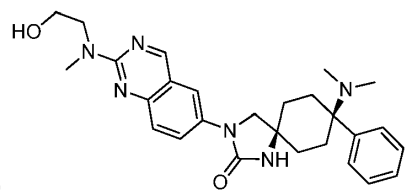
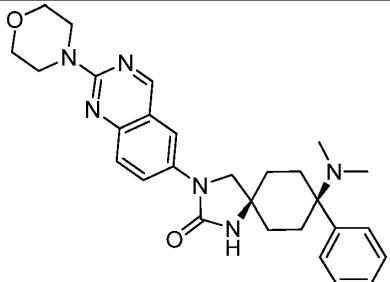
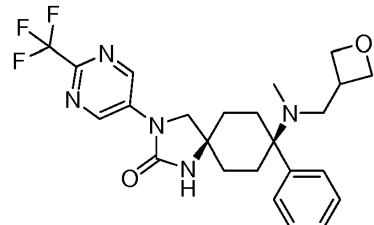
 SC_3317	 SC_3318
 SC_3319	 SC_3320
 SC_3321	 SC_3322
 SC_3323	Enantiómero 1  SC_3324
Enantiómero 2  SC_3325	 SC_3326
 SC_3327	 SC_3328

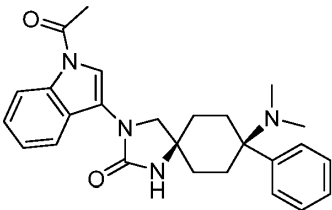
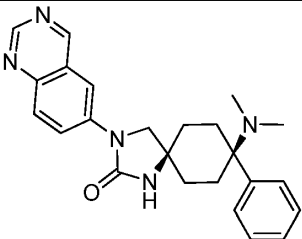
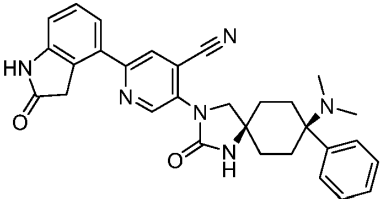
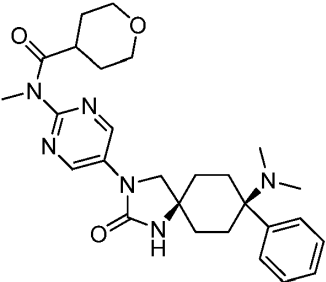
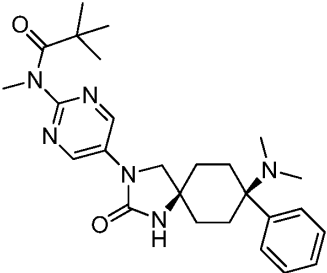
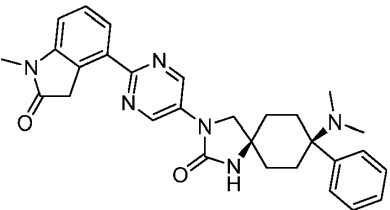
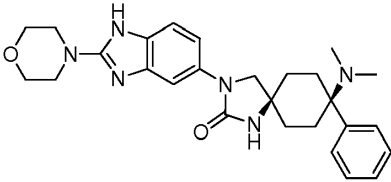
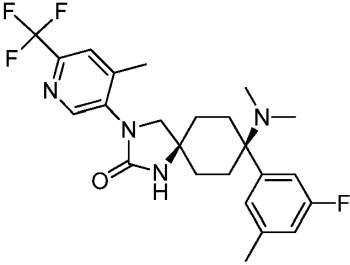
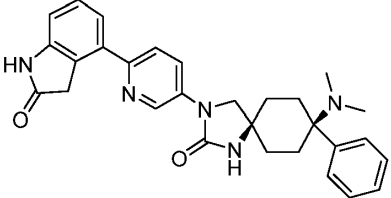
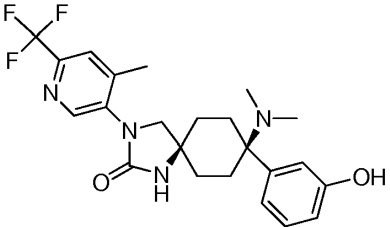
 SC_3329	 SC_3330
 SC_3331	 SC_3332
 SC_3333	 SC_3334
 SC_3335	 SC_3336
 SC_3337	 SC_3338

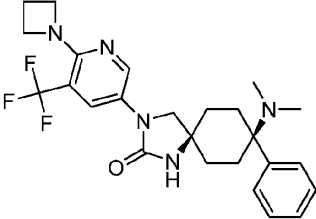
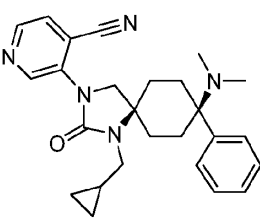
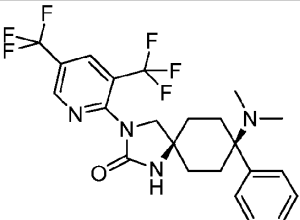
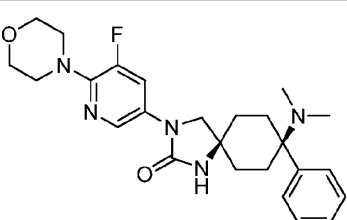
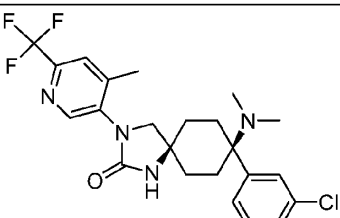
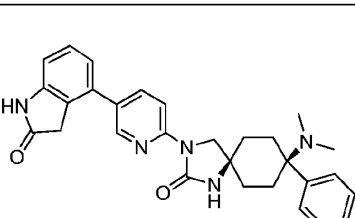
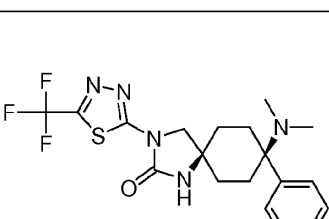
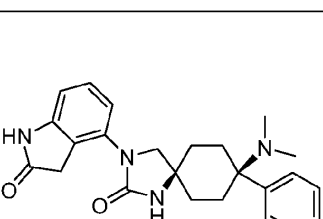
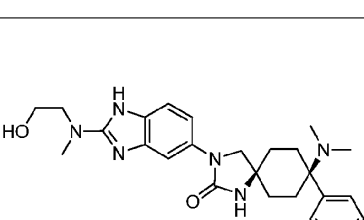
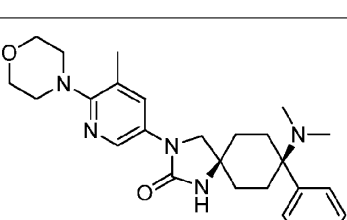
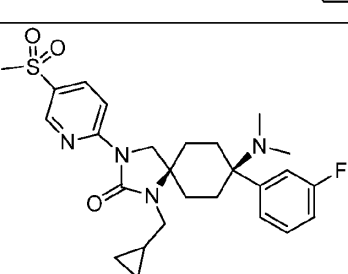
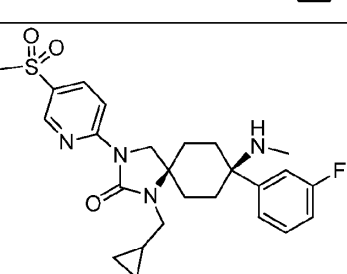
 SC_3339	 SC_3340
 SC_3341	 SC_3342
 SC_3343	 SC_3344
 SC_3345	 SC_3346
 SC_3347	 SC_3348

 SC_3349	 SC_3350
 SC_3351	 SC_3352
 SC_3353	 SC_3354
 SC_3355	 SC_3356
 SC_3357	 SC_3358

 SC_3359	 SC_3360
 SC_3361	 SC_3362
 SC_3363	 SC_3364
 SC_3365	 SC_3366
 SC_3367	 SC_3368

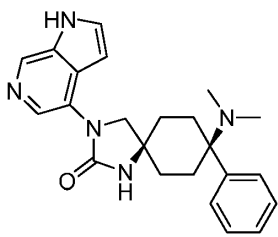
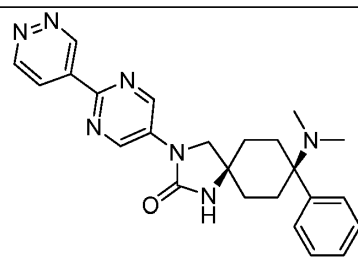
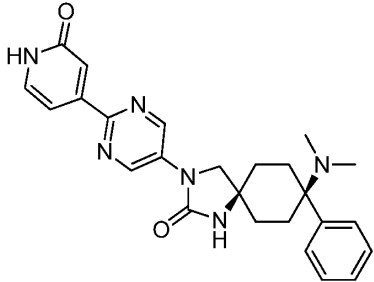
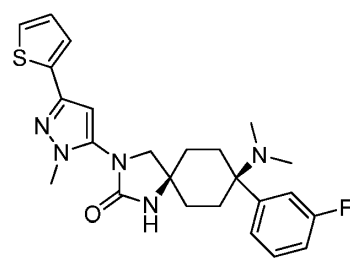
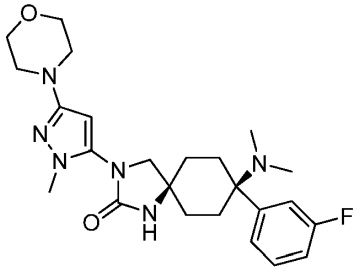
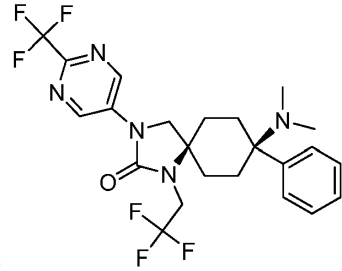
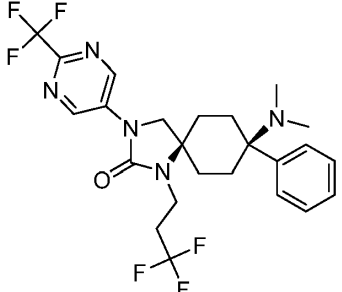
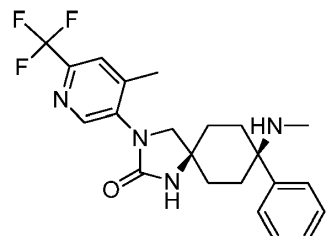
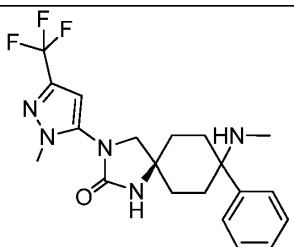
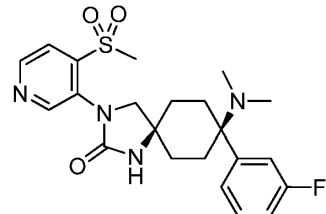
 SC_3369	 SC_3370
 SC_3371	 SC_3372
 SC_3373	 SC_3374
 SC_3375	 SC_3376
 SC_3377	 SC_3378

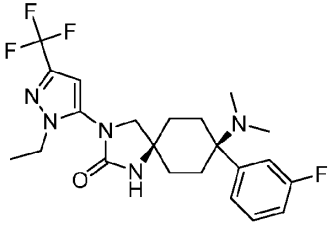
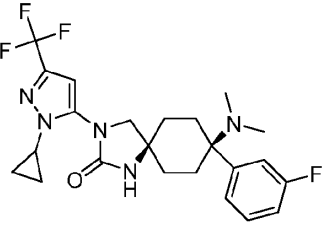
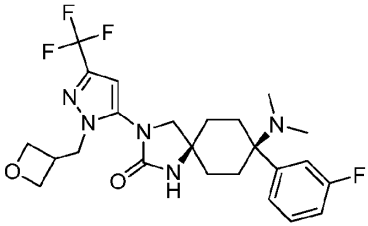
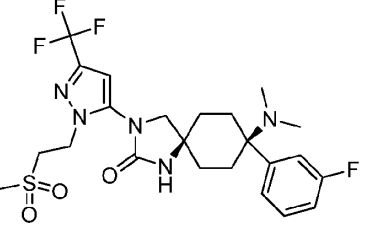
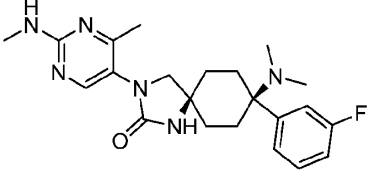
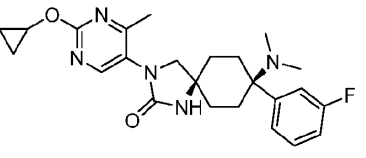
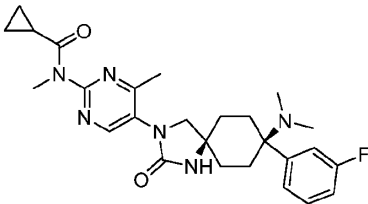
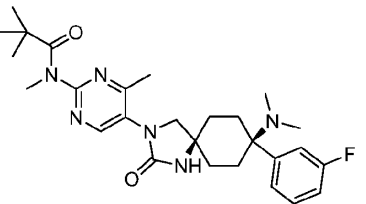
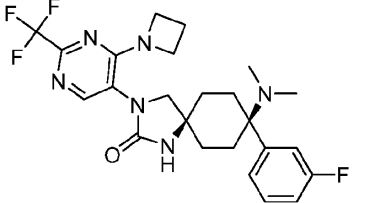
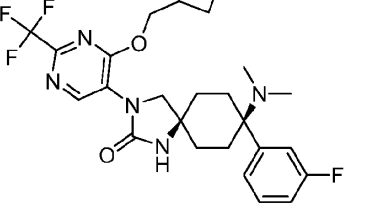
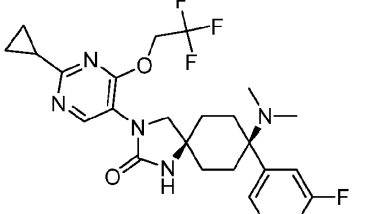
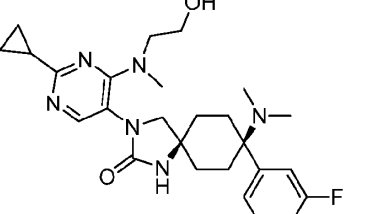
 SC_3379	 SC_3380
 SC_3381	 SC_3382
 SC_3383	 SC_3384
 SC_3385	 SC_3386
 SC_3387	 SC_3388

 SC_3389	 SC_3390
 SC_3391	 SC_3392
 SC_3393	 SC_3394
 SC_3395	 SC_3396
 SC_3397	 SC_3398
 SC_3399	 SC_3400

SC_3401	SC_3402
SC_3403	SC_3404
SC_3405	SC_3406
SC_3407	SC_3408
SC_3409	SC_3410

SC_3411	SC_3412
SC_3413	SC_3414
SC_3415	SC_3416
SC_3417	SC_3418
SC_3419	SC_3420

 SC_3421	 SC_3422
 SC_3423	 SC_3424
 SC_3425	 SC_3426
 SC_3427	 SC_3428
 SC_3429	 SC_3430

 SC_3431	 SC_3432
 SC_3433	 SC_3434
 SC_3435	 SC_3436
 SC_3437	 SC_3438
 SC_3439	 SC_3440
 SC_3441	 SC_3442

Investigaciones farmacológicas

- 5 Investigación funcional sobre el receptor opioide mu humano (hMOP), el receptor opioide kappa humano (hKOP), el receptor opioide delta humano (hDOP), y receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ humano (hNOP).

