Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 EXPEDIENTE N° 06-41532

54 TÍTULO DERIVADOS DE TRIAZA-ESPIROPIPERIDINA PARA USARLOS COMO INHIBIDORES DE GLYT-1 EN EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLÓGICOS Y NEUROPSIQUIATRICOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/10 , A61K31/438, A61P25/18, A61P25/28

71 SOLICITANTE F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ,D C 3 MAYO 2006

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-041532 -00000-0000 Fec: 2006-05-09 16:47:59
Rep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 620

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-05-06

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	**Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** **Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza** **Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.** **Lugar de Constitución: Suiza.** **Teléfono: 3264270 Fax: 6069701** **E-mail: jilcco@lloredacamacho.com**	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE** **Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia** **Teléfono: 3264270 Fax: 6069701** **E-mail: jilcco@lloredacamacho.com**	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	**Nombre: CECCARELLI, Simona, Maria; PINARD, Emmanuel y STALDER, Henri.** **Dirección: Unterer Rheinweg 62, CH-4057; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel.** **Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.**	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/011552 Fecha: 14/10/04

Publicación Internacional No. WO 2005/040166 A1 Fecha: 06/05/05

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE TRIAZA-ESPIROPIPERIDINA PARA USARLOS C M INHIBIDORES DE GLYT-1 EN EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLÓGICOS Y NEUROPSIQUIATRICOS"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 471/10 ; A61K 31/438 , A61P 25/18, 25/24

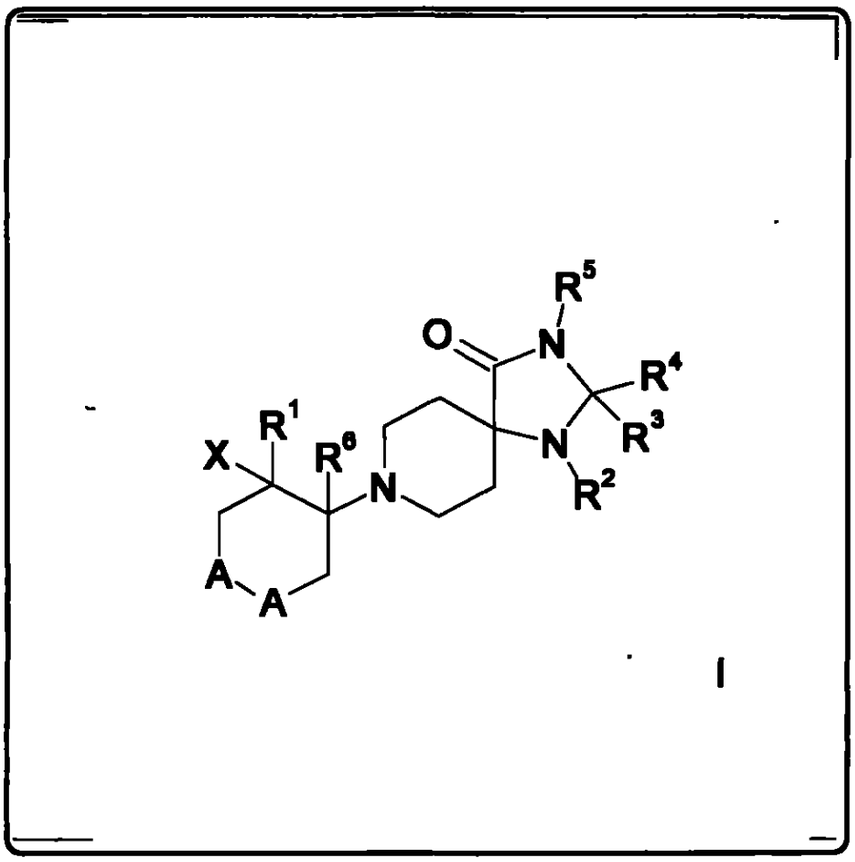
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	23/10/03	03024415.6

⑨ Comprobante de Pago No. 06-29.807 **Fecha:** 19-04-2006

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a la descripción y las reivindicaciones.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-041532- -00000-0000 Fec: 2006-05-09 16:47:59
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 29,807
FECHA : ABRIL 19 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47044953	19/04/2006	7,089,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
   Cancillería de Estado
   de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    Ruedi Egge

DESPACHO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2006
JUAN MANUEL LOTERO LEDINA
NOTARIO

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

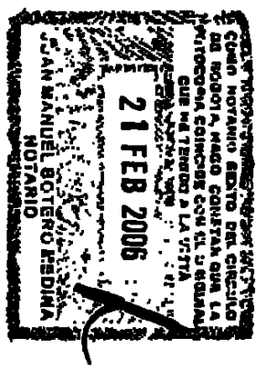
María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urcoechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SET -3 P 12:12
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

21 FEB 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2005.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klauser y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea**, **Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 junio 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August, 2004, personally came Fridolin Klauaner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.02.2006
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Alig. Prot. 4 No. 20

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by .....

.....

3. in his/her function as .....

4. and certified by the seal of the .....

.....

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on .....

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. No. 2335 / 13 926

9. Seal/Stamp: 10. Signature:

STATE CHANCERY BASLE-CITY

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 FEB 2006

JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

7

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No	06041532.	No de Folio
			No de Unidades	√
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA		1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones: Arte final

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/011552

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D471/10 A61K31/438 A61P25/18 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 921 125 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 9 de Junio de 1999 (1999-06-09) el documento completo	1-4, 7, 8, 15-21

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
25 de Enero de 2005	01/02/2005
Nombre y dirección de correo de ISA	**Funcionario autorizado**
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, C

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 8 extracto 9 y 10 tarjetas

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/011552

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 22

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver INFORMACION ADICIONAL página PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICI NAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la Casilla Box II.2
Reivindicaciones Nos.: 22

El alcance de la reivindicación 22 no es claro – o significa la invención como se describe aquí anteriormente en las reivindicaciones, en cuyo caso es redundante, o significa la invención según se describe en las reivindicaciones y la descripción. Sin embargo, no es claro cuáles partes de la descripción que no han sido reivindicadas explícitamente en las reivindicaciones 1-21 están comprendidas por la reivindicación 22. Esta reivindicación por lo tanto no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT, hasta tal punto que no ha sido buscada.

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no tienen que ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar sobre asuntos que no se han buscado. Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones se han enmendado después del recibo del reporte de búsqueda o durante un procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede a la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que puede llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Lineamiento C-VI, 8.5 de la EPO), si los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2) se superan.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/011552

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0921125 A1	09-06-1999	SI 921125 T1	30-04-2002
		AT 212635 T	15-02-2002
		AU 744338 B2	21-02-2002
		AU 9608798 A	24-06-1999
		BR 9805297 A	01-02-2000
		CA 2255171 A1	05-06-1999
		CN 1222521 A ,B	14-07-1999
		CZ 9803996 A3	16-06-1999
		DE 69803653 D1	14-03-2002
		DE 69803653 T2	29-08-2002
		DK 921125 T3	13-05-2002
		ES 2170446 T3	01-08-2002
		HR 980613 A1	31-08-1999
		HU 9802807 A2	30-08-1999
		ID 21413 A	10-06-1999
		JP 3366868 B2	14-01-2003
		JP 11228575 A	24-08-1999
		NO 985684 A	07-06-1999
		NZ 333159 A	23-06-2000
		PL 330062 A1	07-06-1999
		PT 921125 T	28-06-2002
		SG 71173 A1	21-03-2000
		TR 9802520 A2	21-06-1999
		TW 408123 B	11-10-2000
		US 6043366 A	28-03-2000
		ZA 9811128 A	07-06-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/10 A61K31/438 A61P25/18 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 921 125 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 9 June 1999 (1999-06-09) the whole document	1-4,7,8, 15-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2005	01/02/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/011552

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 22
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 22

The scope of claim 22 is not clear - either it means the invention as herein before described in the claims, in which case it is redundant, or it means the invention as described in the claims and the description. However, it is not clear which parts of the description which have not been explicitly been claimed in claims 1-21 are encompassed by claim 22. This claim therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT to such an extent that it has not been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/011552

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0921125 A1	09-06-1999	SI 921125 T1	30-04-2002
		AT 212635 T	15-02-2002
		AU 744338 B2	21-02-2002
		AU 9608798 A	24-06-1999
		BR 9805297 A	01-02-2000
		CA 2255171 A1	05-06-1999
		CN 1222521 A ,B	14-07-1999
		CZ 9803996 A3	16-06-1999
		DE 69803653 D1	14-03-2002
		DE 69803653 T2	29-08-2002
		DK 921125 T3	13-05-2002
		ES 2170446 T3	01-08-2002
		HR 980613 A1	31-08-1999
		HU 9802807 A2	30-08-1999
		ID 21413 A	10-06-1999
		JP 3366868 B2	14-01-2003
		JP 11228575 A	24-08-1999
		NO 985684 A	07-06-1999
		NZ 333159 A	23-06-2000
		PL 330062 A1	07-06-1999
		PT 921125 T	28-06-2002
		SG 71173 A1	21-03-2000
		TR 9802520 A2	21-06-1999
		TW 408123 B	11-10-2000
		US 6043366 A	28-03-2000
		ZA 9811128 A	07-06-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Mayo 6 de 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/040166 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 471/10, A61K 31/438, A61P 25/18, 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/011552

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 14 de 2004 (14.10.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

03024415.6 Octubre 23 de 2003 (23.10.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75)Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) CECCARELLI, Simona Maria [IT/CH]; 29 Offenburgerstrasse, CH-4057 Basel (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

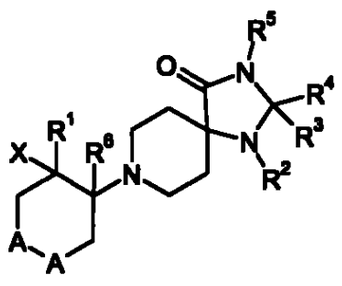
(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE TRIAZA-ESPIROPIPERIDINA PARA USARLOS COMO INHIBIDORES DE GLYT-1 EN EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLOGICOS Y NEUROPSIQUIATRICOS"



I

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en la que A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$; X es hidrógeno o hidroxi; R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo; R^2 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina; R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo; R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo; R^6 es hidrógeno o alquilo inferior; n es el número 0, 1 ó 2; y p es el número 2 ó 3; y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa de la memoria o del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/040166 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/10, A61K 31/438, A61P 25/18, 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP2004/011552

(22) International Filing Date: 14 October 2004 (14.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03024415.6 23 October 2003 (23.10.2003) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; 29 Offenburgerstrasse, CH-4057 Basel (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

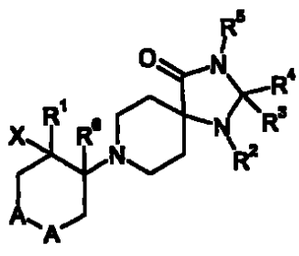
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRIAZA-SPIROPIPERIDINE DERIVATIVES FOR USE AS GLYT-1 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the general formula (I), wherein A-A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-$; x is hydrogen or hydroxy; R^1 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl; R^2 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-O$-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_p-NRR'$, wherein W and R' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1, 1-dioxo thiomorpholine; R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl; R^5 is hydrogen, lower alkyl or benzyl; R^6 is hydrogen or lower alkyl; n is 0, 1 or 2; and p is 2 or 3; and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

WO 2005/040166 A1

CAPITULO DESCRIPTIVO Y REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

519

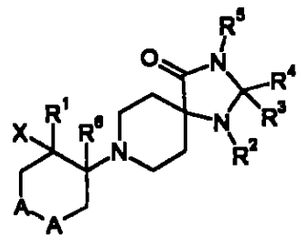
Cas 22193

Spanish Specification

F. Hoffmann-La Roche AG

Derivados de triaza-espiropiperidina para usarlos como inhibidores de GLYT-1 en el tratamiento de desordenes neurológicos y neuropsiquiatricos

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2; y

p es el número 2 ó 3;

y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención incluye además todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a una composición farmacéutica que los contengan y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y tienen buena selectividad con respecto a los inhibidores de transportadores de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episódicos, por ejemplo delusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes por ejemplo afecto aplanado, trastornos de atención y retraimiento social y trastornos cognitivos (Lewis D.A. y Lieberman J.A., *Neuron., 28:325-33, 2000*). La investigación se ha centrado durante décadas en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que se ha traducido en intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg R.J. y Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001;* Nakazato A. y Okuyama S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*). Este enfoque

farmacológico apenas tiene en cuenta los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores indicativos del resultado funcional (Sharma T., *Br. J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51, 1999).*

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicoticomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato mediante compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competidores del receptor NMDA. Resultó interesante observar en voluntarios sanos que la acción psicoticomimética inducida por la PCP incluía síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, que de este modo se asemejaban en gran manera a la esquizofrenia sufrida por los pacientes (Javitt D.C. y col., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan comportamientos anormales, similares a los observados en los modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, lo cual viene a confirmar un modelo en el que la actividad reducida del receptor NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn A.R. y col., *Cell, 98: 427-236,* 1999*).*

La neurotransmisión de glutamato, en especial la actividad del receptor NMDA, desempeña un papel crítico en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de modo que los receptores NMDA parecen estar al servicio de un cambio gradual de la apertura del umbral de plasticidad sináptica y de formación de memoria (Wiley, N.Y.; Bliss T.V.

y Collingridge G.L:, *Nature, 361: 31-39,* 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NMDA NR2B presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior en cuanto al aprendizaje y a la memoria (Tang J.P. y col., *Nature, 401: 63-69, 1999*).