Ensayo de unión al receptor de péptidos opioides mu humano (hMOP)

- El ensayo de unión al receptor hMOP se llevó a cabo como un ensayo por SPA homogéneo (Scintillation Proximity Assay, ensayo de proximidad de centelleo) usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) suplementado con 0,052 mg/ml de albúmina de suero bovino (Sigma-Aldrich Co. St. Louis. MO). El volumen de ensayo final (250 µl/pocillo) incluyó 1 nM de [N-alil-2,3-³H]naloxona como ligando (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE.UU.) y el compuesto de ensayo en series de dilución o 25 µM de naloxona sin marcar para la determinación de la unión no específica. El compuesto de ensayo se diluyó con DMSO al 25 % en H₂O para producir una concentración final de DMSO al 0,5 %, que también sirvió como control del vehículo respectivo. El ensayo se inició mediante la adición de perlas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd. Buckinghamshire. R.U.) que se habían cargado previamente con membranas del receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE:UU.). Después de una incubación durante 90 minutos a TA y centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, la tasa de la señal se midió por medio de un contador Trilux β 1450 Microbeta (PerkinElmer Life Sciences/Wallac. Turku. Finlandia). Los valores de concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento del 50 % de unión del receptor específico de [³H]naloxona se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff. 1973).

Ensayo de unión al receptor de péptidos opioides kappa humano (hKOP)

- El ensayo de unión al receptor hKOP se realiza como un ensayo por SPA homogéneo (ensayo de proximidad de centelleo) usando el tampón de ensayo de TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) suplementado con 0,076 mg de BSA/ml. El volumen de ensayo final de 250 µl por pocillo incluye 2 nM de [³H]U69593 como ligando, y compuesto de prueba en series de dilución o 100 µM de naloxona no marcada para la determinación de la unión no específica. El compuesto de prueba se diluye con DMSO al 25% en H₂O para producir una concentración final de DMSO al 0,5% que también sirve como control del vehículo respectivo. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 µl de volumen de análisis final por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas receptoras de hKOP (14,8 µg/250 µl de análisis final volumen por pocillo). Después de una breve mezcla en un miniagitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de esta incubación, las placas de microtitulación se sellan con un sello superior y se centrifugan durante 20 minutos a 500 rpm. La tasa de la señal se mide después de un breve retraso de 5 minutos por medio de un contador β Trilux 1450 Microbeta (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento del 50 % de unión del receptor específico de [³H]U69593 se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calculan utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ensayo de unión al receptor de péptidos opioides delta humano (hDOP)

- El ensayo de unión al receptor de hDOP se realiza como un ensayo por SPA homogéneo utilizando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM, mgCl₂ 5 mM (pH 7,4). El volumen de ensayo final (250 µl/pocillo) incluye 1 nM de [tiroxil-3,5-³H]2-D-Ala-deltorfina II como ligando, y el compuesto de ensayo en series de dilución o 10 µM de naloxona sin marcar para la determinación de la unión no específica. El compuesto de prueba se diluye con DMSO al 25 % en H₂O para producir una concentración final de DMSO al 0,5 % que también sirve como control del vehículo respectivo. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 µl de volumen de ensayo final por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas receptoras de hDOP (15,2 µg/250 µl de volumen de ensayo final por pocillo). Después de una breve mezcla en un miniagitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 120 minutos a temperatura ambiente y se centrifugan durante 20 minutos a 500 rpm. La tasa de la señal se mide por medio de un contador β Trilux 1450 Microbeta (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento del 50 % de unión del receptor específico de [tiroxil-3,5-³H]2-D-Ala-deltorfina II se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K_i se calculan utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ensayo de unión al receptor del péptido nociceptinalorfanina FQ humano (hNOP)

- El ensayo de unión al receptor hNOP se llevó a cabo como un ensayo por SPA homogéneo (ensayo de proximidad de centelleo) usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM. mgCl₂ 10mM. EDTA 1 mM (pH 7,4). El volumen de ensayo final (250 µl/pocillo) incluyó 0,5 nM de [leucil-³H]nociceptina como ligando (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE.UU.) y el compuesto de ensayo en series de dilución o 1 µM de nociceptina sin marcar para la

determinación de la unión no específica. El compuesto de ensayo se diluyó con DMSO al 25 % en H₂O para producir una concentración final de DMSO al 0,5 %, que también sirvió como control del vehículo respectivo. El ensayo se inició mediante la adición de perlas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd. Buckinghamshire. R.U.) que se habían cargado previamente con membranas del receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE.UU.). Después de una incubación durante 60 minutos a TA y centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, la tasa de la señal se midió por medio de un contador Trilux β 1450 Microbeta (PerkinElmer Life Sciences/Wallac. Turku. Finlandia). Los valores de concentración inhibitoria semimáxima (CI50) que reflejan un desplazamiento del 50 % de unión del receptor específico de [³H]nociceptina se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de Ki se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff. 1973).

10

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3001	0,3	120
SC_3002	1,3	250
SC_3003	0,4	350
SC_3004	19,5	515
SC_3005	0,7	12

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3006	1,1	46
SC_3007	85,8	705
SC_3008	0,6	23
SC_3009	1,1	41
SC_3010	2,7	18

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3011	4,4	4,4
SC_3012	2,2	120
SC_3013	1,4	39
SC_3014	0,8	29,5
SC_3015	2,6	32,5
SC_3016	4,2	45
SC_3017	2	30
SC_3018	5,2	101,5
SC_3019	10,2	135
SC_3020	10,8	290
SC_3021	1,8	14,5
SC_3022	0,4	37,2
SC_3023	7,7	36
SC_3024	1	145
SC_3025	236,7	1530
SC_3026	4,6	300
SC_3027	5	136
SC_3028	0,6	10,4
SC_3029	1,8	7,3
SC_3030	2,2	59
SC_3031	4,1	45,5
SC_3032	11	245
SC_3033	107	38%@10µM
SC_3034	12,2	730
SC_3035	6,6	1055
SC_3036	1,4	220
SC_3037	33,5	775
SC_3038	1	76
SC_3039	13	380
SC_3040	4	335
SC_3041	0,9	79,5
SC_3042	4,1	136,5
SC_3043	70	655
SC_3044	230	10920
SC_3045	55,5	520
SC_3046	13,9	63

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3047	10,1	2105
SC_3048	1	38,5
SC_3049	25	940
SC_3050	85	28
SC_3051	3,6	170
SC_3052	160	355
SC_3053	73,5	1200
SC_3054	16,5	29,5
SC_3055	94,5	215
SC_3056	9,8	49,5
SC_3057	955	245
SC_3058	5	7,8
SC_3059	11,4	320
SC_3060	3	65
SC_3061	4,7	54,5
SC_3063	0,7	38
SC_3064	119	365
SC_3065	6,2	1990
SC_3066	2,2	96
SC_3067	41,5	99,5
SC_3068	5,9	50,5
SC_3069	2,6	49
SC_3070	2,8	12,5
SC_3071	8,2	170
SC_3072	5,9	235
SC_3073	1	110
SC_3074	1,6	55
SC_3075	8,1	260
SC_3076	0,6	35,3
SC_3077	3,2	325
SC_3078	0,6	77,5
SC_3079	1,6	38,5
SC_3080	1,6	90,5
SC_3081	8	1320
SC_3082	39	1110
SC_3083	12	117,5

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3084	1.8	22
SC_3085	1.6	107
SC_3086	1.1	43.5
SC_3087	2.8	99
SC_3088	3.1	770
SC_3089	3.3	235
SC_3090	1.3	67
SC_3091	2.3	24
SC_3092	2.2	330
SC_3093	1.1	47
SC_3094	5.4	45.5
SC_3096	14	250
SC_3097	17	18
SC_3098	2	6
SC_3099	13	19
SC_3100	1	1
SC_3101	1	3
SC_3102	2	1
SC_3103	7	1
SC_3104	-	-
SC_3105	2	97
SC_3106	8	165
SC_3107	2	115
SC_3108	5	26
SC_3109	8	19
SC_3110	6	20
SC_3111	8	37
SC_3112	36	120
SC_3113	24	26
SC_3114	245	460
SC_3115	265	915
SC_3116	6	170
SC_3117	92	1380
SC_3118	80	5%
SC_3119	22%	10%
SC_3120	26	4950

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3121	44	30%
SC_3122	21	32%
SC_3123	82	2260
SC_3124	5	1090
SC_3125	3%@10 μ M	52%@10 μ M
SC_3126	0%	0%
SC_3127	0%	3945
SC_3128	0%	1%
SC_3129	6	2180
SC_3130	13	4530
SC_3131	4	3090
SC_3132	540	6%
SC_3133	19	6515
SC_3134	3%@10 μ M	40%@10 μ M
SC_3135	1%	1%
SC_3136	16	5840
SC_3137	5	4235
SC_3138	28	7%
SC_3139	59	1690
SC_3140	119	2355
SC_3141	34	7855
SC_3142	9	3750
SC_3143	0%	4%
SC_3144	0%	3590
SC_3145	46	1635
SC_3146	18	7675
SC_3147	27	3325
SC_3148	14	4575
SC_3149	18	6900
SC_3150	105	16%
SC_3151	115	3490
SC_3152	24	4775
SC_3153	77	2220
SC_3154	17	3575
SC_3155	34	3495
SC_3156	45	6375

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3157	35	5690
SC_3158	19	2540
SC_3159	13	19%
SC_3160	4%	5730
SC_3161	2%	13%
SC_3162	5	1325
SC_3163	28	2095
SC_3164	30	880
SC_3165	4%	17%
SC_3166	3%	1640
SC_3167	18	3745
SC_3168	11	5
SC_3169	635	3445
SC_3170	7	3610
SC_3171	15	2010
SC_3172	130	7%
SC_3173	10	2525
SC_3174	3%	1265
SC_3175	-	-
SC_3176	13	3740
SC_3177	8	4630
SC_3178	6	6700
SC_3179	15	3950
SC_3180	125	2250
SC_3181	22	5490
SC_3182	11	2990
SC_3183	165	1415
SC_3184	19	7645
SC_3185	335	15%
SC_3186	33	2210
SC_3187	87	2240
SC_3188	25	1060
SC_3189	57	3470
SC_3190	42	28%
SC_3191	27	20%
SC_3192	140	4270

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3193	100	2480
SC_3194	28	5120
SC_3195	15	1240
SC_3196	22	1595
SC_3197	44	1680
SC_3198	22	5885
SC_3199	19	4020
SC_3200	7	13%
SC_3201	115	3885
SC_3202	25	3210
SC_3203	68	1225
SC_3204	110	14%
SC_3205	20	2465
SC_3206	27	2445
SC_3207	39	1505
SC_3208	2	3285
SC_3209	-	-
SC_3210	-	-
SC_3211	-	-
SC_3212	9	2005
SC_3213	52	18%
SC_3214	7	19%
SC_3215	0%	14%
SC_3216	11	14
SC_3217	23	2155
SC_3218	83	15%
SC_3219	0%	1%
SC_3220	10%@10µM	24%@10µM
SC_3221	33	1935
SC_3222	6	1910
SC_3223	155	6150
SC_3224	10	1695
SC_3225	13	2520
SC_3226	-	-
SC_3227	16	3785
SC_3228	67	3135

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3229	105	3625
SC_3230	145	2485
SC_3231	120	2420
SC_3232	15	3475
SC_3233	38	1390
SC_3234	4	1350
SC_3235	30	1095
SC_3236	285	18%
SC_3237	20	17%
SC_3238	4	25%
SC_3239	35	2410
SC_3240	28	17%
SC_3241	8	4610
SC_3242	5	675
SC_3243	6	695
SC_3244	27	4265
SC_3245	67	-
SC_3246	11	1025
SC_3247	16	1220
SC_3248	4	41
SC_3249	740	855
SC_3250	52	-
SC_3251	185	4550
SC_3252	30	-
SC_3253	205	-
SC_3254	22	240
SC_3255	23	150
SC_3256	12	61
SC_3257	150	240
SC_3258	58	7125
SC_3259	45	180
SC_3260	570	nd
SC_3261	10	63
SC_3262	540	3060
SC_3263	66	800
SC_3264	145	130

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3265	38	2405
SC_3266	245	1055
SC_3267	460	-
SC_3268	41	1625
SC_3269	13	5580
SC_3270	305	31
SC_3271	34	245
SC_3272	115	4175
SC_3273	-	-
SC_3274	63	1880
SC_3275	155	124
SC_3276	24	130
SC_3277	37	13%
SC_3278	12	7035
SC_3279	17	78
SC_3280	6	300
SC_3281	19	2580
SC_3282	37	3510
SC_3283	12	1030
SC_3284	5	305
SC_3285	15	20%
SC_3286	18	5895
SC_3287	119	18%
SC_3288	15	115
SC_3289	84	430
SC_3290	16	6605
SC_3291	350	15%
SC_3292	4%	0%
SC_3293	3%	0%
SC_3294	9	12%
SC_3295	28	2975
SC_3296	10	4530
SC_3297	8	4270
SC_3298	20	17%
SC_3299	23	5705
SC_3300	22	565

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3301	33	2320
SC_3302	31	1025
SC_3303	450	21%
SC_3304	9%	4%
SC_3305	10%	0%
SC_3306	9	4555
SC_3307	13	5345
SC_3308	2	2575
SC_3309	17	6910
SC_3310	7	23%
SC_3311	14	27%
SC_3312	23	1830
SC_3313	10	2400
SC_3314	9	4090
SC_3315	14	5325
SC_3316	255	5430
SC_3317	56	6045
SC_3318	35	1235
SC_3319	4	15%
SC_3320	11	1955
SC_3321	13	5715
SC_3322	12	1150
SC_3323	27	5530
SC_3324	12%	5%
SC_3325	53%@10µM	20%@10µM
SC_3326	-	-
SC_3327	17	3360
SC_3328	31	3295
SC_3329	13	4285
SC_3330	14	1505
SC_3331	2	5265
SC_3332	19	2055
SC_3333	5	1580
SC_3334	17	4005
SC_3335	30	2305
SC_3336	240	13%

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 µM	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 µM
SC_3337	10	1970
SC_3338	36	7%
SC_3339	10	6830
SC_3340	150	5750
SC_3341	15	3460
SC_3342	21	3845
SC_3343	27	16%
SC_3344	1	13%
SC_3345	4	1800
SC_3346	12	2580
SC_3347	15	4845
SC_3348	25	4090
SC_3349	8	3980
SC_3350	7	1485
SC_3351	20	2205
SC_3352	37	2160
SC_3353	53	15%
SC_3354	2	23%
SC_3355	52	4785
SC_3356	9	4805
SC_3357	13	555
SC_3358	51	7020
SC_3359	66	3520
SC_3360	7	2870
SC_3361	27	5095
SC_3362	28	29%
SC_3363	33	8%
SC_3364	32	4685
SC_3365	2	1655
SC_3366	1285	14%
SC_3367	1220	8%
SC_3368	195	11%
SC_3369	51	3105
SC_3370	4	14%
SC_3371	350	9%
SC_3372	125	3535

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hMOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3373	19	18%
SC_3374	55	10%
SC_3375	13	12%
SC_3376	37	1720
SC_3377	22	980
SC_3379	11	635
SC_3380	102	5415
SC_3381	3	1235
SC_3382	29	13%
SC_3383	10	17%
SC_3384	6	11%
SC_3385	33	925
SC_3386	14	0%
SC_3387	2	1245
SC_3388	29	185
SC_3389	2	1970
SC_3390	18	465
SC_3391	53	10%
SC_3392	7	4490

Ejemplo	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M	Ki de hNOP [nM] o % de inhibición a 1 μ M
SC_3393	88	13%
SC_3394	6	735
SC_3395	14	4990
SC_3396	44	1730
SC_3397	48	560
SC_3398	9	5640
SC_3399	5	45%
SC_3400	8	635
SC_3401	1	455
SC_3402	7	3630
SC_3403	9	1440
SC_3404	10	5%
SC_3405	12	925
SC_3406	24	805
SC_3407	77	13%
SC_3408	7	18%
SC_3409	11	25%

Protocolo para ensayos funcionales de NOP/MOP/KOP/DOP con [³⁵S]GTP γ S

- 5 Las preparaciones de membrana celular de células CHO-K1 transfectadas con el receptor MOP humano (Art. n.º RBHOMM) o el receptor DOP humano (Art. n.º RBHODM), y células HEK293 transfectadas con el receptor NOP humano (Art. n.º RBHORLM) o el receptor KOP humano (Art. n.º 6110558) están disponibles en PerkinElmer (Waltham, MA). También se utilizan membranas de células CHO-K1 transfectadas con el receptor de péptido de nociceptina/orfanina FQ (hNOP) humano (Art. n.º 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Freemont, CA). [³⁵S]GTP γ S (Art. n.º NEG030H; n.º de lote 0112, 0913, 1113 calibrado a 46,25 TBq/mmol) está disponible en PerkinElmer (Waltham, MA).

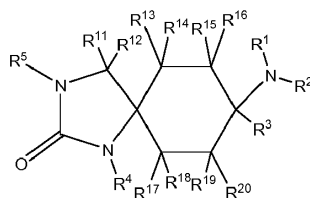
Los ensayos de [³⁵S]GTP γ S se llevan a cabo esencialmente según lo descrito por Gillen y col. (2000). Se realizan como ensayos de proximidad de centelleo homogéneo (SPA) en placas de microtitulación por luminiscencia, donde cada pocillo contiene 1,5 mg de perlas de SPA recubiertas con WGA. Para evaluar la actividad agonista de los compuestos de ensayo sobre membranas de células recombinantes que expresan receptores hNOP, hMOP, hDOP, y hKOP procedentes de células CHO-K1 o HEK293, se incuban 10 o 5 μ g de proteína de membrana por ensayo con [³⁵S]GTP γ S 0,4 nM y series de concentraciones de agonistas específicos de los receptores en tampón que contenía HEPES 20 mM a pH 7,4, NaCl 100 mM, mgCl2 10 mM, EDTA 1 mM, ditiotreitól 1 mM, NaN₃ 1,28 mM, y 10 μ M de GDP durante 45 min a temperatura ambiente. Las placas de microtitulación se centrifugan a continuación, durante 10 minutos a 830 para sedimentar las perlas de SPA. Las placas de microtitulación se sellan y se determina la radioactividad unida [cpm] después de un retraso de 15 minutos por medio de un contador Trilux 1450 Microbeta (PerkinElmer, Waltham, MA).

- La actividad de unión basal no estimulada (UBS_{obs} [cpm]) se determina a partir de 12 incubados no estimulados y se establece como el 100 % de unión basal. Para la determinación de la potencia y la eficacia, la media aritmética de la unión total observada de [³⁵S]GTP γ S (TB_{obs} [cpm]) de todos los incubados (duplicados) estimulada por los agonistas específicos de los receptores (es decir N/OHQ, SNC80, DAMGO, o U69593) se transforma en la unión total porcentual (TB_{obs} [%]) en relación con la actividad de unión basal (es decir al 100 % de unión). La potencia (CE₅₀) del respectivo agonista y la máxima unión total a [³⁵S]GTP γ S que se puede conseguir (TB_{calc} [%]) sobre su unión basal calculada (UBS_{calc} [%]) se determinan a partir de sus datos transformados (TB_{obs} [%]) por medio de análisis de regresión no lineal con XLfit para cada serie de concentraciones individual. A continuación, se determina la diferencia entre la unión a [³⁵S]GTP γ S calculada sin estimular (UBS_{calc} [%]) y la máxima unión total a [³⁵S]GTP γ S que se puede conseguir

- ($TB_{calc} [\%]$) con cada agonista que se sometió a ensayo (es decir, $BI_{calc} [\%]$). Esta diferencia ($BI_{calc} [\%]$) como una medida de la máxima mejora de la unión a $[^{35}S]GTP\gamma S$ que se puede conseguir para un determinado agonista se utiliza para calcular la eficacia relativa de compuestos de ensayo frente a la máxima mejora que se puede conseguir con un agonista completo específico de un receptor, por ejemplo N/OFQ ($BI_{calc-N/OFQ} [\%]$) que se establece como el 100 % de
- 5 eficacia relativa para el receptor hNOP. De manera similar, se determinan las eficacias porcentuales de los compuestos de ensayo sobre los receptores hDOP, hMOP, o hKOP frente a la máxima mejora de la unión a $[^{35}S]GTP\gamma S$ calculada por parte de los agonistas completos SNC80 ($BI_{calc-SNC80} [\%]$), DAMGO ($BI_{calc-DAMGO} [\%]$) y U69,593 ($BI_{calc-U69593} [\%]$) que se establecen como el 100 % de eficacia relativa en cada receptor, respectivamente.
- 10 La descripción y los ejemplos anteriores se han expuesto solamente para ilustrar la invención y no tienen por objeto ser limitantes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general (I)



(I)

donde

R¹ y R² independientemente entre sí significan

-H;

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃;

una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN y -CO₂CH₃; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido;

o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆-; - (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂-NR^A-(CH₂)₂-, donde R^A significa -H o alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

R³ significa

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

una fracción de heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

R⁴ significa

-H;

alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho alquilo C₁-C₆ se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, o -S(=O)₂-;

una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂-, o -S(=O)₂-;

una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂-, o -

S(=O)₂-;

una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a

5 través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂-, o -S(=O)₂-; o

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂-, o -S(=O)₂-;

10 **R⁵** significa

una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o

una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido;

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰ independientemente entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

15 donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -**R²¹**, -C(=O)**R²¹**, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -C(=O)NH-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)**R²¹**, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)**R²²**, -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)**R²²**, -NR²¹C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂**R²²**, -SR²¹, -S(=O)**R²¹**, -S(=O)₂**R²¹**, -S(=O)₂OR²¹, y -S(=O)₂NR²¹R²²;

20 donde

R²¹, R²² y R²³ independientemente entre sí significan

-H;

25 alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -CO₂H, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -O-alquilo C₁-C₆ y -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆;

30 una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

35 una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

40 una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

45 una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

50 o **R²¹** y **R²²** dentro de -C(=O)NR²¹R²², -OC(=O)NR²¹R²², -NR²¹R²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², o -S(=O)₂NR²¹R²² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₆-; -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-; -(CH₂)₂-S(=O)₂-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂-, donde **R^B** significa -H, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆, donde dicho alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CO₂H, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆ y -C(=O)NH₂; y donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₆ y -O-alquilo C₁-C₆;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde **R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰** independientemente entre sí significan -H, -F, -OH o alquilo C₁-C₆.

60 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde (i) **R¹** significa -H; y **R²** significa alquilo C₁-C₆, lineal o

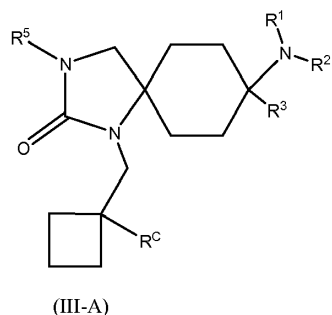
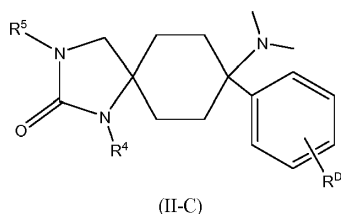
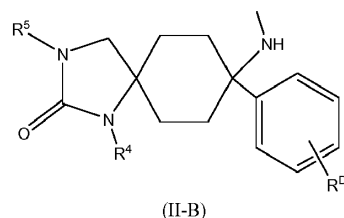
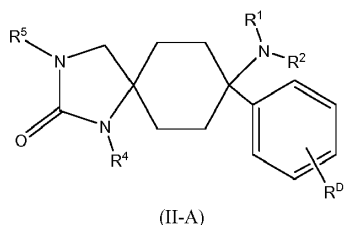
ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R^1 significa $-CH_3$; y R^2 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^1 significa $-H$ o $-CH_3$; y donde R^2 significa $-CH_2$ -cicloalquilo, $-CH_2$ -ciclobutilo, $-CH_2$ -ciclopentilo, $-CH_2$ -oxetanilo o $-CH_2$ -tetrahydrofuranilo; o (iv) R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-6}$.