Por lo tanto, si en la patofisiología de la esquizofrenia interviene un déficit de glutamato, la mejora en la transmisión del glutamato, en especial mediante la activación del receptor NMDA, podría suponerse que daría lugar a una mejora de los efectos tanto antipsicóticos como cognitivos.

La glicina es un aminoácido conocido por tener por lo menos dos importantes funciones en el SNC. Actúa como aminoácido inhibidor, que fija los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influye además en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). Los terminales sinápticos liberan el glutamato de una manera dependiente de la actividad, mientras que la glicina está presente al parecer en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Uno de los métodos más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Sacando los neurotransmisores del espacio extracelular, los transportadores neurotransmisores pueden controlar su período de vida extracelular y, de este modo, regular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo sodio y cloruro de los transportadores neurotransmisores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones post-sinápticas glicinérgicas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina mediante la reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y rodeando procesos gliálicos finos.

Se han clonados dos genes distintos de transportador de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con ~50 % de homología en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen del empalme alternativo y del uso alternativo del promotor (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente dos de dichas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también cierto grado de heterogeneidad. Las dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) se han identificado en cerebros de roedores. El GlyT-1 es conocido por alojarse en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en el exterior de estas zonas, en las que se ha postulado que interviene en la modulación de la función del receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B. y col., *Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001*). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad del receptor de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA

mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergereon R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734,* 1998; Chen L. y col., *J. Neurophysiol., 89(2): 691-703,* 2003).

Los transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayor parte de los estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001),* trastornos de índole psicótica, por ejemplo un trastorno depresivo grave, trastornos de humor asociados a trastornos psicóticos, por ejemplo manía grave o depresión, asociados a trastornos bipolares y trastornos de humor asociados a la esquizofrenia, (Pralong E.T. y col., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002*), trastornos autistas (Carlsson M.L., *J. Neural Trans., 105: 525-535, 1998*), trastornos cognitivos por ejemplo demencias, incluida la demencia relativa a la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en un mamífero, incluidos los humanos, los trastornos de déficit de atención y el dolor (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*).

Por tanto, el incremento de la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 puede conducir a agentes para tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I

y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentes destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control y prevención de enfermedades del tipo psicosis, disfunción de la memoria y del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo" significa un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que tienen 1 - 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" significa un anillo saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

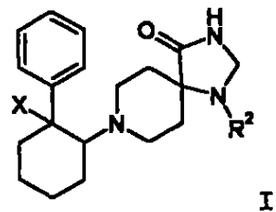
El término "arilo" significa un resto hidrocarburo

aromático cíclico monovalente que consta de uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de índole aromática, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

El término "heteroarilo" significa un resto carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que A-A es $-CH_2-CH_2-$. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi;

R^2 es $-(CH_2)_{0,1,2}$-fenilo sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo,

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:
(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona,
(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I', en la que X es hidrógeno o hidroxi y R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:
(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

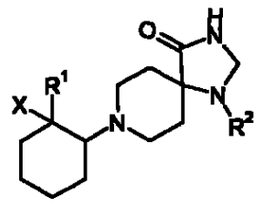
(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son también preferidos en especial los compuestos de la fórmula



I''

en la que

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo.

Son ejemplos de este grupo los compuestos siguientes:

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I'' en la que X es hidrógeno o hidroxi, R^1 es piridin-4-ilo y R^2 tiene el significado definido antes. Un ejemplo de tal grupo es la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que A-A es $-O-CH_2-$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos para la fórmula I anterior. Un compuesto de este grupo es la (rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I en la que A-A es $-CH_2-O-$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos para la fórmula I anterior. Son compuestos de este grupo

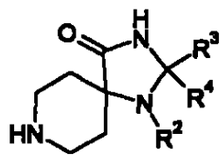
la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o

la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Están comprendidos también dentro de la presente invención aquellos compuestos en los que A-A es $-(CH_2)_3-$.

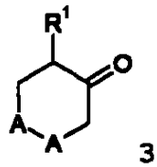
Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo por los procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



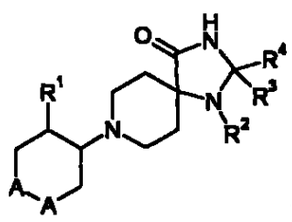
2

con un compuesto de la fórmula



3

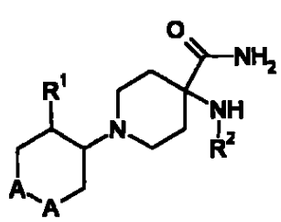
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

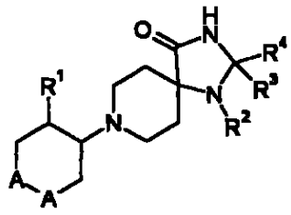
b) la reacción de un compuesto de la fórmula



13

con los acetales o cetales correspondientes

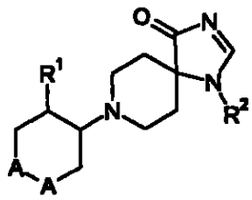
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

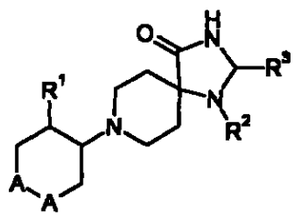
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

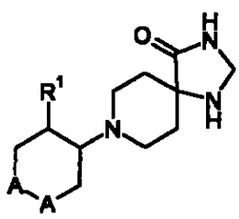
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

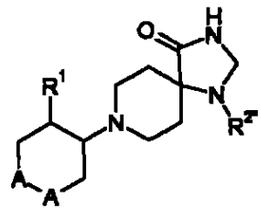
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$ para obtener un compuesto de la fórmula

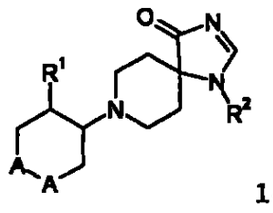


Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y

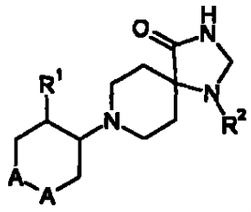
$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

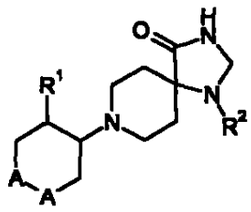
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

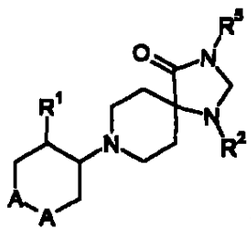
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

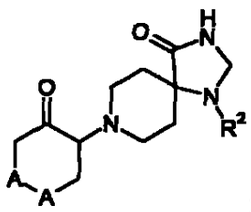
para obtener un compuesto de la fórmula



Ie

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

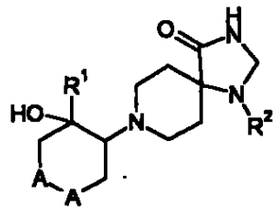
g) la reacción de un compuesto de la fórmula



21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

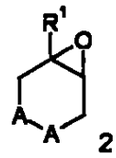
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

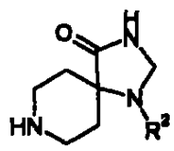
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



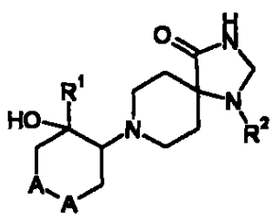
23

con un compuesto de la fórmula



10

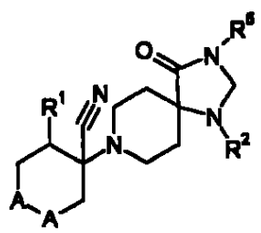
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

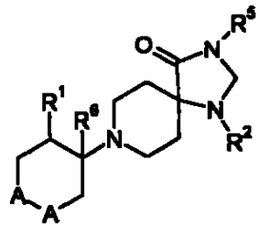
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^5MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de proceso de a) a i), a los siguientes esquemas de 1 a 11 y con arreglo a los métodos descritos en los ejemplos de 1 a 103.

El material de partida es un producto comercial o puede obtenerse con arreglo a métodos conocidos.

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse por procedimientos similares a los ya conocidos de la técnica.

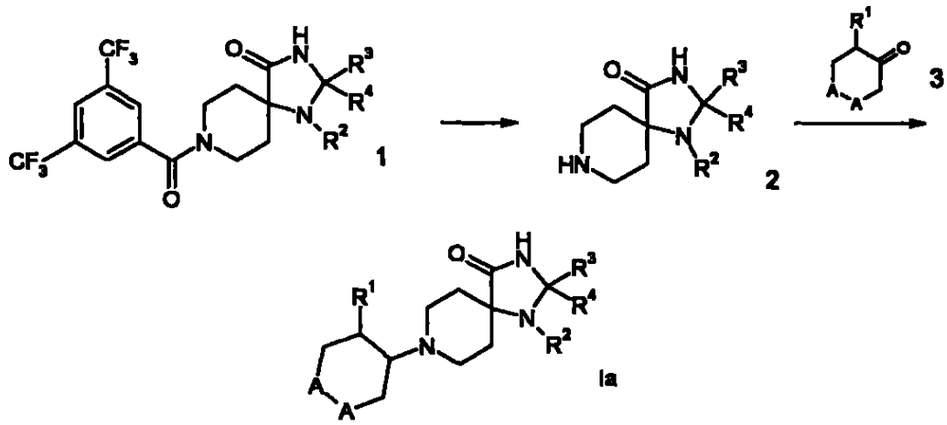
1. Obtención de los compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento A

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1-R^4 tienen los significados definidos anteriormente y A-A es $-(CH_2)_{2,3}-$ se obtienen por aminación reductora de 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanona o de 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanona (3) y de una 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (2) debidamente sustituida aplicando los procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo la reacción de dos componentes en

presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) en un disolvente orgánico, p.ej. EtOH o THF, a temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante un tiempo de 1 a 48 h, con preferencia durante 20 h, y posterior reducción del producto intermedio con un agente reductor, con preferencia con un borhidruro tal como el $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, con preferencia entre 20 y 50°C.