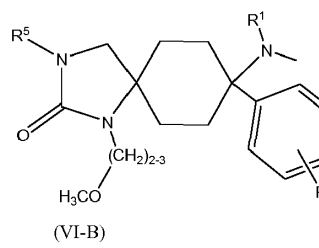
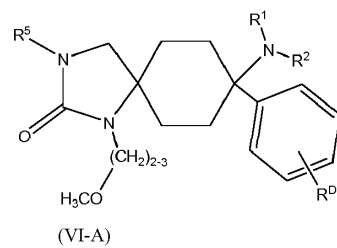
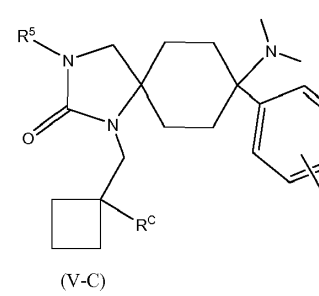
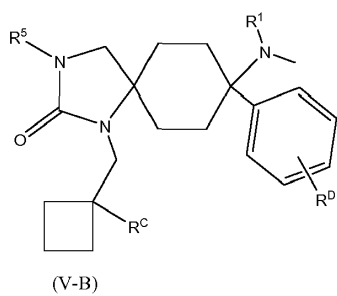
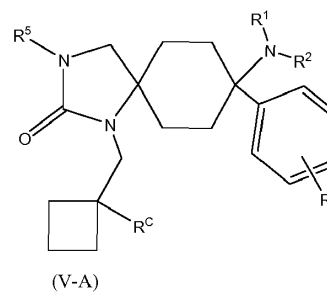
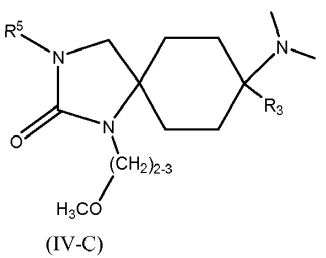
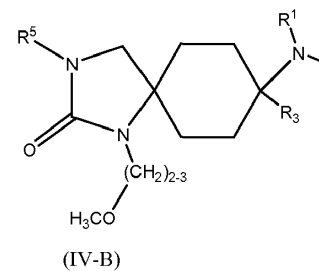
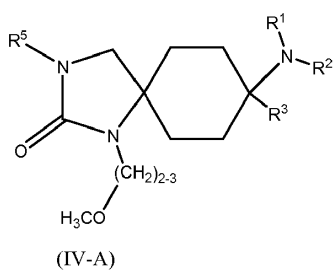
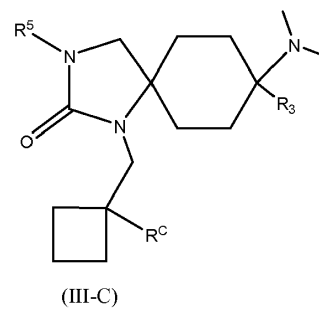
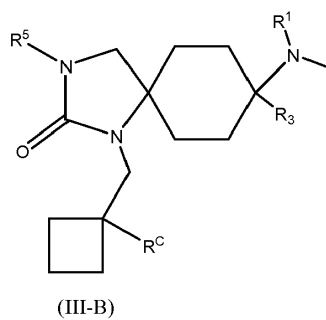
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^3 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R^3 significa una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^3 significa una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido.

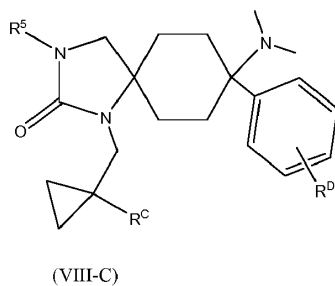
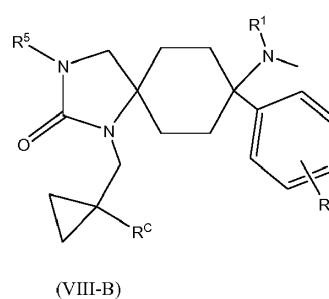
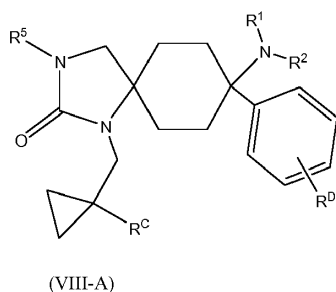
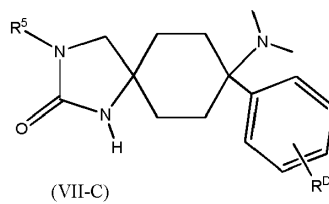
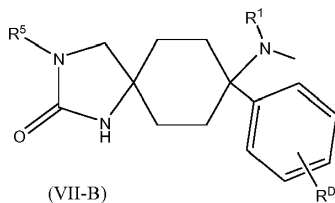
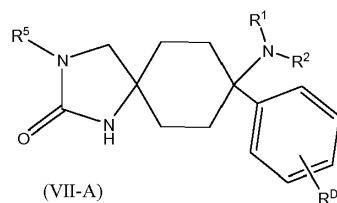
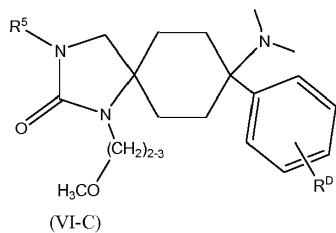
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^4 significa $-H$; o (ii) R^4 significa alquilo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^4 significa una fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde la fracción de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iv) R^4 significa una fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (v) R^4 significa una fracción de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de arilo de 6-14 miembros se conecta a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (vi) R^4 significa una fracción de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicha fracción de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta a través de alquileo C_1-C_6 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde (i) R^5 significa $-fenilo$, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R^5 significa una fracción de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R^5 significa una fracción de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o, con respecto a (ii) o (iii), (iv) R^5 significa preferentemente $-1,2$ -benzodioxol, $-pirazinilo$, $-piridazinilo$, $-piridinilo$, $-pirimidinilo$, $-tienilo$, $-imidazolilo$, $-bencimidazolilo$, $-tiazolilo$, $-1,3,4$ -tiadiazolilo, $-benzotiazolilo$, $-oxazolilo$, $-benzoxazolilo$, $-pirazolilo$, $-quinolinilo$, $-isoquinolinilo$, $-quinazolinilo$, $-indolilo$, $-indolinilo$, $-benzo[c][1,2,5]$ oxadiazolilo, $-imidazo[1,2-a]$ pirazinilo, o $-1H$ -pirrolo[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estructura según cualquiera de las fórmulas generales (II-A) a (VIII-C):







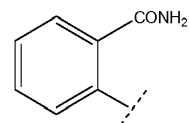
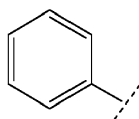
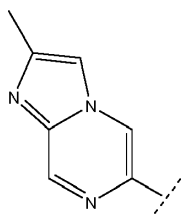
donde en cada caso

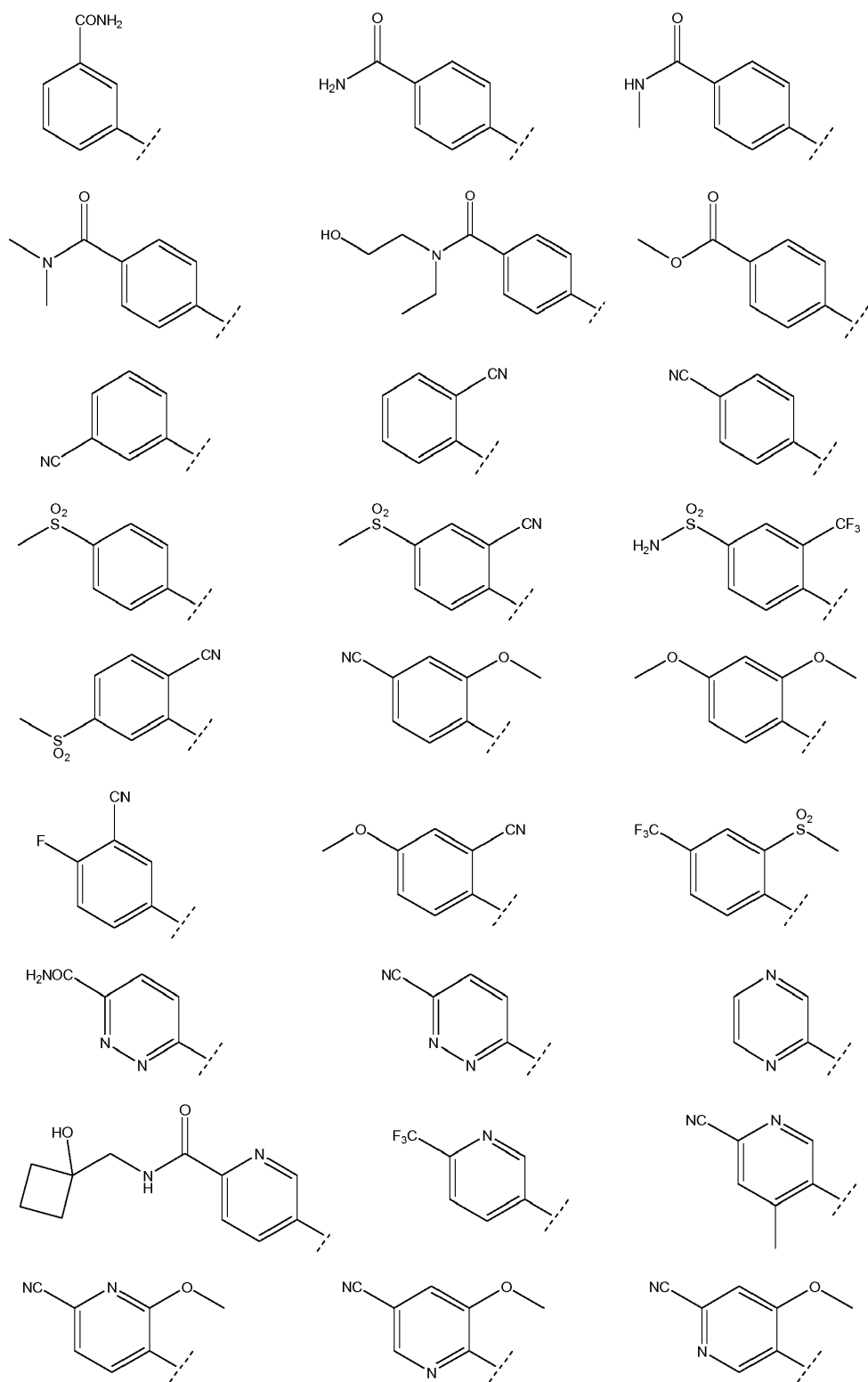
10

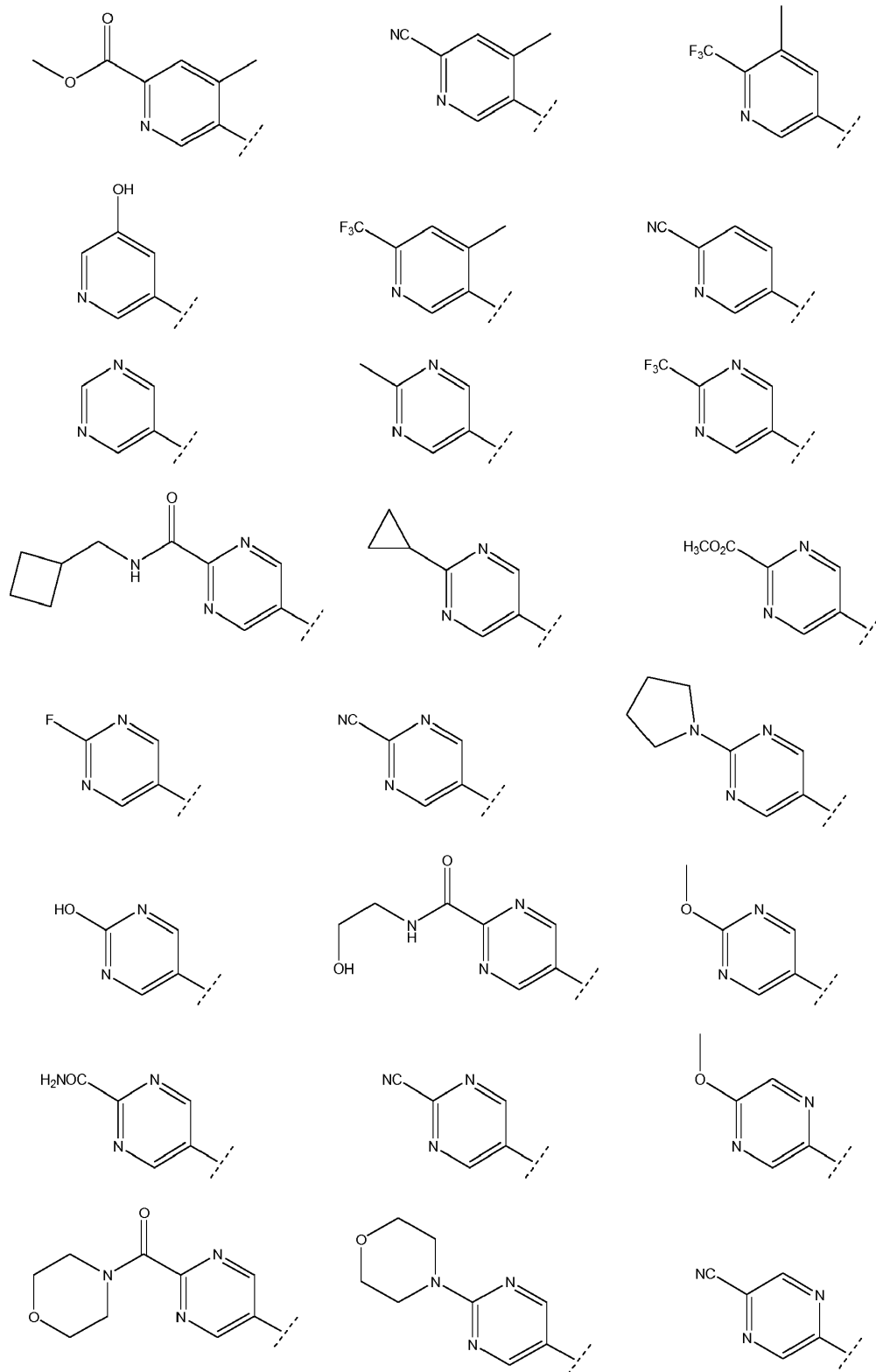
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
 R^C significa -H, -OH, -F, -CN o alquilo C₁-C₄;
 R^D significa -H o -F;

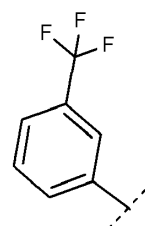
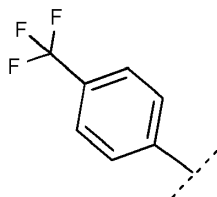
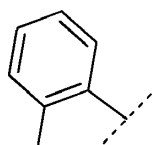
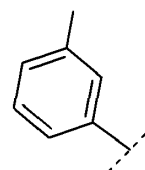
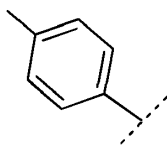
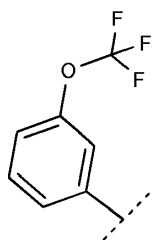
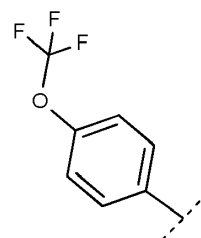
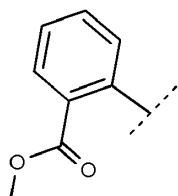
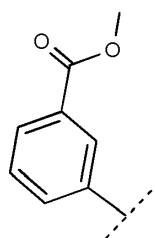
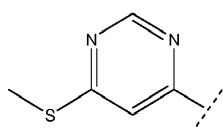
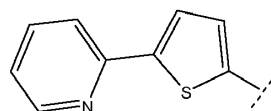
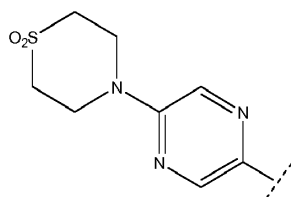
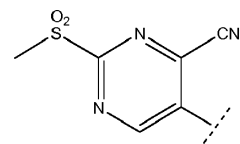
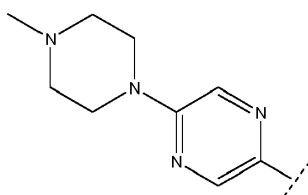
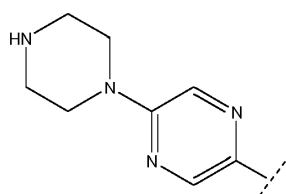
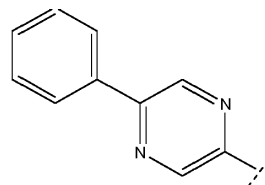
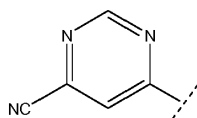
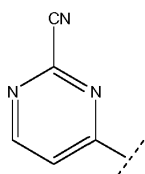
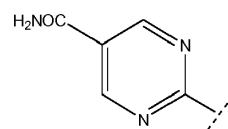
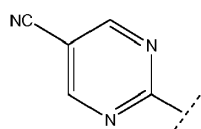
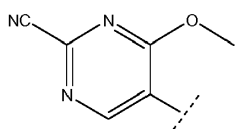
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

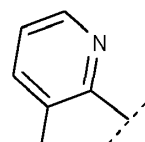
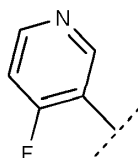
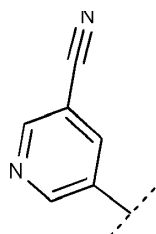
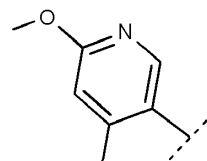
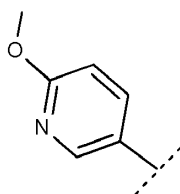
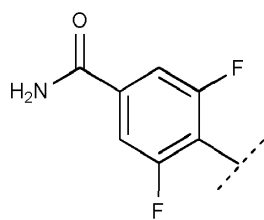
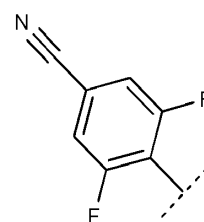
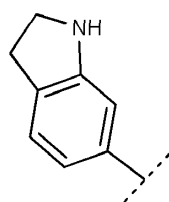
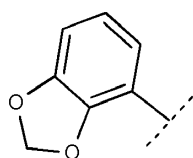
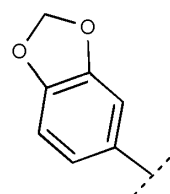
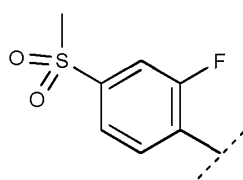
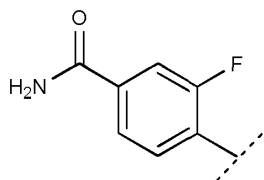
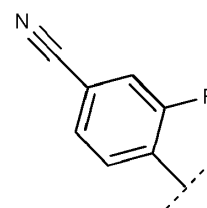
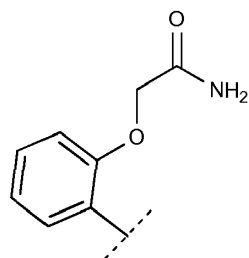
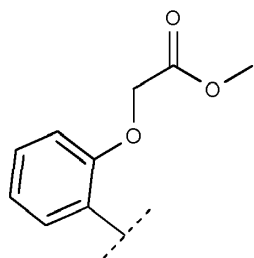
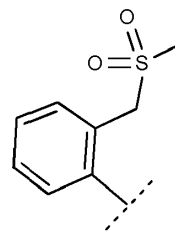
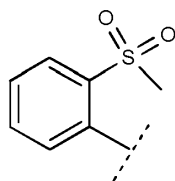
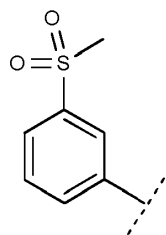
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

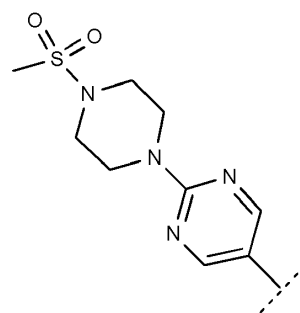
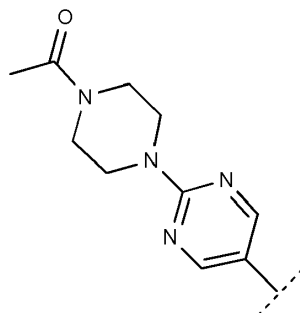
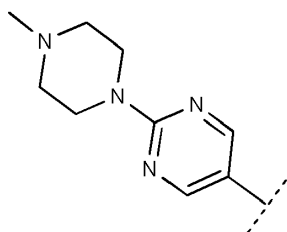
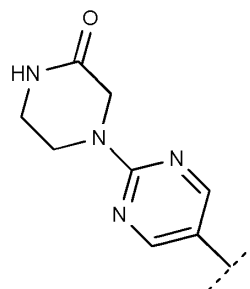
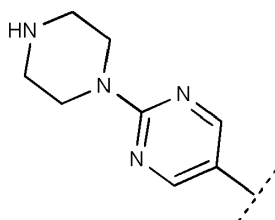
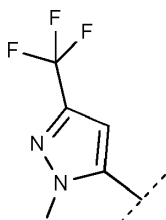
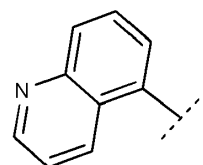
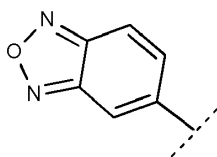
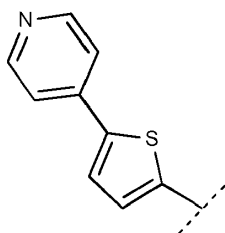
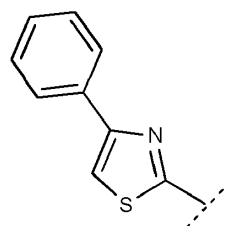
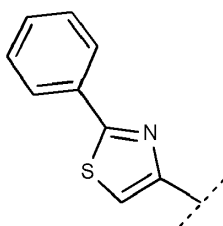
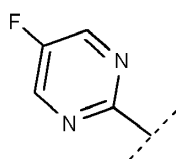
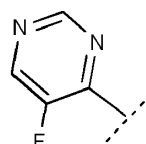
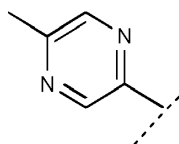
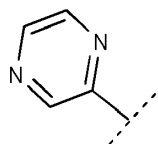
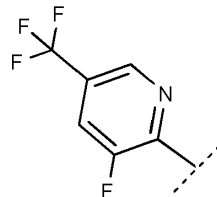
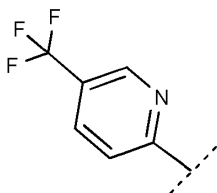
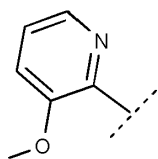