Procedimiento A

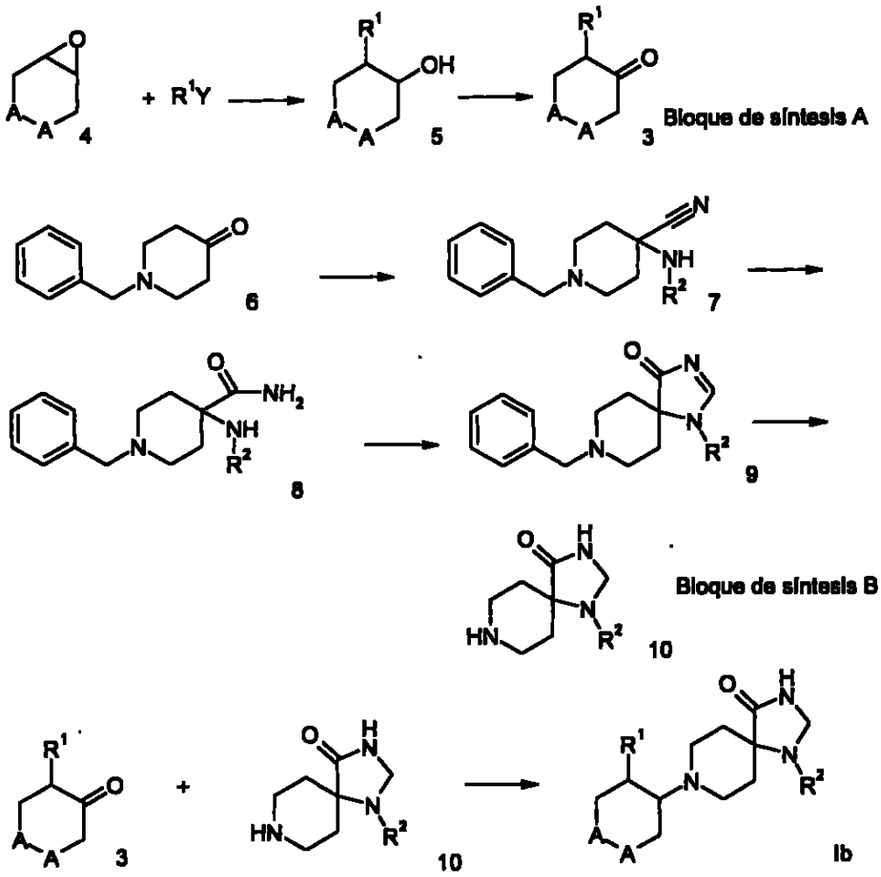
Esquema 1



Las 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-onas sustituidas (2) en las que R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente pueden obtenerse a partir de las 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas debidamente sustituidas (1) (descritas en el documento WO 01/94346) por hidrólisis del material de partida con una base inorgánica, p.ej. el NaOH o el LiOH.

Procedimiento A1

Esquema 2



Las nuevas 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanonas o las 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanonas (3) (elemento de síntesis A) se obtienen de modo similar a compuestos análogos ya descritos en la bibliografía técnica. La primera etapa, la reacción del óxido de ciclohexeno o el óxido de cicloheptano con cloro-, bromo- o yodo-magnesio o los derivados litio-arilo (R^1Y), permite obtener los correspondientes 2-aril-ciclohexanoles (5) (Tetrahedron: Asymmetry 5, 223, 1994 y J. Am. Chem. Soc. 106, 3693, 1984), que se oxidan con peryodi-

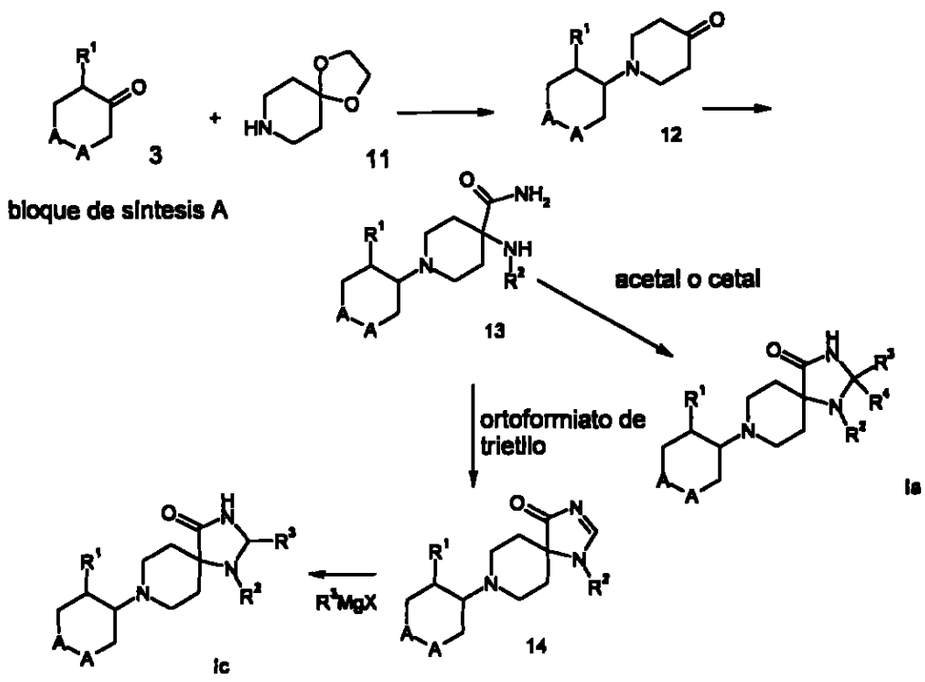
nano (reactivo de Dess-Martin) con arreglo a la bibliografía técnica conocida (J. Org. Chem. 59, 7549, 1994).

Las nuevas 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas (10) (elemento de síntesis B) se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica para la síntesis de este tipo de compuestos partiendo de piperidin-4-onas de N protegido (6). La 1-bencil-4-piperidona se somete en primer lugar a una síntesis de tipo Strecker que permite obtener el derivado 4-ciano-4-amino (7), que se trata con ácido sulfúrico del 90 % durante un tiempo de 1 h a 40 h, con preferencia de 2 h a 4 h, a temperatura ambiente para obtener el compuesto 4-amido-4-amino (8). A continuación se calienta este compuesto a la temperatura de reflujo con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido acético durante un tiempo de 20 a 72 h, con preferencia de 24 a 48 h, o se somete a irradiación en microondas a una temperatura de 120 a 200°C, con preferencia de 150 a 200°C, durante un período de tiempo de 10 a 30 min, con preferencia de 15 a 20 min. Seguidamente se hidrogena la 1-bencil-espiro-imina (9) resultante en presencia de Pd sobre carbón en un disolvente adecuado, obteniéndose las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas desprotegidas y saturadas (10).

Los elementos de síntesis A y B se someten a una aminación reductora del modo descrito en el procedimiento A.

2. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento B</u>

Esquema 3



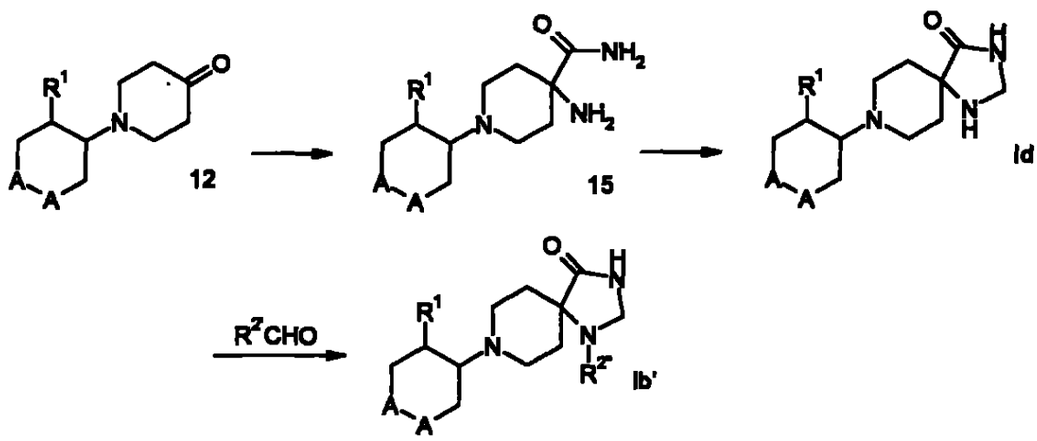
Se sintetizan las piperidonas (12) en dos etapas partiendo de la 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexano o de la 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanona (3) y del 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (11). La aminación reductora puede llevarse a cabo con arreglo a los procedimientos ya mencionados en el procedimiento A o a través de las correspondientes enaminas que se obtienen por condensación de los materiales de partida en condiciones ácidas, p.ej. con ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente que forma un azeótropo, por ejemplo el tolueno, a la temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 48 horas, con preferencia durante 24 horas, en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. Se reducen las enaminas con arreglo al procedimiento A. La hidrólisis del cetal en condiciones ácidas, con preferencia

en HCl acuoso 6 N en metanol, a la temperatura de reflujo durante un tiempo de 1 a 16 horas, con preferencia de 2 a 4 horas, y posteriores procedimientos ya descritos en los manuales permiten obtener las piperidonas (12). Con arreglo al procedimiento A1 para el producto intermedio (8) de la síntesis del elemento B se obtiene el producto intermedio (13) en el procedimiento B. Las reacciones de (13) con el ortoformiato de trietilo proporcionan la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (14) que después de reaccionar con el reactivo de Grignard R^3MgX da lugar al producto final Ic.

Los compuestos Ia se sintetizan por condensación en medio ácido del producto intermedio (13) con acetales o cetales. La reacción se lleva a cabo normalmente en tolueno, en el que se disuelven los materiales de partida. Para controlar la reacción exotérmica se añade el ácido, por lo general el ácido p-toluenosulfónico, en porciones.

Procedimiento B1

Esquema 4



En el esquema 4 se describe la síntesis de los compuestos de las fórmulas Id y Ib',

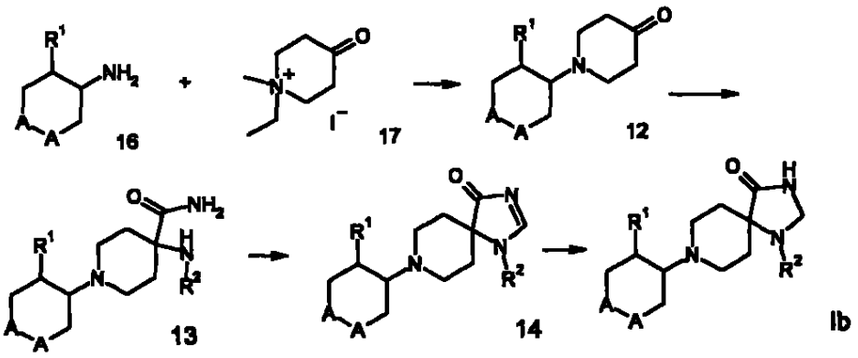
en las que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y

$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes.

Las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona Id sin sustituir en N(1) se obtienen con arreglo a la secuencia de reacciones descrita en el procedimiento B utilizando un equivalente del amoníaco, por ejemplo el cloruro amónico. La aminación reductora de Id según métodos ya conocidos conduce a la espiropiperidina Ib' alquilada sobre N. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de un borhidruro, con preferencia del $NaBH(OAc)_3$ o del $NaBH_3CN$ o, para aldehídos menos reactivos, se realiza en dos etapas: en primer lugar la adición del aldehído sobre la amina en presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) y en segundo lugar la reducción del producto intermedio con un borhidruro.

3. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento C

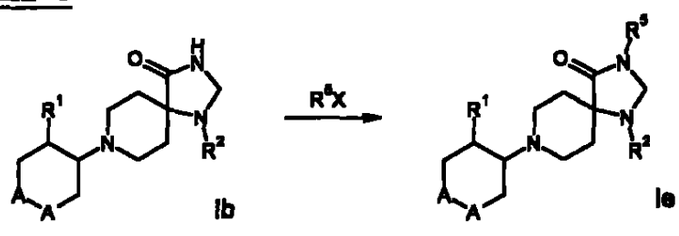
Esquema 5



Se hace reaccionar la 2-aril-ciclohexilamina (16) o la 2-aril-cicloheptilamina o el 3-amino-4-aril-tetrahidro-pirano o el 4-amino-3-aril-tetrahidro-pirano con el yoduro de 1-etil-1-metil-piperidinio-4-ona (17) con arreglo a un procedimiento de la bibliografía técnica (J. Org. Chem. 60, 4324, 1995) para obtener las 1-(2-aril-ciclohexil)-piperidin-4-onas (12) racémicas. A continuación se someten estas a la secuencia de reacciones ya descrita en el procedimiento B para obtener los compuestos de la fórmula Ib.

4. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento D

Esquema 6

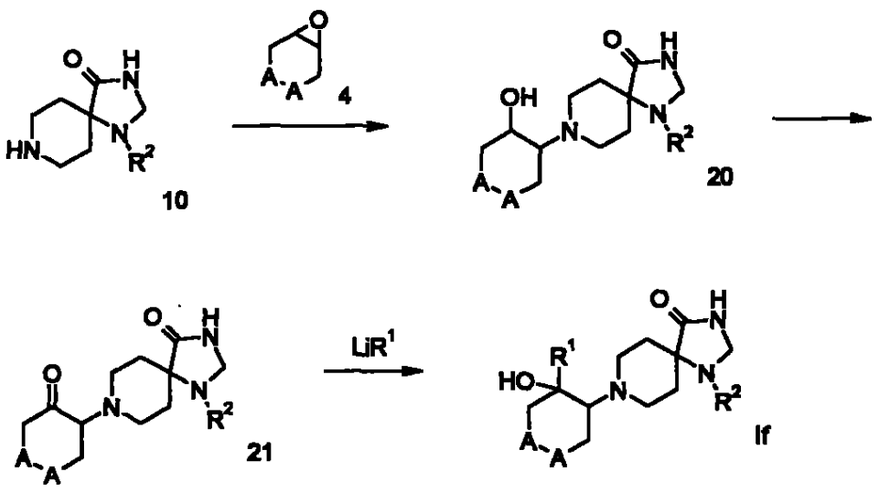


Se desprotona la 8-(2-aril-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (Ib) sustituida en N(1) con una base

fuerte, p.ej. el hidruro sódico o la bis(trimetilsilil)amida potásica y después se hace reaccionar con el correspondiente haluro de alquilo R^5X. Las reacciones se efectúan en un disolvente aprótico polar, con preferencia la DMF, a temperatura ambiente.

5. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento E

Esquema 7

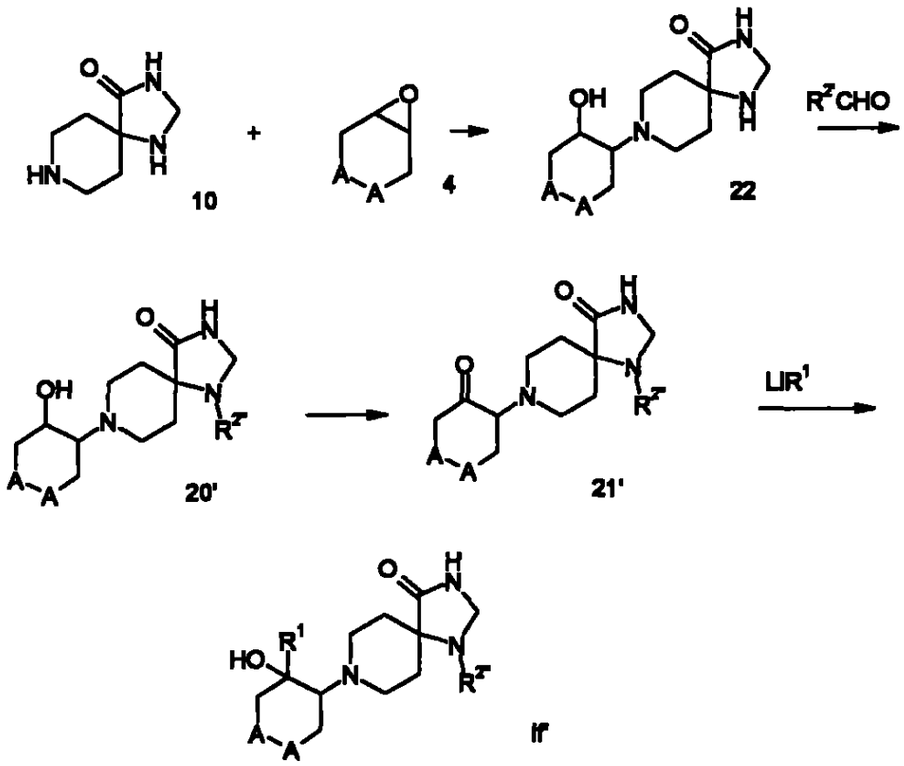


Por la reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. el etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con preferencia de 24 horas, o por irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (20). Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros. Por oxidación del compuesto (20) p.ej. con un complejo de trióxido de azufre y piridina

se obtiene la aminocetona (21) que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 permite obtener el producto final If.

6. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento F

Esquema 8



En estas fórmulas $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y $R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente

sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterociclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

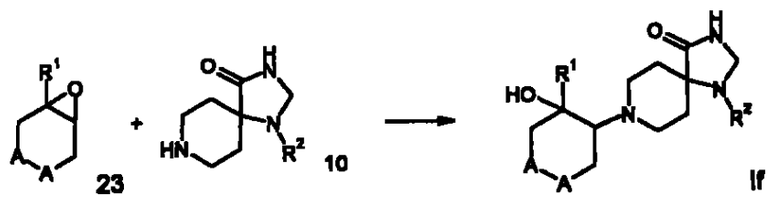
Por reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con preferencia de 16 a 24 horas, o con irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (22).

Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros.

Por reacción del compuesto (22) con un aldehído $R^{2'}CHO$ en presencia de un agente reductor (aminación reductora) se obtiene los derivados (20') alquilados sobre N(1). Por oxidación de los compuestos (20') con un complejo de trióxido de azufre y piridina se obtiene la aminocetona (21') que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 conduce al producto final If.

7. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento G</u>

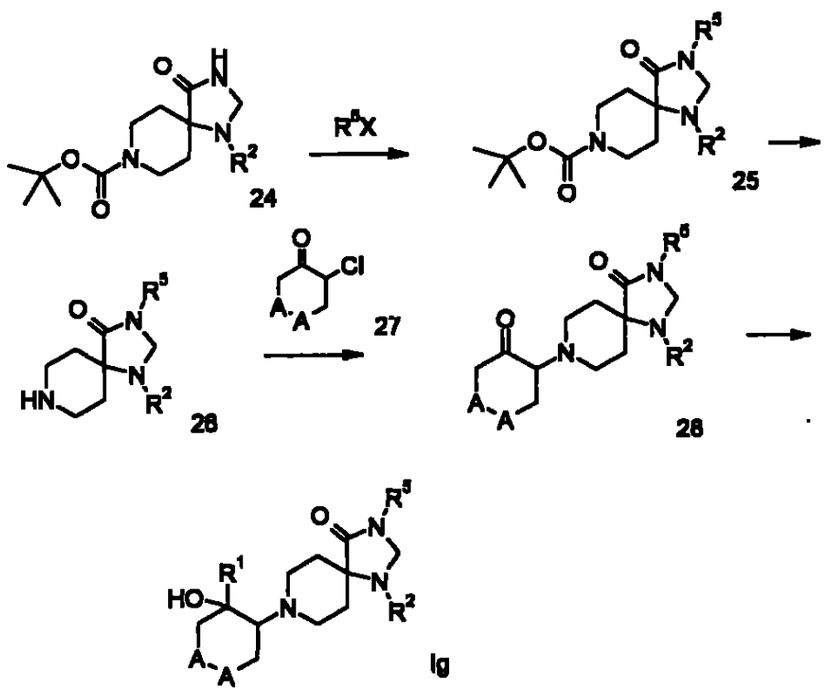
Esquema 9



Por reacción del 1-aril-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (A-A = CH_2-CH_2) o su análogo tetrahidropirano (A-A = CH_2-O) (23) con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) se obtiene el producto final (If) en una sola etapa.

8. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento H

Esquema 10

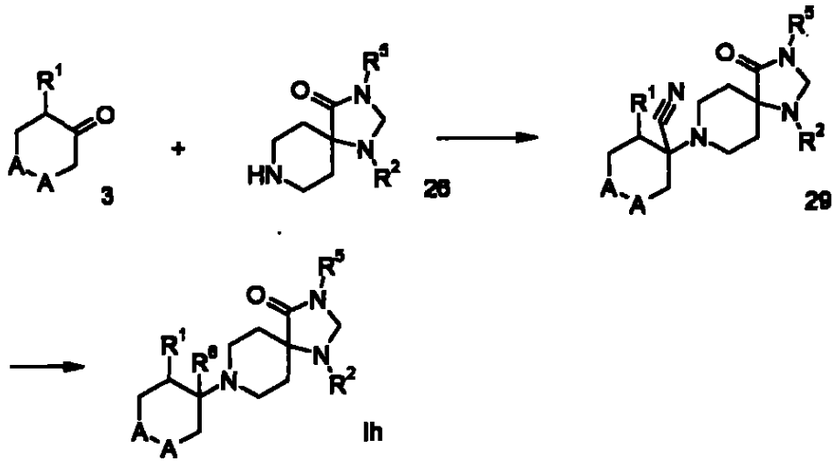


Por alquilación del compuesto (24) aplicando el método ya descrito en el procedimiento D se obtiene el compuesto (25). Por desprotección del compuesto (25) en condiciones

ácidas se obtiene la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 que por reacción con la 2-cloro-ciclohexanona (27) o con la 3-cloro-tetrahidro-piran-4-ona (27) o con la 4-cloro-tetrahidro-piran-3-ona (27) permite obtener la cetona (28). Por tratamiento de esta cetona con un reactivo de aril-litio LiR^1 con arreglo a las etapas mencionadas en el procedimiento E o en el procedimiento F permite obtener el producto final Ig.

9. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento I

Esquema 11



Por reacción de los compuestos de la fórmula (3) con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 en presencia de cianuro de trimetilsililo en ácido acético a 80°C durante un tiempo de 16 a 20 horas se obtiene el 1-(4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-aril-ciclohexano-carbonitrilo (29). Por tratamiento de este último con un haluro de alquil-magnesio de la fórmula R^6MgX, en la que R^6 = alquilo inferior, en un éter como disolvente, con preferencia el

THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, se obtiene el producto final Ih.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en particular que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador 1 de la glicina (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM hepes-tris, pH 7,4, 1 mM $CaCl_2$, 2,5 mM KCl, 2,5 mM $MgSO_4$, 10 mM (+)-D-glucosa.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen, cat.-n° R758-07) transfectadas de modo estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se extienden sobre placas de cultivo de 96

hoyos células de mamífero (Flp-in™-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en un medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min ya sea (i) sin competidor potencial, ya sea (ii) con 10 mM de glicina no radiactiva, ya sea (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza una gama de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que se traduce en un 50 % del efecto (p.ej. IC_{50}, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). A continuación se añade de inmediato una solución que contiene glicina-[H^3] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y 25 µM de glicina no radiactiva. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se someten las células a una lisis con líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se hace el recuento de la radiactividad de las células empleando un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos presentan una IC_{50} del GlyT-1 de < 0,10 µM.

Ejemplo nº	IC_{50} <0,10 µM	Ejemplo nº	IC_{50} <0,10 µM
1	0,026	60	0,049
3	0,004	61	0,065
8	0,085	68	0,073

Ejemplo nº	IC_{50} <0,10 µM	Ejemplo nº	IC_{50} <0,10 µM
10	0,023	75	0,041
11	0,04	76	0,05
13	0,067	77	0,062
17	0,074	78	0,086
19	0,027	87	0,024
22	0,029	88	0,06
24	0,067	89	0,015
51	0,096	90	0,043
53	0,034	91	0,039
54	0,052	92	0,099
56	0,065	94	0,05
57	0,024	99	0,058
58	0,025	100	0,09
59	0,032	101	0,056
21	0,066	74	0,044

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto

con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico y sus sales, etcétera, por ejemplo, en calidad de excipientes de tabletas, de tabletas recubiertas, de grageas y de cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etcétera. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su fabricación que consiste en incorporar uno o varios compues-

tos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, de trastornos cognitivos y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios márgenes y, obviamente, se ajustará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para un adulto puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior puede rebasarse si el facultativo lo considera oportuno.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Procedimiento A

Ejemplo 1

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 10,0 g (57,4 mmoles) de rac-2-fenil-

ciclohexanona en 200 ml de THF se le añaden 13,27 g (57,4 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 16,3 g (17,0 ml, 57,4 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se agita la mezcla en atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se eliminan los compuestos volátiles por destilación a 40-50°C/15 mbar y se disuelve el residuo en 100 ml de EtOH y 20 ml de THF. A esta solución agitada se le añaden en atmósfera de argón 2,41 g (38,5 mmoles) de $NaBH_3CN$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 25 ml de agua y se agita la suspensión formada durante 30 min. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite que se lava cuidadosamente con EtOH. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran por evaporación y se disuelve el residuo en EtOH y un pequeño volumen de $CHCl_3$ y se añade una solución saturada de HCl/EtOH. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se recoge el precipitado y se lavan los cristales con metanol. Se reparte el sólido, el clorhidrato de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona entre NaOH 0,1 N y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se recristaliza el residuo obtenido, de color ligeramente amarillo, en Et_2O: se obtienen 5,97 g de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 205-208°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Ejemplo 2

(1S,2S)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-

espir [4.5]decan-4-ona

Se separan los dos diastereoisómeros de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna ChiralPak AD empleando como eluyente una mezcla de iPrOH/heptano (= 3/97). El pico aislado en primer lugar es el de la (1S,2S)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (pureza > 98 %; para elucidar la estereoquímica absoluta: ver a continuación) en forma de polvo incoloro. RMN ($CDCl_3$): 2,86 m (1H, $CHN_{piperidina}$), 3,18 m (1H, CH-fenilo), 4,66 d y 4,68 d (2H, sistema AB: N-CH_2-N), 6,42 s (1H, NH), 6,79-6,86 m (3H, fenilo) y 7,17 t (1H, fenilo) y 7,25-7,30 m (4H, fenilo) y 7,51 d (2H, fenilo); IR-M: 1706 cm^{-1} (C=O); EM (ISP): 390,4 MH^+.