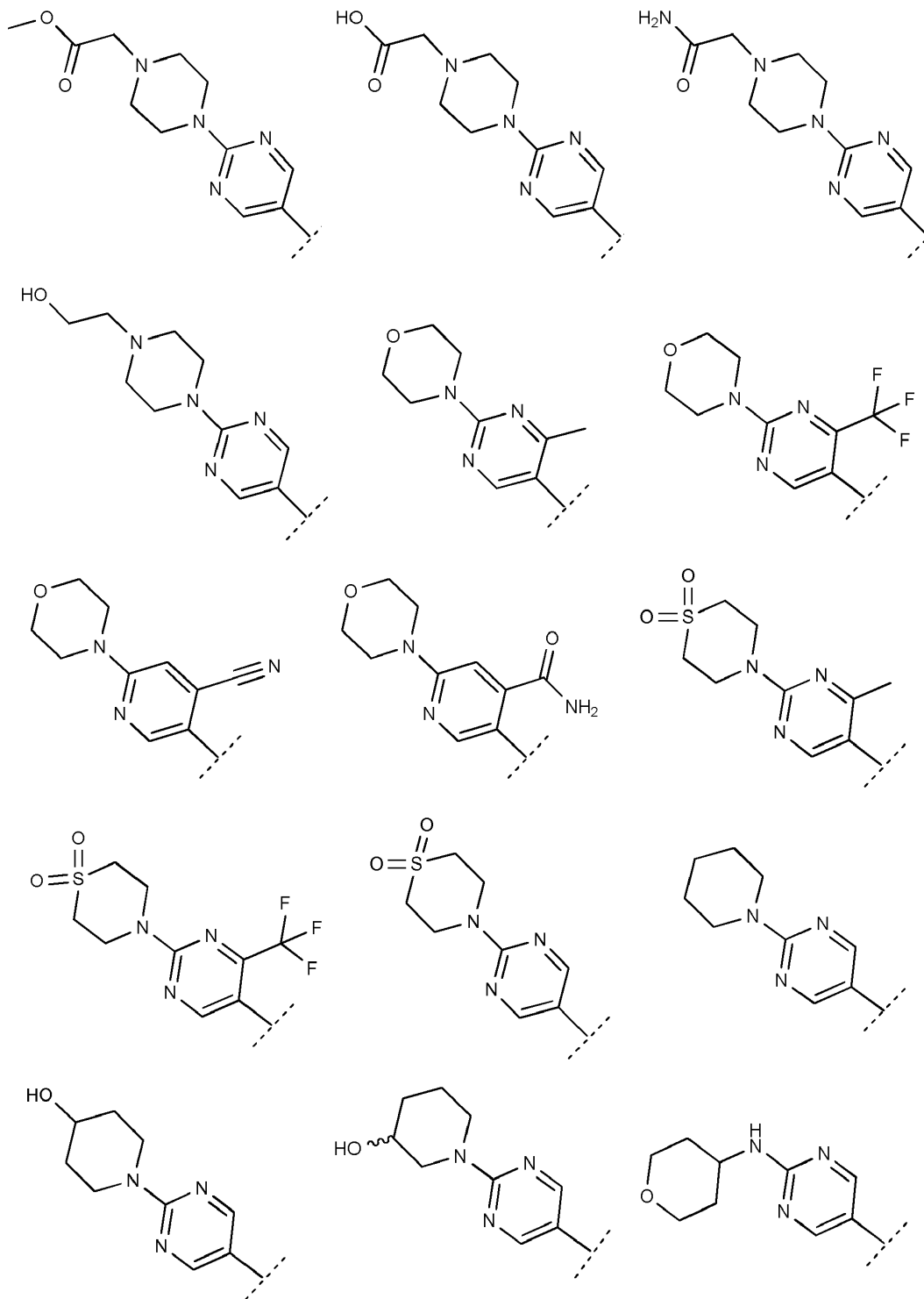


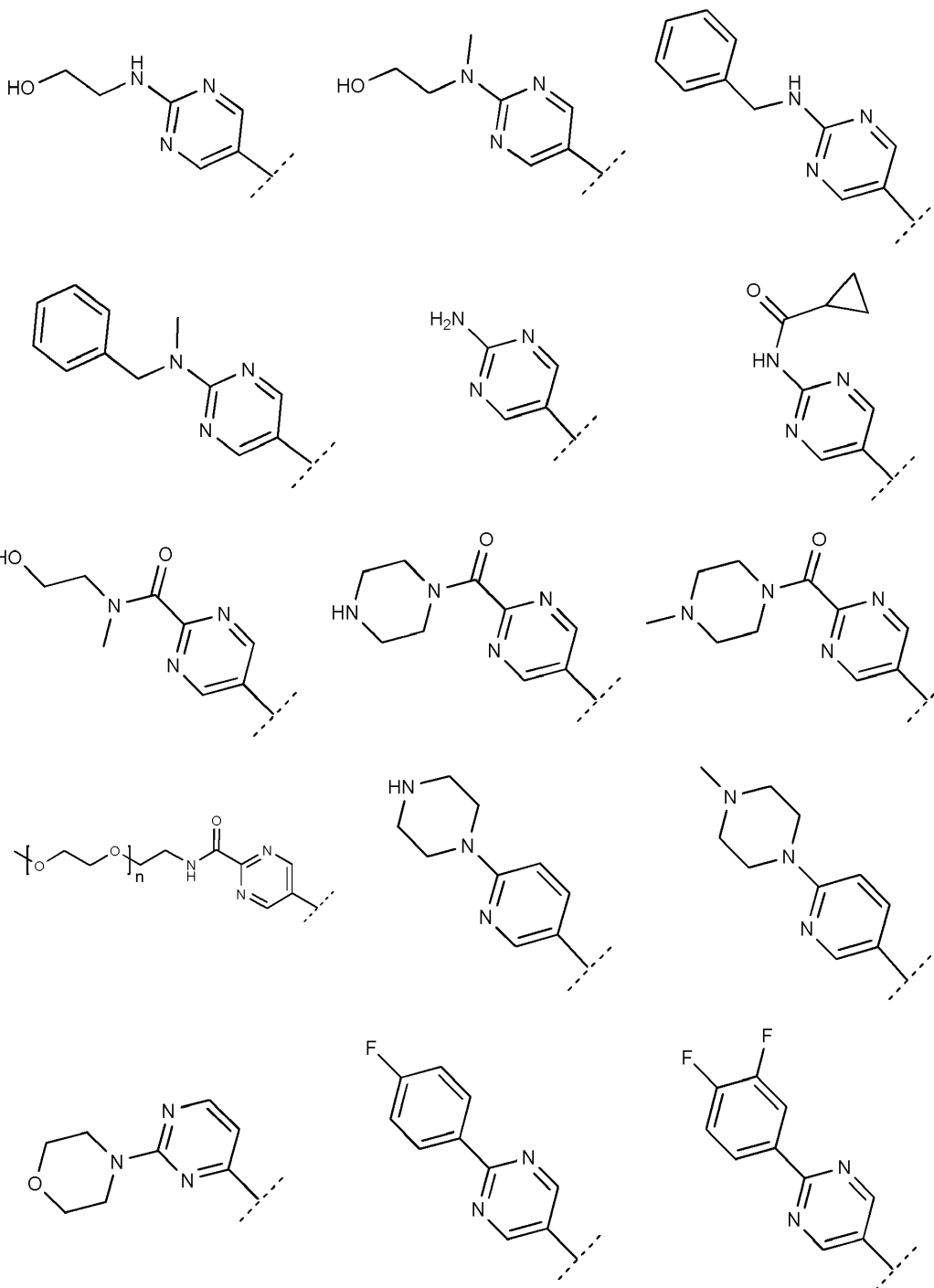


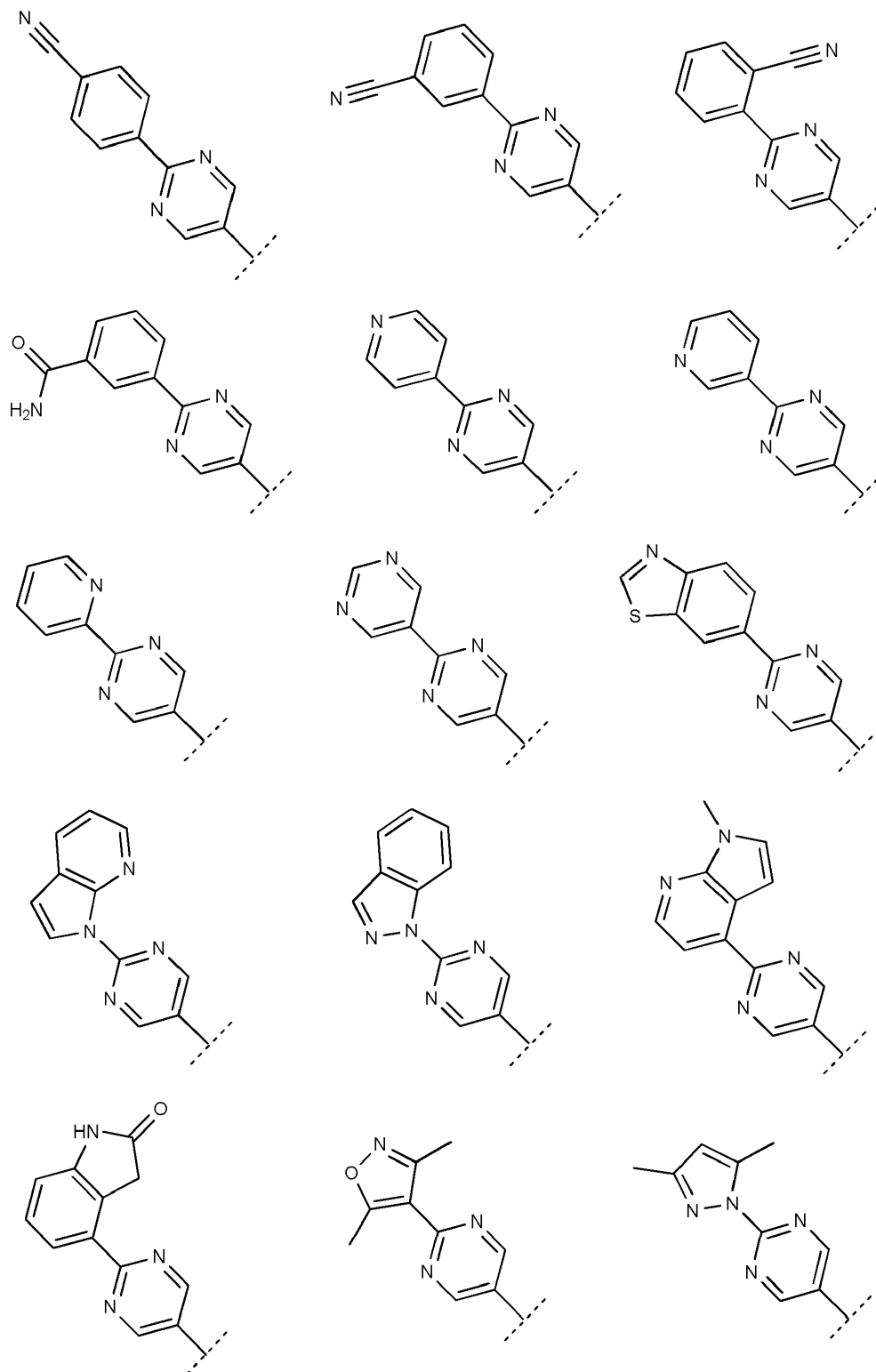


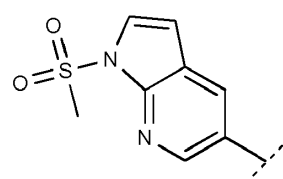
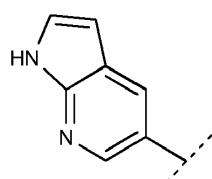
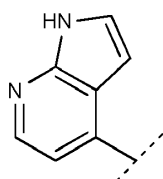
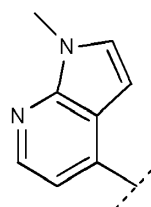
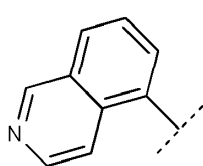
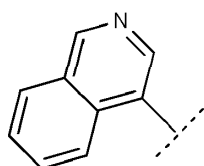
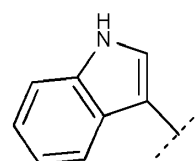
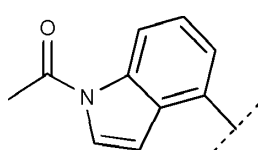
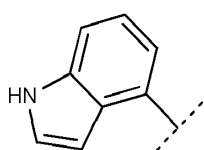
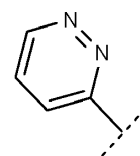
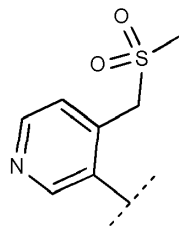
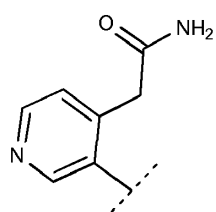
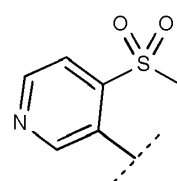
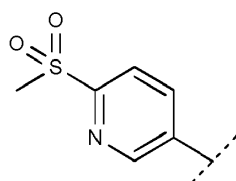
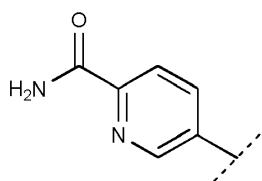
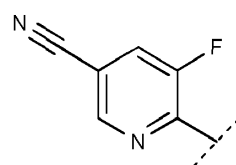
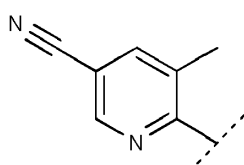
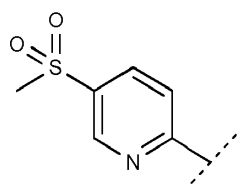
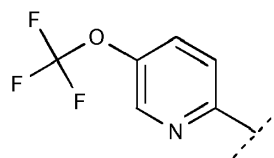
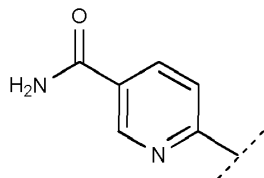
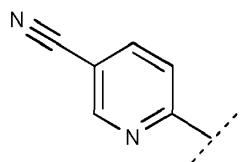
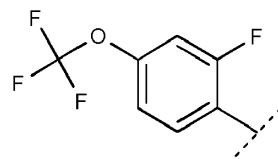
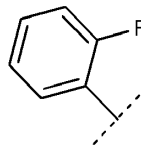
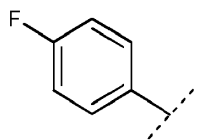