Elucidación de la estereoquímica absoluta: A una solución de 24 mg de la (cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 2) en metanol se le añaden 14 mg del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico y se agita la solución a temperatura ambiente durante 10 min. Se concentra la suspensión de la sal resultante y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Con el análisis estructural radiológico de cristal simple de la sal del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico se establece la configuración absoluta del anillo ciclohexano como 1S y 2S.

Ejemplo 3

(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se aísla el segundo pico (ver ejemplo 2) que es de la

(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (pureza > 95 %), que presenta espectros RMN, IR-M y EM idénticos a los del compuesto del ejemplo 2.

Ejemplo 4

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se calienta por irradiación en microondas a 200°C durante 20 min una mezcla de 300 mg (1,6 mmoles) de rac-2-fenilcicloheptanona, 387 mg (1,7 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 544 mg (1,9 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución 1 N de NaOH en diclorometano. Se filtra la suspensión a través de un cartucho de gel de sílice (5 g) que se lava cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en 2 ml de EtOH, se le añaden 38 mg (3,7 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto (124 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de hexano/AcOEt. Por recristalización de las fracciones puras se obtienen 17 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 404,5 MH^+.

Ejemplo 5

(rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una solución de 200 mg (0,389 mmoles) de rac-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de THF/MeOH (= 1/1) con 1 ml de agua y 196 mg (4,67 mmoles) de $LiOH \cdot H_2O$. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 5 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano y con NaOH 1 N, se separan las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene como residuo la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona que se procesa en la etapa siguiente.

Se trata una solución de 100 mg (0,366 mmoles) de la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en bruto en 1 ml de etanol con 81 mg (0,466 mmoles) de 2-fenil-ciclohexanona y 133 mg (0,468 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 h, después se enfría a 40°C y se agita durante 14 h. Se enfría a temperatura ambiente, se añaden 37 mg (0,589 mmoles) de cianoborhidruro sódico y se calienta la mezcla a 50°C durante 1 h, después se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade gel de sílice (1 g) a la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente a sequedad. Se carga el polvo resultante, de color anaranjado pálido, a una columna cromatográfica y se eluye con un gradiente de metanol al 5-30 % en diclorometano. Se concentran las fracciones recogidas y se disuelve el residuo en diclorometano y se lava dos veces con NaOH 1 N. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4,

se filtra y se concentra por evaporación: 58 mg de (rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 432,4 MH^+.

Ejemplo 6

(rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 2-bencil-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

Ejemplo 7

(rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,2-difenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 466,6 MH^+.

Procedimiento A1, modificación del procedimiento A

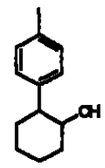
Ejemplo 8

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Las 2-aril-ciclohexanonas que se requieren para la síntesis de los compuestos descritos en los ejemplos

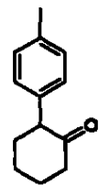
siguientes se obtienen a partir del óxido de ciclohexeno ya sea con un reactivo de haluro de aril-magnesio, ya sea con aril-litio, obteniéndose el 2-aril-ciclohexanol. Se oxida este último con un reactivo de Dess-Martin para obtener la 2-aril-ciclohexanona deseada.

rac-2-p-tolil-ciclohexanol



Se enfría a -20°C una solución de bromuro de p-tolil-magnesio, obtenida a partir de 17,1 g (100 mmoles) de bromuro de p-tolilo y 2,43 g (100 mmoles) de magnesio, en 100 ml de tetrahidrofurano abs. y se le añade 1 g de un complejo de CuBr-sulfuro de dimetilo y se agita la mezcla a -20°C durante 10 min. A esta solución se le añaden por goteo una solución 10 ml (9,80 g, 100 mmoles) de óxido de ciclohexeno en 10 ml de tetrahidrofurano abs. y se calienta la mezcla reaccionante a 0°C, iniciándose una reacción exotérmica. Con enfriamiento se mantiene la temperatura por debajo de 25°C. Se agita la mezcla reaccionante de 0 a 5°C durante 2 h más, después se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo, 18,25 g de cristales de color ligeramente amarillo, se recristaliza en n-hexano, obteniéndose 9,91 g del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 72,5-73°C, EM (EI): 190,1 M^+.

rac-2-p-tolil-ciclohexanona



A una solución de 3,00 g (15,8 mmoles) del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en 60 ml de diclorometano se le añaden por goteo 51,84 g (18,3 mmoles) de una solución del peryodinano de Dess-Martin, la 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1H)-ona, al 15 % en diclorometano y después por goteo durante 30 min una solución de 300 µl de agua en 300 ml de diclorometano. Se agita la solución resultante durante otros 30 min a temperatura ambiente. Después se diluye la mezcla reaccionante con 350 ml de éter de metilo y tert-butilo y se concentra por evaporación hasta un cuarto del volumen inicial. Se diluye el residuo con 800 ml de éter de metilo y tert-butilo, se lava con un total de 600 ml de una mezcla 1:1 de una solución saturada de $NaHCO_3$ y una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y con salmuera. Se reúnen los extractos acuosos y se vuelven a extraer con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano. Se obtienen 2,39 g de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 189,3 MH^+.

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 350 mg (18,6 mmoles) de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona y 452 mg (19,5 mmoles) de 1-fenil-1,2,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en 10 ml de EtOH se le añaden por goteo 634 mg (0,66 ml, 22,3 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV) y se calienta la mezcla a reflujo durante 7 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añaden en porciones 165 mg de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite, que se lava cuidadosamente con EtOH, se concentra el líquido filtrado por evaporación y se recoge el residuo en diclorometano y NaOH 1 N y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol/amoníaco conc. (= 140/10/1). Se recristalizan las fracciones puras en acetato de etilo, obteniéndose 110 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 174-176°C, EM (ISP): 404,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 8 se obtienen las espiropiperidinas de los siguientes ejemplos 9 a 39 partiendo de un material determinado que es un producto comercial, que se ha descrito en la bibliografía técnica o que puede obtenerse por un método similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona.

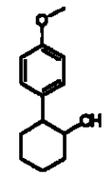
Ejemplo 9

(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-

65

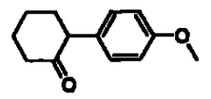
1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 206,1 M^+.

rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 204,1 M^+.

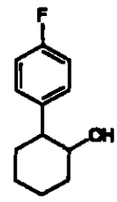
(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona partiendo de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: aceite amarillo, EM (ISP): 420,3 MH^+.

Ejemplo 10

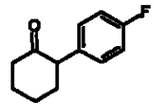
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 194,2 M^+.

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 192,2 M^+.

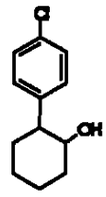
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200 °C, EM (ISP): 408,4 MH^+.

Ejemplo 11

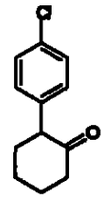
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 84-86°C, EM (EI): 210,2 M^+.

rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona



Sólido incoloro, de p.f. 78-79°C, EM (EI): 208,0 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

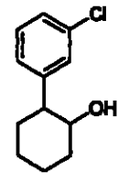
Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclo-

hexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 204-206° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 12

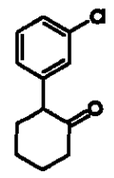
(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 210,1 M^+.

rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona



Aceite incoloro, EM (EI): 208,0 M^+.

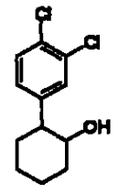
(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 210-212° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 13

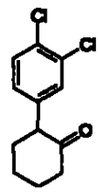
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

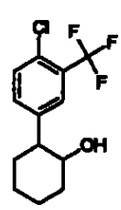
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200° C, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 14

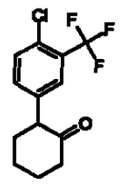
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 73-74°C, EM (EI): 278,0 M^+.

rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Aceite ligeramente amarillo, EM (EI): 276,0 M^+.

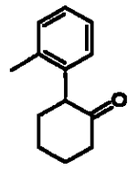
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 492,2 MH^+.

Ejemplo 15

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-o-tolil-ciclohexanona



(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

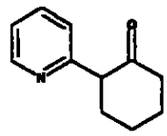
Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-o-tolil-ciclohexanona: cristales ligeramente amarillos, EM (ISP): 404,4 MH^+.

Ejemplo 16

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-piridin-2-il-ciclohexanona



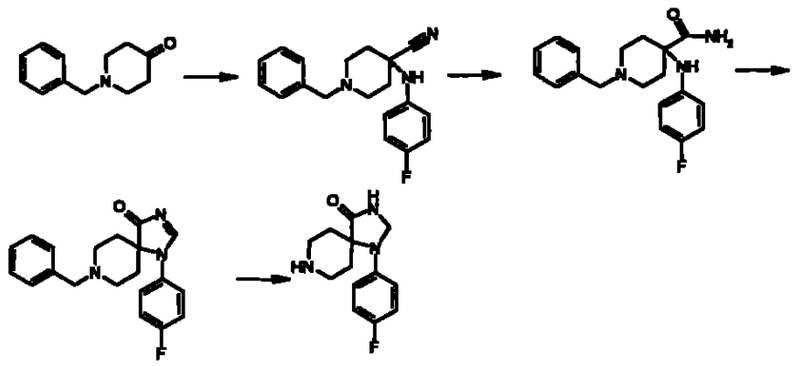
(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 2-piridin-2-il-ciclohexanona: sólido blanco mate, MS(ISP): 391,2 MH^+.

Ejemplo 17

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



a) 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de 120 g (634 mmoles) de 1-bencil-4-piperidona, 77,5 g (697 mmoles) de 4-fluoranilina y 62,9 g (634 mmoles) de cianuro de trimetilsililo en 400 ml de ácido acético. Se vierte la

mezcla reaccionante sobre 500 g de hielo, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se recristaliza el residuo cristalino en Et_2O, obteniéndose 152 g del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 310,1 MH^+.

b) amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico

Se añaden lentamente a 500 ml de ácido sulfúrico del 90 % a 0°C 152 g (493 mmoles) del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, después se enfría a 0 °C, se diluye con 200 ml de agua, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 155 g de amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales ligeramente marrones, EM (ISP): 328,3 MH^+.

c) 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-2-en-4-ona

En un reactor sellado se irradia en un microondas a 150°C durante 10 min. una solución de 155 g (473 mmoles) de la amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en 200 ml de ortoformiato de trietilo y 100 ml de ácido acético y después a 200 °C durante 10 min.

más. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se basifica con amoníaco conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se cristaliza el residuo en Et_2O, obteniéndose 85 g de la 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona, cristales ligeramente marrones.

d) 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 81 g de 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 960 ml metanol y 24 ml de ácido acético se le añaden 21,2 g de Pd al 10 % sobre carbón y se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra, se diluye con 100 ml de agua, se basifica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se cristaliza el residuo, 23 g de producto en bruto, en AcOEt, obteniéndose 6,6 g de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 250,2 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona, goma incolora, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 18

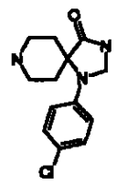
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 17d) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 406,3 $[M-H]^+$.

Ejemplo 19

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una mezcla de 1,5 g (2,97 mmoles) de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona in 4,5 ml THF, 4,5 ml de agua y 4,5 ml de metanol se le añaden 0,85 g (35,6 mmoles) de LiOH en polvo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se agita el residuo con agua. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,55 g) en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 266,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-

1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 20

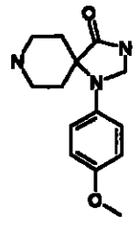
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (EP921125) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 404,5 MH^+.

Ejemplo 21

(rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la 4-metoxi-fenil-amina de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-

(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 262,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 22

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 422,5 MH^+.

Ejemplo 23

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 438,5 MH^+, 455,6 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 24

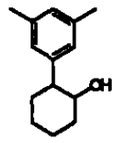
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 25

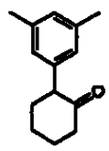
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 51-51,5°C, EM (EI): 204,2 M^+.

rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales de color blanco mate, de p.f. 55-56,5°C, CG/LC-EM (EI): 202 M^+.

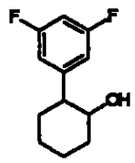
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 26

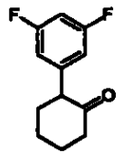
(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 80-82°C, EM (EI): 212,1 M^+.

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 61,5-62,5°C, EM (EI): 210,1 M^+.

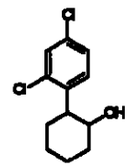
(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 444,9 MH^+.

Ejemplo 27

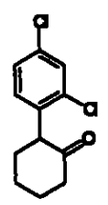
(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 72-72,5°C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, de p.f. 94,7-95,5°C, EM (EI): 242,1 M^+.

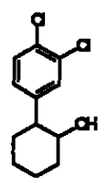
(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 28

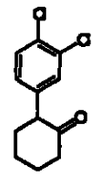
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

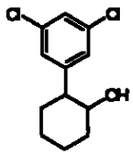
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 29

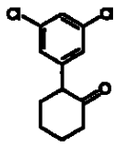
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 90-90,3 °C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 76-77 °C, EM (EI): 242,1 M^+.

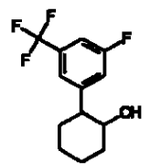
rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 30

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

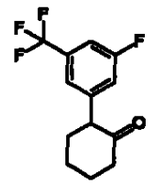
rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución agitada de 8,00 g (32,9 mmoles) de 3-fluor-5-trifluormetil-bromo-benceno en 40 ml de Et_2O y se le añaden por goteo 20,56 ml (32,9 mmoles) de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano. La reacción es muy exotérmica y se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. Pasados 30 min. a -78 °C se añaden 2,66 ml (2,58 g, 26,3 mmoles) de óxido de ciclohexeno y después 3,75 ml (4,2 g, 29,6 mmoles) de eterato de dietilo del trifluoruro de boro. Este último tiene que añadirse por goteo para mantener la temperatura por debajo de -70 °C. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a -78 °C

y seguidamente se interrumpe la reacción por adición de 40 ml de una solución acuosa saturada de $KHSO_4$, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto, 7,53 g de cristales ligeramente amarillos, por recristalización en n-heptano, obteniéndose 4,90 g del rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 76,5-77,4 °C, EM (EI): 262,1 M^+.

rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Por oxidación con el peryodinano de Dess-Martin del modo descrito para la rac-2-p-tolil-ciclohexanona permite obtener la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en forma de cristales ligeramente amarillos, de p.f. 56,5-58,5 °C, EM (EI): 260,1 M^+.

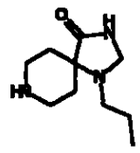
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 495,0 MH^+.

Ejemplo 31

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la propilamina de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 198,1 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 390,3 MH^+.

Ejemplo 32

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP):

390,3 MH^+.

Ejemplo 33

(rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 34

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 374,4 MH^+.

Ejemplo 35

(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 384,5 MH^+.

Ejemplo 36

(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclo-

hexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 393,0 MH^+.

Ejemplo 37

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

Ejemplo 38

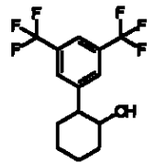
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,3 MH^+.

Ejemplo 39

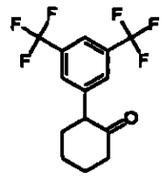
(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Aceite viscoso ligeramente amarillo, EM (EI): 312,1 M^+.

rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 48-50°C, EM (EI): 310,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

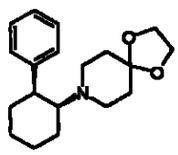
Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, MS (ISN): 490,4 $(M-H)^-$; EM (ISP): 493,1 MH^+.

Procedimiento B

Ejemplo 40

Obtención de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-cicl hexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

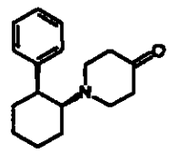
a) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano



A una solución de 46,0 g de 2-fenil-ciclohexanona (264 mmoles) y 31,5 g (220 mmoles) de 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano en 380 ml de tolueno se le añaden 4,18 g (22 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h

en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y la enamina en bruto resultante se disuelve en 900 ml de 1,2-dicloroetano y 8 ml de ácido acético. A esta solución se le añaden en porciones 69,0 g (308 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico. Después de un tiempo total de reacción de 2,5 h se trata la mezcla reaccionante con 250 ml de NaOH 2 N y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice (10:1) empleando como eluyente una mezcla n-heptano/AcOEt (= 10/1) y después n-heptano/AcOEt (= 9/1) y finalmente con AcOEt, obteniéndose 44,85 g (68 %) del (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 302,4 MH^+.

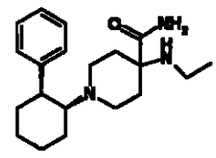
b) (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona



Se calienta a reflujo durante 16 h una solución de 44,85 g (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 100 ml de metanol y 445 ml de HCl 6 N. Seguidamente se basifica la mezcla reaccionante con Na_2CO_3, se extrae con diclorometano, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el n-heptano: se obtienen 28,85 g de (rac,cis)-1-(2-

fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en forma de aceite amarillo viscoso. EM (ISP): 258,3 MH^+.

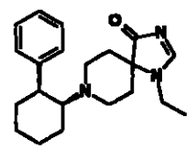
c) amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 300 mg (1,17 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH y 106 mg (1,29 mmoles) de clorhidrato de etilamina disueltos en 0,126 ml (1,58 mmoles) de una solución acuosa al 70 % de trietilamina se le añaden en porciones 84 mg (1,29 mmoles de KCN y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2,75 días. Se diluye la mezcla reaccionante con amoníaco al 25 % en agua y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 0,38 g del (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo que se disuelve en 2,6 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después se vierte la mezcla sobre amoníaco del 25 % en agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con una mezcla 2/1 de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,16 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-

carboxílico en forma de aceite ligeramente amarillo, EM (ISP): 330,4 MH^+.

d) (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 20 h una solución de 0,16 g (4,9 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 5,5 ml (15 mmoles) de ortoformiato de trietilo y 0,5 ml de ácido acético en 8,5 ml de tolueno. Se diluye la mezcla a temperatura ambiente con 20 ml de agua, se basifica con amoniaco del 25 % y se extrae con diclorometano. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía HPLC preparativa con una columna de fase inversa y aplicando un gradiente de H_2O/MeCN, de este modo se obtienen 90 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite ligeramente amarillo, que se cristaliza en Et_2O, EM (ISP): 340,4 MH^+.

Esta etapa de ciclación d) puede llevarse también a cabo por irradiación en microondas, del modo descrito en los ejemplos 58-63.

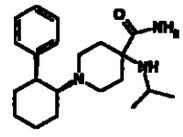
e) (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 90 mg (0,265 mmoles) de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de metanol se le añaden en porciones 16 mg (0,398 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y a 60°C durante una hora más. Se concentra la mezcla por evaporación y se recoge el residuo en 20 ml de diclorometano y 20 ml de amoníaco del 12 %. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 81,3 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 342,4 MH^+.

Ejemplo 41

(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 230 mg (0,89 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 94 mg (0,98 mmoles) de clorhidrato de isopropilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta obtener una solución (5 min.). Después se añade 1 ml de agua y 64 mg (0,98 mmoles) de KCN y se agita la suspensión a temperatura

ambiente durante 24 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelven 245 mg del (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, un aceite amarillo, en 1,5 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se vierte la mezcla sobre amoníaco al 25 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 3:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 142 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de aceite de color ligeramente amarillo, EM (ISP): 344,6 MH^+.

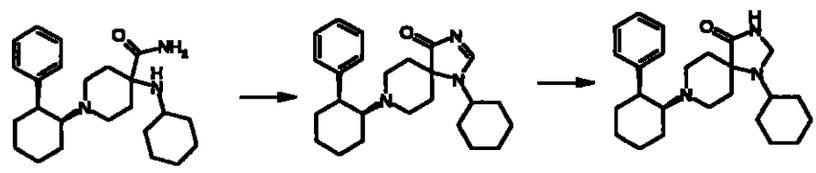
(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 132-134°C, EM (ISP): 356,4 MH^+.

De modo similar al ejemplo 41 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 42-46 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 42

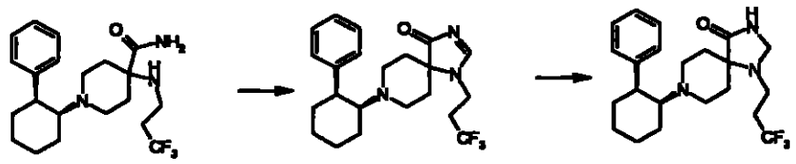
(rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y clorhidrato de ciclohexilamina: sólido incoloro, de p.f. 183-185° C, EM (ISP): 396,5 MH^+.

Ejemplo 43

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2,2,2-trifluorpropil-amina: sólido incoloro, de p.f. 154-156 ° C, EM (ISP): 410,3 MH^+.

Ejemplo 44

(rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-

ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2-metoxietilamina: goma incolora, EM (ISP): 372,4 MH^+.

Ejemplo 45

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)-piperidina: goma incolora, EM (ISP): 425,5 MH^+, 442,5 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 46

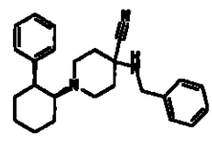
(rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)-morfolina: cristales incoloros, EM (ISP): 427,6 MH^+.

Ejemplo 47

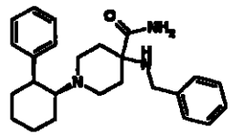
(rac,cis-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo



A una solución agitada de 232 mg (0,90 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 4 ml de ácido acético se le añaden a temperatura ambiente 0,270 mg (276 ml, 2,52 mmoles) de bencilamina. Se enfría la mezcla a 0°C, después se agrega una solución de 168 mg (2,58 mmoles) de KCN en 0,7 ml de agua y se agita la solución a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoniaco concentrado y se extrae con AcOEt. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de n-hexano/AcOEt: se obtienen 270 mg del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 374,5 MH^+.

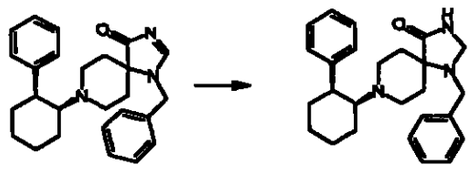
b) amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución de 255 mg (0,83 mmoles) del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en 1,7 ml de H_2SO_4 del 90 %. A continuación se vierte la mezcla sobre amoniaco al 12 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como

eluyente una mezcla 2:1 de AcOEt/MeOH, se obtienen 176 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido amorfo de color blanco mate, EM (ISP): 392,4 MH^+.

c) (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 185°C, EM (ISP): 404,6 MH^+.

De modo similar al ejemplo 47 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 48-57 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 48

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la propilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 356,3 MH^+.

Ejemplo 49

(rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopropilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 354,3 MH^+.

Ejemplo 50

(rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la butilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 51

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 52

(rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 368,2 MH^+.

Ejemplo 53

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-

espir [4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la pentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 54

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isopentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 55

(rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopentilamina: espuma incolora, EM (ISP): 382,3 MH^+.

Ejemplo 56

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclohexanometilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 410,4 MH^+.

Ejemplo 57

(rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-tri-

aza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la fenetilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 58

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

En la penúltima etapa de síntesis de este ejemplo se utiliza la irradiación en microondas como foco de calor.

Una solución de la amida del ácido (rac,cis)-4-ciclohexil-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, obtenida de modo similar al descrito en el ejemplo 40c) a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de ciclohexiletilamina, en una mezcla de ortoformiato de trietilo/ácido acético (= 95/5) en un tubo sellado se irradia en microondas a 120°C durante 20 minutos. Se basifica la mezcla reaccionante con amoniaco conc., se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en bruto que se emplea directamente en la última etapa, la reducción con $NaBH_4$, del modo descrito en el ejemplo 40e).

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y

clorhidrato de la ciclohexiletilamina, en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 58 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 59-64 partiendo de un material determinado, ya sea un producto comercial, ya sea un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 59

(rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la 3,4-dicloroanilina: polvo incoloro, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 60

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-hexilamina: polvo incoloro, EM (ISP): 398,5 MH^+.

Ejemplo 61

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y 4-aminobenzo-trifluoruro: polvo incoloro, EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 62

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 3,3,3-trifluoretilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 396,3 MH^+.