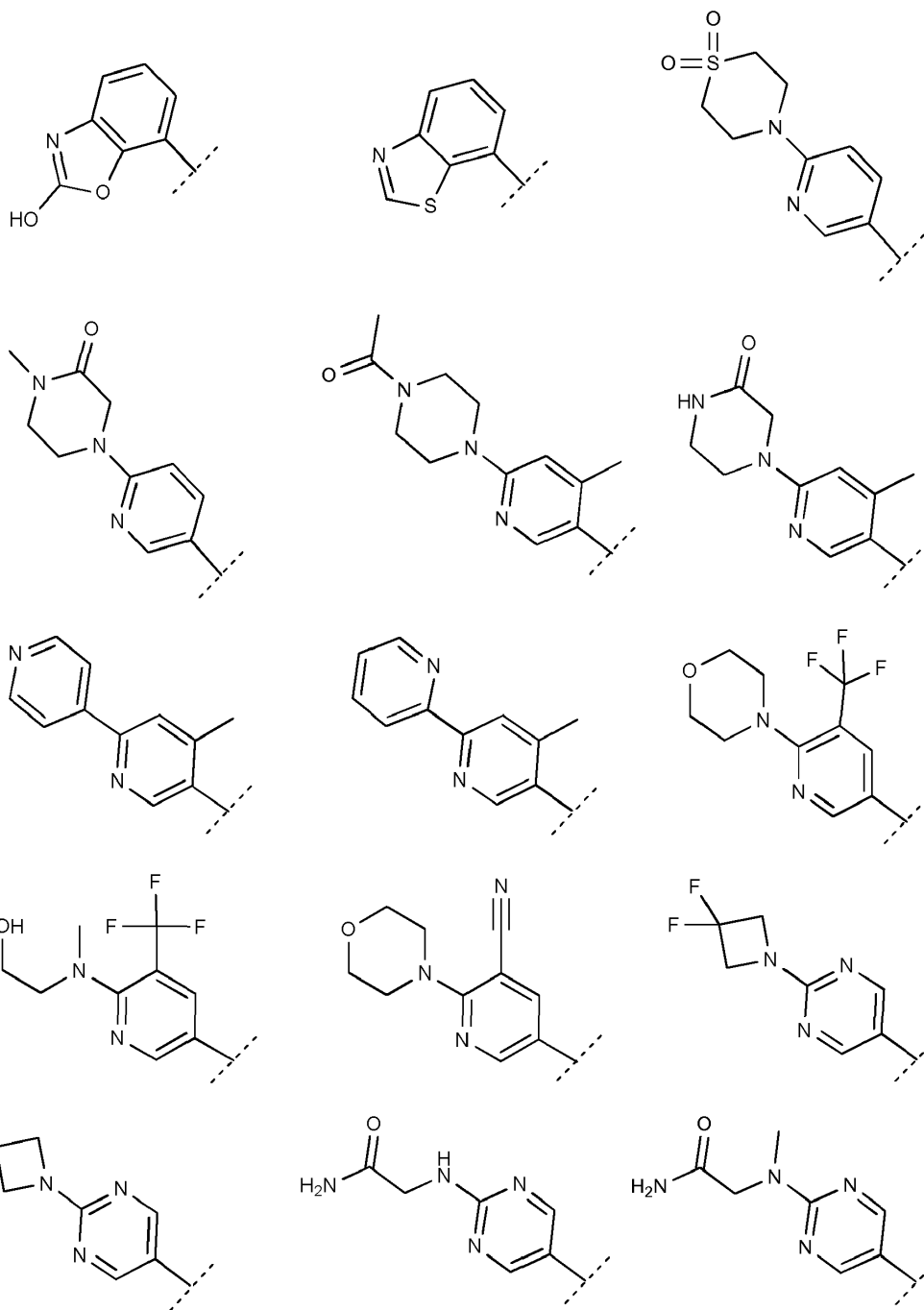


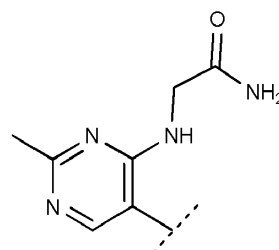
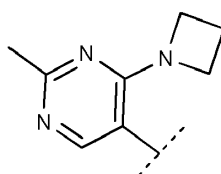
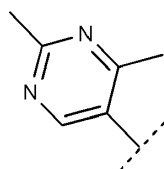
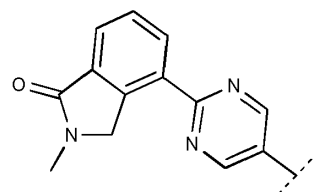
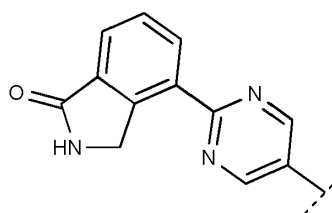
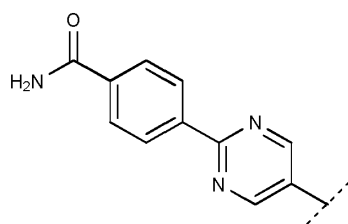
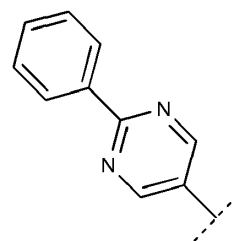
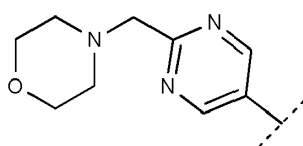
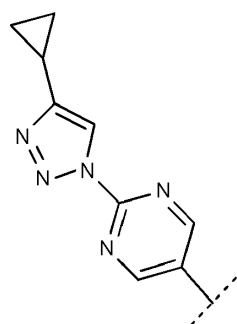
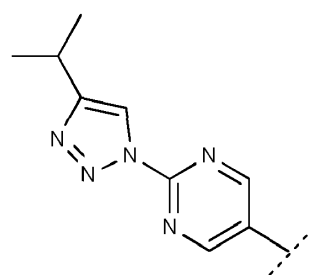
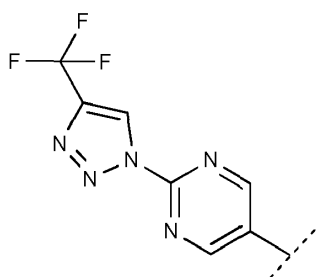
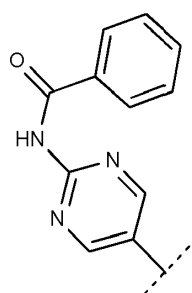
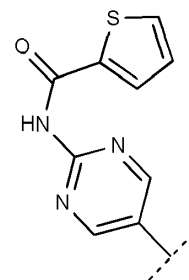
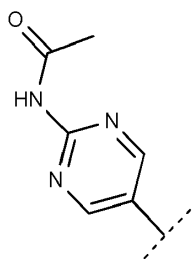
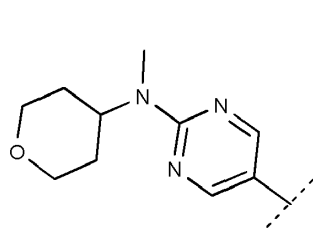


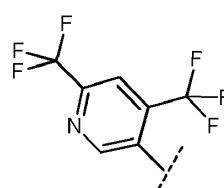
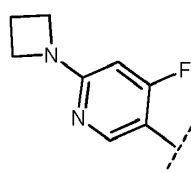
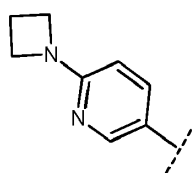
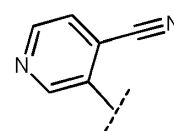
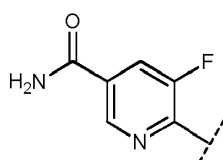
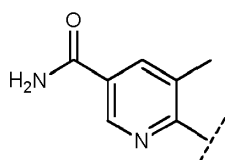
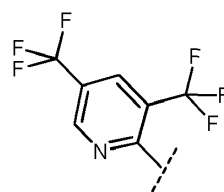
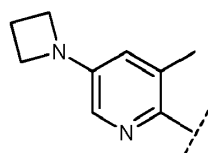
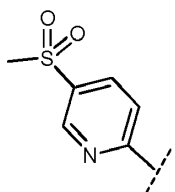
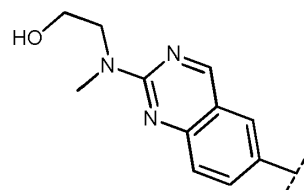
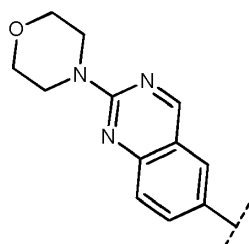
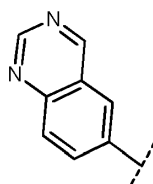
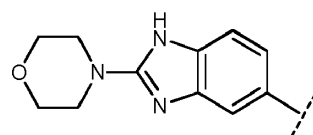
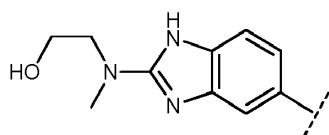
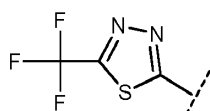
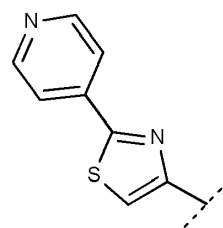
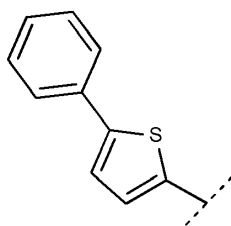
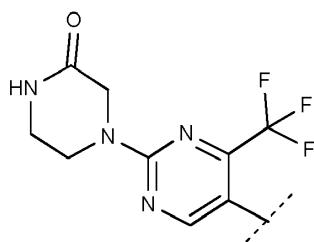
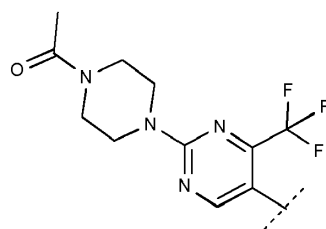
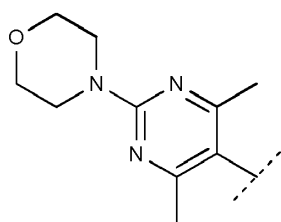
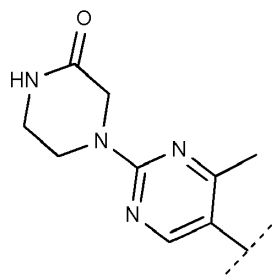


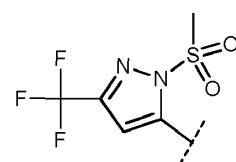
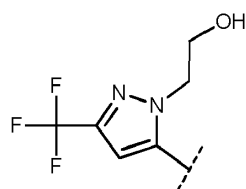
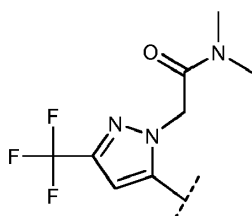
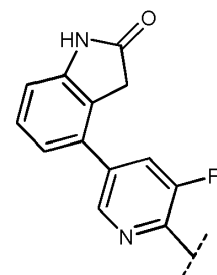
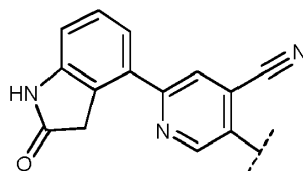
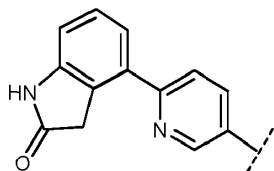
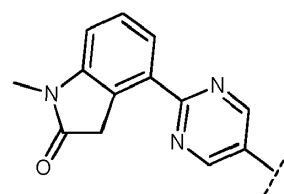
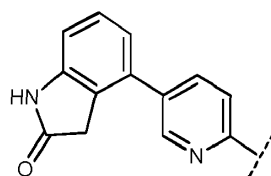
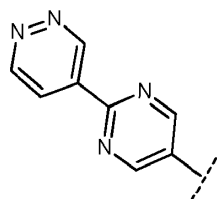
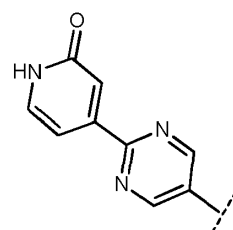
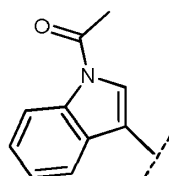
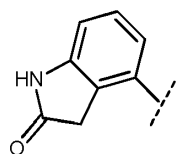
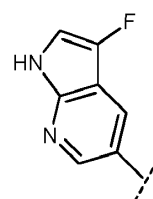
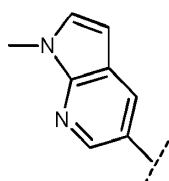
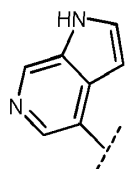
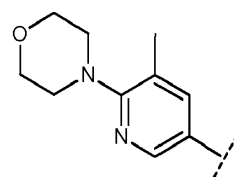
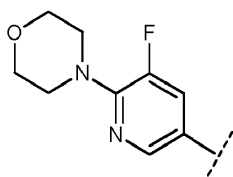
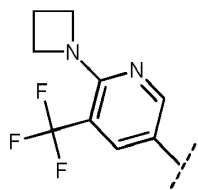


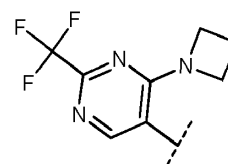
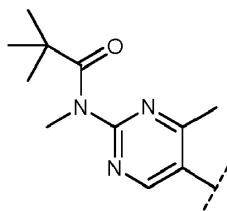
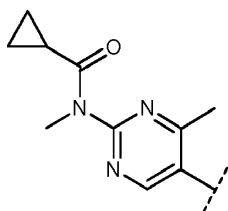
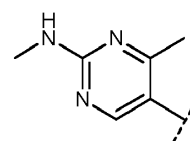
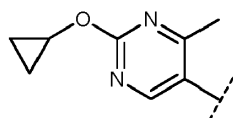
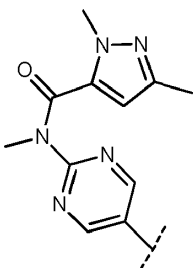
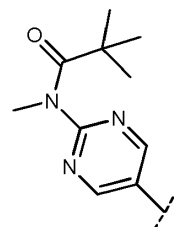
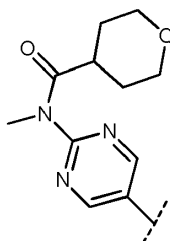
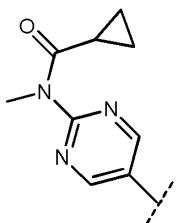
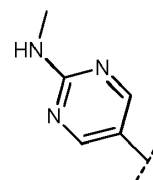
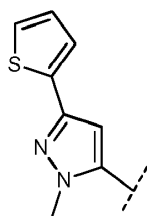
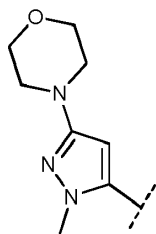
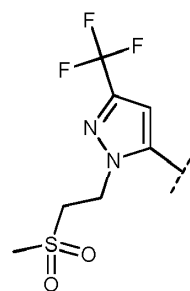
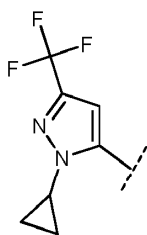
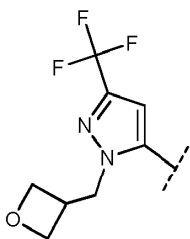
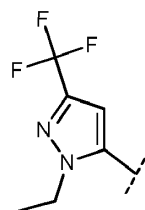
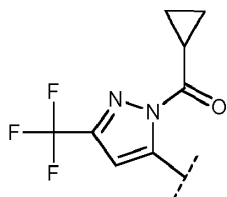
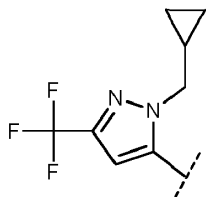


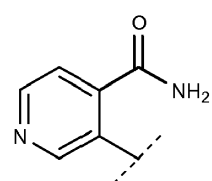
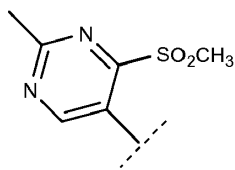
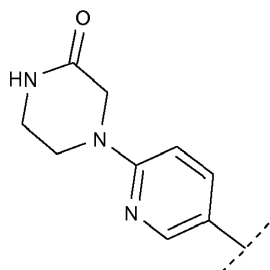
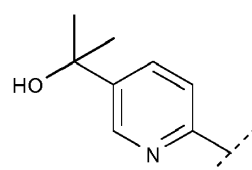
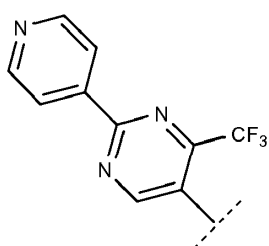
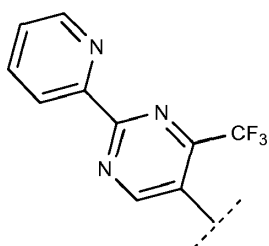
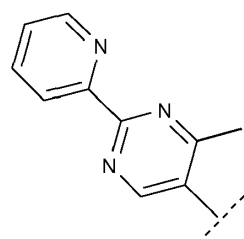
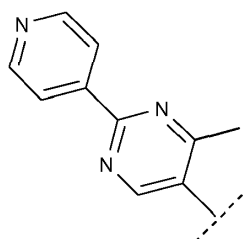
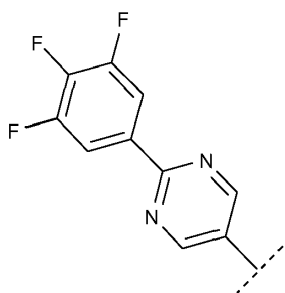
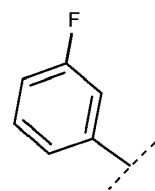
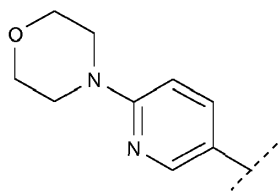
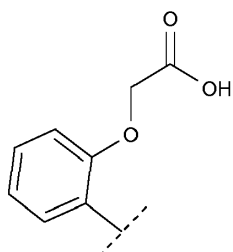
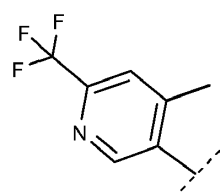
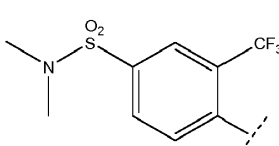
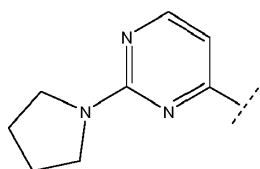
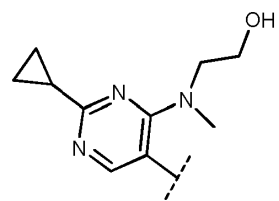
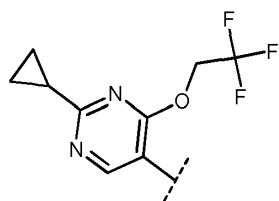
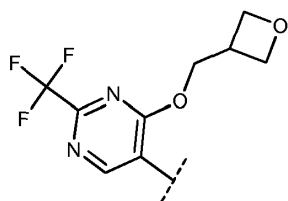