Ejemplo 63

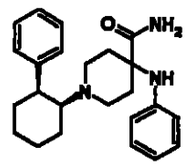
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)tiomorfolina: sólido incoloro, EM (ISP): 443,4 MH^+.

Ejemplo 64

(rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

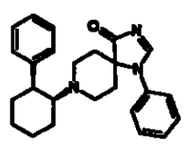
a) amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 2,00 g (7,78 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (ejemplo 40b) en 30 ml de ácido acético se le añaden 2,03 g (21,8 mmoles) de anilina

y lentamente a 0°C una solución de 1;42 g (21,8 mmoles) de cianuro potásico en 5 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, se obtienen 2,90 g del (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo. Se disuelve este último en 20 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de agua-hielo, se basifica la solución con NaOH conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,862 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 378,3 MH^+.

b) (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 85 mg (2,25 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,24 ml de AcOH en 4 ml

de tolueno. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoníaco concentrado y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente: se obtienen 119 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite ligeramente amarillo, que se cristaliza en pentano para obtener un polvo blanco mate, EM (ISP): 388,3 MH^+.

c) (rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,300 ml de una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 67 mg de la 2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 404,6 MH^+.

Ejemplo 65

(rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (ejemplo 64b) en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,800 ml de una solución 1 M de cloruro de etil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 52 mg de la (rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso de color blanco mate, EM (ISP): 418,6 MH^+.

Ejemplo 66

(rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una suspensión de 90 mg (0,238 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 64a) en 1 ml de tolueno con 1,7 g (23,6 mmoles) de 2-metoxipropeno. Se añaden a temperatura ambiente 220 mg (1,16 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ en porciones de unos 50 mg. Se produce una reacción exotérmica. Una vez finalizada la última adición se trata la mezcla reaccionante con NaOH 1 N y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4,

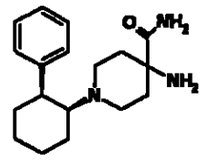
se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol. Se recogen las fracciones, se cromatografían de nuevo en columna empleando como eluyente una mezcla 9:1 de tolueno/diisopropilamina, de este modo se obtienen 28 mg de la (rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Procedimiento B1

Ejemplo 67

Obtención de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

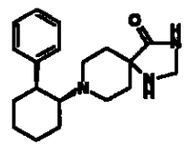
a) amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 1,29 g (5,0 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 11 ml de EtOH se le añaden 0,295 g (5,5 mmoles) de cloruro amónico, se agita la mezcla reaccionante durante 5 min y después se añaden 0,359 g de KCN (5,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con 10 ml de agua, se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se disuelve el residuo,

1,45 g del (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, en 15 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de 45 ml de amoníaco conc. y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. El producto purificado cristaliza a temperatura ambiente y se tritura en Et_2O, se filtra y se seca, obteniéndose 1,04 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales de color blanco mate, EM (ISP): 302,3 MH^+.

b) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta por irradiación en microondas a 120°C durante 10 min una suspensión de 220 mg (0,73 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,05 ml de AcOH. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo ((rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de

aceite ligeramente marrón) en 5 ml de metanol. A esta solución se le añaden en porciones 206 mg (5,44 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre diclorometano y amoníaco diluido (H_2O/amoníaco conc. = 1/1), se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando un gradiente de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 170 mg de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 126-128°C (recristalización en pentano/Et_2O = 5/1), EM (ISP): 314,1 MH .

c) (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 37 mg (0,12 mmoles) de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,013 ml (12,4 mg, 0,18 mmoles) de ciclopropano-carboxaldehído y 0,059 ml (57 mg, 0,23 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se calienta la mezcla agitada a 60°C durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 40°C, se le añaden 15 mg (0,24 mmoles) de $NaCNBH_3$ y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante una hora más. Se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se concentra, se recoge el residuo en 10 ml de diclorometano y 5 ml de NaOH 1 N y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite, se extrae con

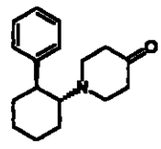
diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite amarillo resultante (47 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, recuperándose 19,1 mg del material de partida y obteniéndose 4,7 mg de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro, EM (ISP): 368,4 MH^+.

Procedimiento C

Ejemplo 68

Obtención de la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

(rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona



A una solución de 500 mg (2,85 mmoles) de la (rac,trans)-2-fenil-ciclohexilamina y 40 mg (0,29 mmoles) de carbonato potásico en 5 ml de EtOH se le añade por goteo una solución de 1,15 g (4,27 mmoles) de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinio en 2 ml de agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 45 min. Se añade agua, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de hexano/AcOEt, de

este modo se obtienen 540 mg de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 258,3 MH^+.

(rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Partiendo de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona y de anilina con arreglo a la secuencia de reacciones ya descrita para la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y pasando a través de los productos intermedios (rac,trans)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo (EM (ISP): 360,4 MH^+) y (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (EM (ISP): 388,4 MH^+), se obtiene la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 254-256°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Procedimiento D

Ejemplo 69

(rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 100 mg (0,26 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) en 5 ml de DMF se le añaden 10 mg (0,42 mmoles) de hidruro sódico y se agita la mezcla en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añaden 60 mg (0,43 mmoles) de yoduro de metilo a la solución amarillenta y se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. Se concentra la mezcla reaccionante formada,

se disuelve en agua y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto (160 mg de aceite amarillo) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de 95/5 a 90/10 de diclorometano/metanol, de este modo se obtienen 27,1 mg de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 404,6 MH^+.

De modo similar al ejemplo 69 se obtienen las espiropiperidinas siguientes de los ejemplos 70-72 partiendo de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) y del correspondiente haluro de alquilo.

Ejemplo 70

(rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de etilo: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 71

(rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de isopropilo: sólido incoloro, EM (ISP): 432,6 MH^+.

Ejemplo 72

(rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

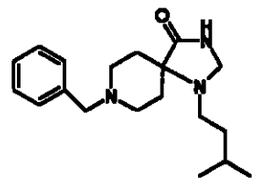
Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con bromuro de bencilo: sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

Procedimiento E

Ejemplo 73

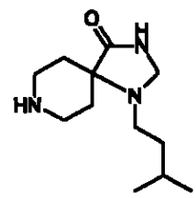
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona



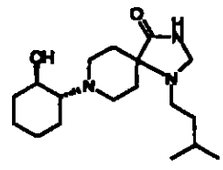
A una solución de 100 mg (0,408 mmoles) de 8-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (p.f. 164-166°C) y 0,062 ml (49,2 mg, 0,571 mmoles) de isovaleraldehído en 3 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 130 mg (0,611 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 128 mg de la 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 139-140°C, EM (ISP): 316,4 MH^+.

b) 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se desbencila una solución de 130 mg (0,412 mmoles) de 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de metanol con hidrógeno en presencia de 30 mg de Pd al 10 % sobre C a temperatura ambiente durante una noche. Seguidamente se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado: se obtienen 70 mg de la 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 103-105°C, EM (ISP): 226,3 MH^+.

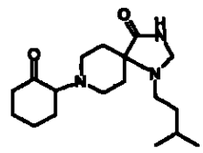
c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 225 mg (1,0 mmoles) de 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,11 ml (162 mg, 1,65 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h, después se le añaden otros 0,5 ml (0,5 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 6 h más. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se purifican los 404 mg de aceite incoloro

por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH. Se trituran las fracciones puras en una mezcla 1:1 de pentano/Et_2O, obteniéndose 79 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 140-142°C, EM (ISP): 324,3 MH^+.

d) rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución enfriada de 165 mg (0,51 mmoles) de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de diclorometano, 1,7 ml de DMSO y 0,355 ml (258 mg, 2,55 mmoles) de trietilamina se le añade por goteo a 0°C una solución de 250 mg (1,57 mmoles) de un complejo de trióxido de azufre-piridina en 1,5 ml de DMSO. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre 15 ml de agua y se extraen extensamente con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 186 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 123 mg de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales amarillentos.

Por recristalización de una muestra en Et_2O se obtiene un compuesto incoloro, de p.f. 144-146°C, EM (ISP): 322,3 MH^+.

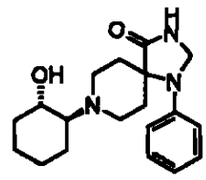
e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución enfriada de 108 mg (0,336 mmoles) de rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de THF abs. se le añaden por goteo a -70°C 0,43 ml de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF y, después de 1 h a -70°C, otros 0,2 ml (total: 90 mg, 1,07 mmoles) de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF. Después de 1 h a -70°C se interrumpe la reacción por adición de 5 ml de una solución acuosa de NH_4Cl al 20 %. Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 157 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 60 mg de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo amorfo que puede cristalizarse en Et_2O, p.f. 192-194°C, EM (ISP): 400,4 MH^+.

Ejemplo 74

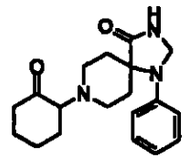
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 330,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo, EM (ISP): 328,4 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-

8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 406,5 MH^+.

Ejemplo 75

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y p-fluorfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 76

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y o-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-

o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 77

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 4-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 78

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 79

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-

fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4- na

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 80

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 2-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 81

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-clorofenil-litio de modo similar al procedimiento

descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 82

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 83

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-

[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 84

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3,4-diclorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 85

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 86

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclo-

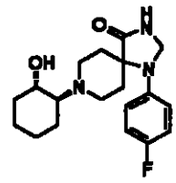
hexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-trifluormetilfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 87

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

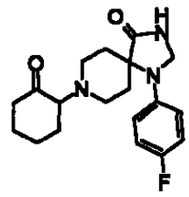
a) (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 348,4 MH^+.

b) rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 346,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 88

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

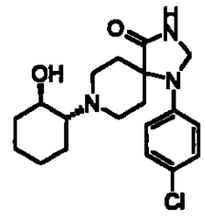
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-clorofenil-litio de modo similar al

procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 89

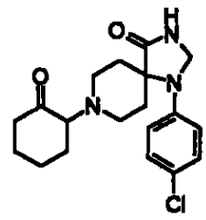
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 364,2 MH^+.

b) rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (ISP): 362,2 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 90

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

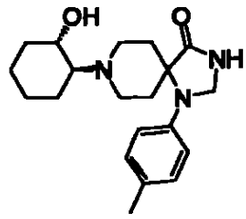
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-

[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 91

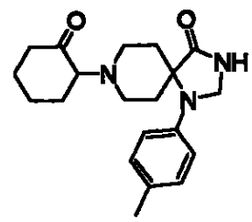
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 344,4 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma ligeramente amarilla; EM (ISP): 342,3 MH^+.

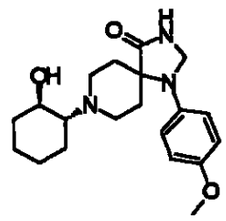
c) (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 438,4 MH^+.

Ejemplo 92

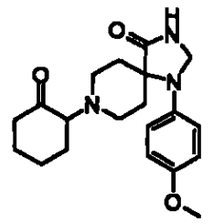
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 360,3 MH^+.

b) rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 358,2 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohe-

xil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

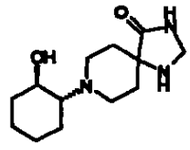
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 470,3 MH^+.

Procedimiento F

Ejemplo 93

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

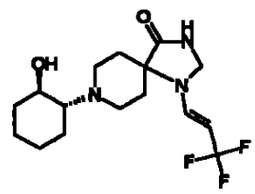
a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 400 mg (2,58 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 5 ml de EtOH se le añaden 417 mg (4,25 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se concentra la suspensión resultante y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando metanol como eluyente, se obtienen 547 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido inco-

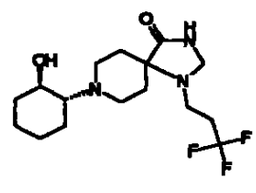
loro. Se tritura una muestra en Et_2O que presenta un p.f. de 244-245 °C y EM (ISP): 254,4 MH^+.

b) (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 400 mg (1,58 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 247 mg (2,20 mmoles) de 3,3,3-trifluorpropionaldehído en 60 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 500 mg (2,36 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 64 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 490 mg de la (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amorfo incoloro, EM (ISP): 348,4 MH^+.