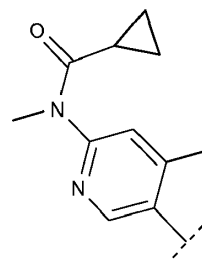
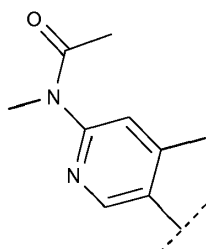
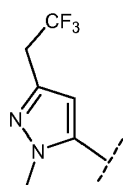
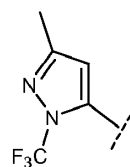
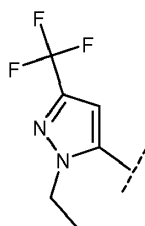
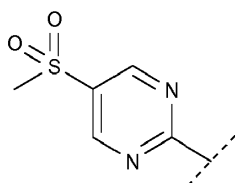
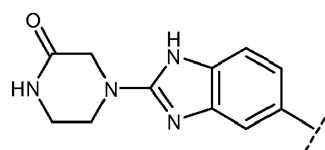
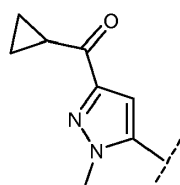
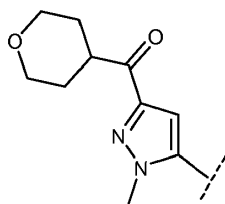
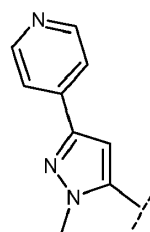
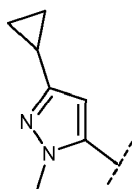
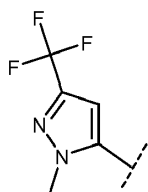
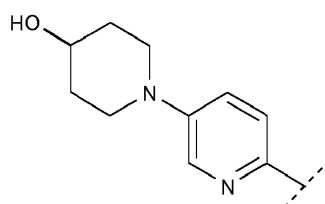
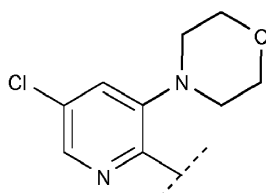
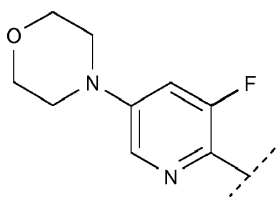
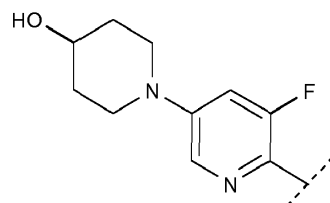
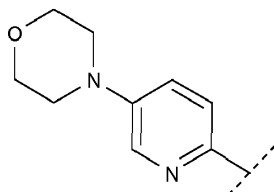
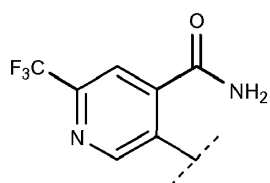


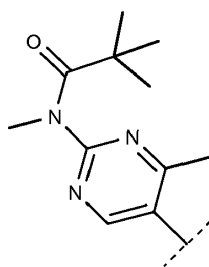








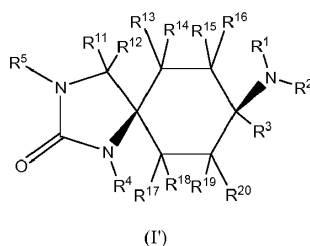




- R¹** significa -H o -CH₃;
- R²** significa alquilo C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; ciclopropilo que se conecta a través de -CH₂-; o tetrahidropiraniilo que se conecta a través de -CH₂-;
- R³** significa -fenilo, bencilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ y SO₂CH₃; o
- R⁴** significa
- H; alquilo
- C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂ o -C(=O)NRR' donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo y significan (CH₂)₃₋₅;
- cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆;
- heterocicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, y -O-alquilo C₁-C₄, donde dicho heterocicloalquilo de 3-6 miembros se conecta a través de alquileo C₁-C₆;
- fenilo, no sustituido o monosustituido con -OCH₃; donde dicho -fenilo se conecta a través de -alquileo C₁-C₆; o -piridilo, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho -piridilo se conecta a través de alquileo C₁-C₆;
- R⁵** significa
- fenilo, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en
- F; -Cl; -Br; -I;
- CN; alquilo C₁-C₄; alquilo C₁-C₄-OH; -CF₃; alquilo C₁-C₄-CF₃; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₄-C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂; alquilo C₁-C₄-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄;
- C(=O)-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂CH₂O)₁₋₃₀-CH₃;
- NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;
- OH; -O-alquilo C₁-C₄; -OCF₃; -O-alquilo C₁-C₄-CO₂H; -O-alquilo C₁-C₄-C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -O-alquilo C₁-C₄-

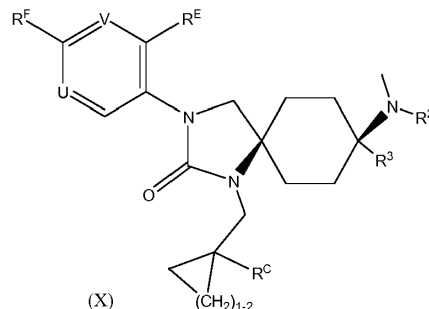
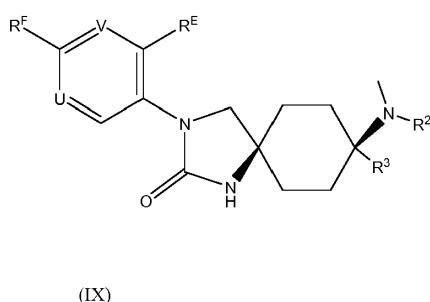
CONH₂;-S-alquilo C₁-C₄; -S(=O)-alquilo C₁-C₄; -S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; y -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂;cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-,-(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃;heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃C(=O)-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃;arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃; oheteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -O-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃;y
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰ significan -H.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estructura según la fórmula general (I')

donde **R¹** a **R⁵**, **R¹¹** a **R²⁰** se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estructura según la fórmula general (IX) o (X)



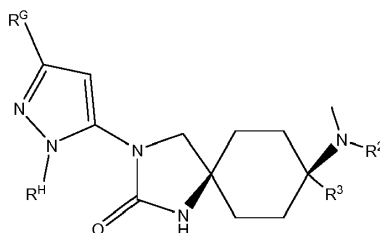
donde

R² significa -H o -CH₃;**R³** significa -fenilo o -3-fluorofenilo;**R^C** significa -H o -OH;**R^E** significa -H, -CH₃, -F, -CF₃, -ciclopropilo, -aziridinilo, -OH; -O-alquilo C₁-C₄; -OCF₃; -O-alquilo C₁-C₄-CO₂H; -O-alquilo C₁-C₄-C(=O)O-alquilo C₁-C₄; o -O-alquilo C₁-C₄-CONH₂;**R^F** significa-CF₃, -ciclopropilo, -S(=O)₂CH₃,-NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;

arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido;
U significa =CH- o =N-; y
V significa =CH- o =N-;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene una estructura según la fórmula general (XI)



(XI)

10

donde

R² significa -H o -CH₃;

15 **R³** significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

R^H significa

-CN; alquilo C₁-C₄; -CF₃; alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; alquilo C₁-C₄-S(=O)₂-alquilo C₁-C₄; -C(=O)-alquilo C₁-C₄; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo C₁-C₄; -C(=O)NH₂; -C(=O)NH-alquilo C₁-C₄; -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂; -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-OH); -C(=O)NH-(CH₂CH₂O)₁₋₃₀-CH₃;

20 cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-; o

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

R^G significa

-CF₃, -S(=O)₂CH₃;

-NH₂; -NH-alquilo C₁-C₄; -N(alquilo C₁-C₄)₂; -NH-alquilo C₁-C₄-OH; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-OH; -NH-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NCH₃-alquilo C₁-C₄-C(=O)NH₂; -NHC(=O)-alquilo C₁-C₄; -NCH₃C(=O)-alquilo C₁-C₄;

30 cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-; o

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH₂-, -NH-, -NCH₃-, -NH-(CH₂)₁₋₃-, -NCH₃(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)-, -NHC(=O)-, -NCH₃C(=O)-, -C(=O)NH-(CH₂)₁₋₃-, -C(=O)NCH₃-(CH₂)₁₋₃-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona de entre el grupo que consiste en

cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;

cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirazina-2-carbonitrilo;

45 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;

cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo; amida del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico;

- cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-metilsulfonil-pirimidina-4-carbonitrilo;
- cis-5-[1-(2-metoxi-etil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonilbenzonitrilo;
- 5 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;
- cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;amida del ácido
- cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico;
- cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 10 cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;
- cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;amida del ácido
- 15 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico;
- cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metil-benzamida;
- cis-5-[8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 20 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 25 cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo;
- cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida;
- 30 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo;
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 35 amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico;
- cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 40 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetilacetamida;
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 45 cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxi-butil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 50 amida del ácido cis-N-(ciclobutil-metil)-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico;
- cis-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 55 cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
- cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
- 60 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;

- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetilacetamida;
 cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo;
 cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 5 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo;
 cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acetamida;
 10 cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 15 cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo;
 cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida;
 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
 20 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo;
 cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo;
 cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;
 25 cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo;
 amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-piridina-2-carboxílico;
 cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 30 cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo;
 éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 45 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metilsulfonilbenzonitrilo;
 50 cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo;
 amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico;
 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 55 oná;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 60 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-

- 2-ona;
 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 5 clorhidrato de cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 10 diclorhidrato de cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 15 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico;
 20 cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;
 cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo;
 cis-2-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 25 cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibenzonitrilo;
 cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibenzonitrilo;
 cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo;
 cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo;
 30 cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida;
 cis-4-metoxi-5-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo;
 cis-2-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 cis-3-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
 40 cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
 cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo;
 cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo;
 cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 45 cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida;
 cis-8-[(ciclopropil-metil)-metil-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo;
 cis-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo;
 50 cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-pirimidina-2-carboxílico;
 55 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carboxílico;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
 cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
 trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo;
 60 cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

- éster metílico del ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético;
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 5 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico;
- cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo;
- 10 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
- cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzonitrilo;
- cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzonitrilo;
- cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 15 cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 20 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzamida;
- cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzamida;
- cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 25 trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 30 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico;
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 35 cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 40 cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirrol-2-il)-piridin-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-o-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 45 cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 50 éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico;
- éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico;
- cis-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 55 cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carboxílico;
- cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 60 cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 5 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 10 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 15 trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 20 cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 25 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-[2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1H-indazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(8-Dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
 30 cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 cis-3-[(2,1,3)benzoxadiazol-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-fenoxi]-acetamida;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 éster metílico del ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 cis-3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo;
 cis-3-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropanocarboxílico;
 45 cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 50 cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;
 55 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 60 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-

- 2-ona;
 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo;
 5 cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 10 cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo;
 15 cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo;
 20 cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo;
 cis-8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 25 cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[2-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico];
 cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 30 cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamida;
 cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]amino]-acetamida;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico;
 cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1);
 45 cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-one (enantiómero 2);
 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 50 cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 55 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 60 cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-

- ona (enantiómero 1);
 cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2);
 cis-3-[2-(azetidín-1-il)-pirimidín-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 5 cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-pirimidín-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolín-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-metilamino-3-[6-morfolín-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 10 cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo;
 cis-3-[2-(4-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidín-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidín-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carboxílico;
 cis-3-[4-(azetidín-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 15 cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolín-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 20 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidín-2-il]-acetamida;
 cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidín-5-il]-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1);
 cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidín-5-il]-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2);
 25 cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolín-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolín-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-3-carboxílico;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 30 cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidín-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidín-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 35 cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolín-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidín-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]amino]-acetamida;
 cis-2-[3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridin-4-il]-acetamida;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonil-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 45 cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidín-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 ácido 2,2,2-trifluoro-acético;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 50 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidín-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidín-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolín-4-il-nicotinonitrilo;
 55 cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-benzooxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidín-2-il]-benzamida; ácido 2,2,2-trifluoro-acético;
 60

- cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo;
 5 cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 acidamida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico;
 10 acidamida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-piridina-3-carboxílico;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo;
 cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 15 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 20 cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciclopropanocarboxílico;
 25 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
 cis-3-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 30 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo;
 35 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahidropiran-4-carboxílico;
 cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamida;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 40 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-[6-(azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 45 cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo;
 cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 50 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 55 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 60

- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 5 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 10 cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(6-(azetidin-1-il)-piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 15 cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 20 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 25 cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 cis-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 30 cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 35 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 40 cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 45 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 50 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-Nmetilciclopropancarboxamida;
 cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-Nmetilpivalamida;
- 55 cis-3-(4-(azetidin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 60 cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;

cis-3-(2-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

- 5 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del dolor.
15. Un medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.