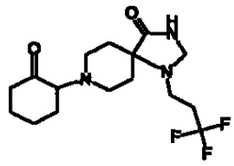
c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 490 mg (1,41 mmoles) de (rac,trans)-

(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 40 ml de metanol se le añaden 20 mg de Pd al 10 %/C y se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Después se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 8:2 de AcOEt/MeOH: se obtienen 373 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de un aceite incoloro que se recristaliza en Et_2O: se obtienen 304 mg de cristales incoloros de p.f. 185-187 °C, EM (ISP): 350,4 MH^+.

d) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Por oxidación de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona con un complejo de trióxido de azufre-piridina del modo descrito para la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d) se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 196-198 °C, EM (ISP): 348,4 MH^+.

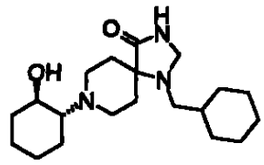
e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona . y del fenil-litio de un modo similar al descrito para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e) se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 197-198 °C, EM (ISP): 426,2 MH^+.

Ejemplo 94

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

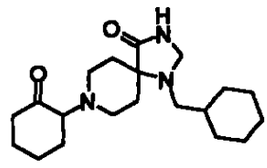
a) (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 150 mg (0,59 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93a) y 98 mg (0,83 mmoles) de ciclohexanocarboxaldehído en 3,5 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 198 mg (0,889 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Seguidamente se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 219 mg de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 350,4 MH^+.

b) rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (ISP): 348,3 MH^+.

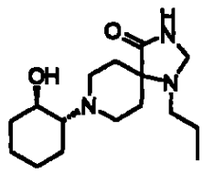
c) (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 95

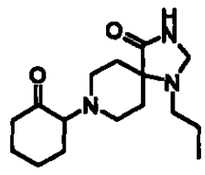
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del propionaldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 296,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohe-

xil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de goma amarilla; EM (ISP): 294,3 MH^+.

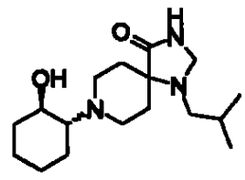
c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona en forma de espuma ligeramente amarilla; EM (ISP): 372,3 MH^+.

Ejemplo 96

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

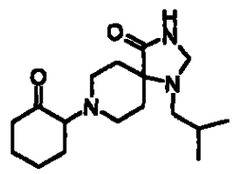
a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del isobutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-

(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 310,3 MH^+.

b) rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla; EM (ISP): 308,3 MH^+.

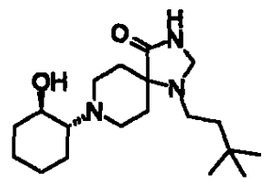
c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-isobutil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 386,4 MH^+.

Ejemplo 97

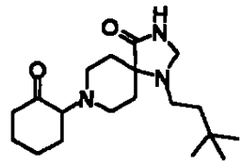
(rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del 3,3-dimetilbutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 338,3 MH^+.

b) rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-

ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo; EM (ISP): 336,3 MH^+.

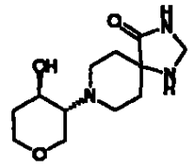
c) (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 414,3 MH^+.

Ejemplo 98

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

(rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta a 150°C por irradiación en microondas durante 30 min una solución de 550 mg (3,54 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 390 mg (3,90 mmoles) del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano en 8 ml de EtOH. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se

purifica el residuo pòr cromatografía HPLC prepar. en fase inversa (YMC, ODS-AQ, C_{18}) con un gradiente AcOEt/MeOH en el que el metanol pasa del 0 % al 60 %: se obtienen 180 mg de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 256,2 MH^+.

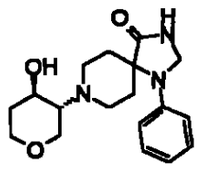
(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar a la secuencia de reacciones descrita para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93): (a) alquilación con 3,3,3-trifluorpropano (ejemplo 93b), b) hidrogenación (ejemplo 93c), c) oxidación (ejemplo 93d) y d) reacción con fenil-litio (ejemplo 93e), de este modo se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 428,3 MH^+.

Ejemplo 99

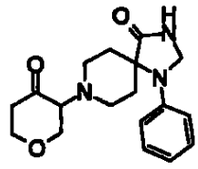
(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 330,3 MH^+.

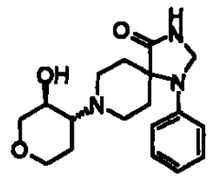
c) (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

Ejemplo 100

(rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

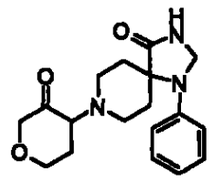
a) (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido ligeramente amarillo; EM (ISP): 330,3 MH^+.

c) (rac,cis-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

Procedimiento G

Ejemplo 101

(rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

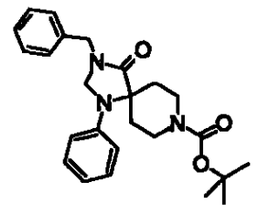
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-1-fenil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1965), 21, 3277-83) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 406,5 MH^+.

Procedimiento H

Ejemplo 102

(rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo



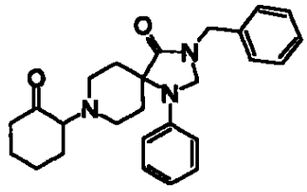
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de tert-butilo (J. Med. Chem. (1992), 35, 423-30) y del bromuro de bencilo de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 69) empleando como base la bis(trimetilsilil)amida potásica en lugar del hidruro sódico. Se obtiene el 3-bencil-4-oxo-1-

fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 322,6 [M-(CO_2+isobutileno)]$^+$.

b) 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 90 min una solución de 2,16 g (5,12 mmoles) de 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo en 43 ml de acetato de etilo y 25 ml de una solución saturada de HCl en éter. Se filtra la suspensión resultante, se disuelve el filtrado en agua, se trata con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido marrón; EM (ISP): 322,5 MH^+.

c) rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 0,30 g (0,93 mmoles) de la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, 0,14 g (1,0 mmoles) del 2-clorociclohexano y 0,2 ml (1,4 mmoles) de trietilamina en etanol. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra, después se interrumpe la reacción

añadiendo una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por purificación del producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla (10:1) de n-heptano/AcOEt se obtienen 0,14 g de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona en forma de aceite ligeramente amarillo; EM (ISP): 418,4 MH^+.

d) (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

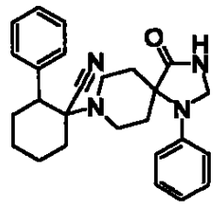
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 496,3 MH^+.

Procedimiento I

Ejemplo 103

8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

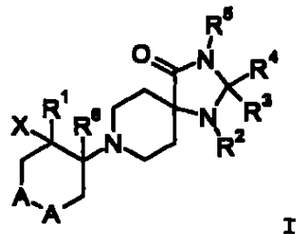


A una mezcla de 0,26 g (1,15 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de AcOH se le añaden 0,2 g (1,15 mmoles) de rac-2-fenilciclohexanona y a continuación se añaden por goteo 0,86 ml (5,75 mmoles) de cianuro de trimetilsililo. Se calienta la mezcla resultante a 80 °C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de hidróxido sódico al 25 % en hielo y se filtra el sólido incoloro resultante. Se disuelve el sólido en 50 ml de diclorometano y se lava con 40 ml de agua, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra: se obtienen 52 mg del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexano-carbonitrilo en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 415,4 MH^+.

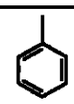
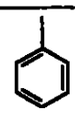
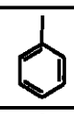
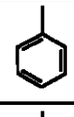
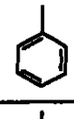
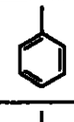
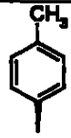
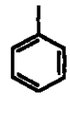
b) 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

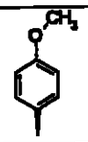
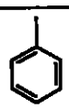
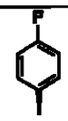
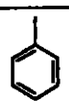
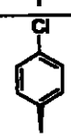
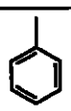
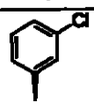
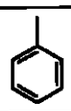
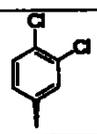
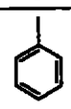
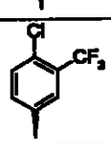
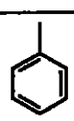
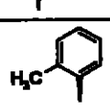
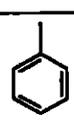
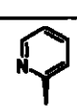
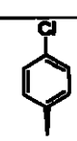
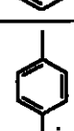
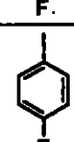
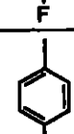
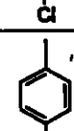
A una solución de 20 mg (0,048 mmoles) del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexano-carbonitrilo en 1,5 ml de THF seco se le añaden a 0°C en atmósfera de argón 0,03 ml (0,096 mmoles) de bromuro de metil-magnesio (solución 3M en THF) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae el producto con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan

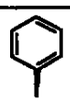
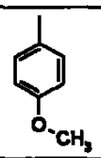
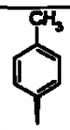
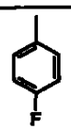
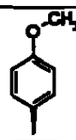
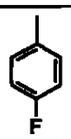
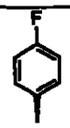
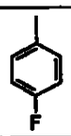
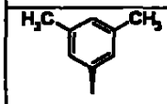
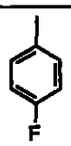
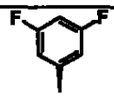
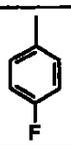
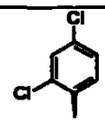
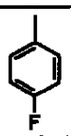
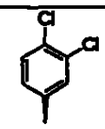
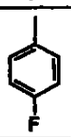
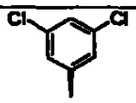
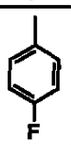
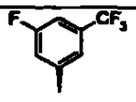
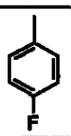
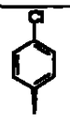
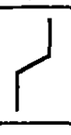
con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo: se obtienen 10 mg de la 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 404,6 MH^+.

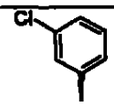
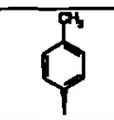
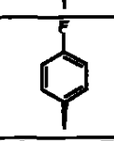
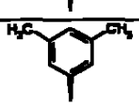
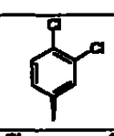
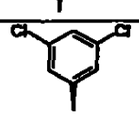
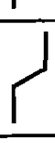
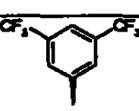
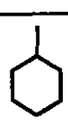


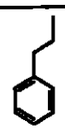
I

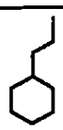
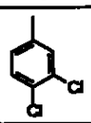
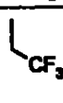
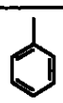
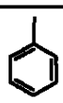
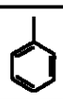
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	1 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	2 1S,2S)
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	3 1R,2R)
		H	H	H	H	H	$(CH_2)_3$	4 rac/cis
		H	i-propil	H	H	H	CH_2CH_2	5 rac/cis
		H	bencil	H	H	H	CH_2CH_2	6 rac/cis
		H	fenil	H	H	H	CH_2CH_2	7 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	8 rac/cis

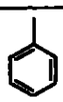
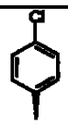
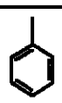
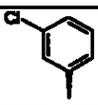
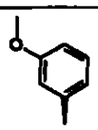
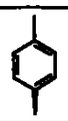
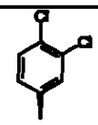
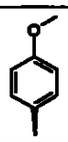
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	9 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	10 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	11 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	12 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	13 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	14 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	15 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	16 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	17 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	18 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	19 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	20 rac/cis

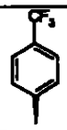
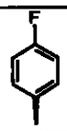
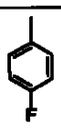
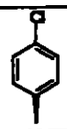
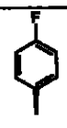
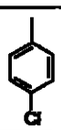
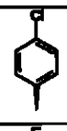
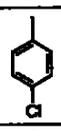
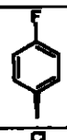
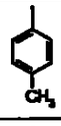
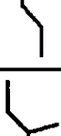
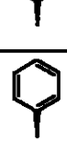
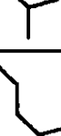
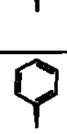
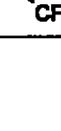
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	21 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	22 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	23 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	24 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	25 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	26 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	27 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	28 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	29 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	30 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	31 rac/cis

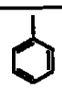
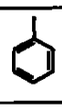
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	32 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	33 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	34 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	35 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	36 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	37 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	38 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	39 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	40 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	41 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	42 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	43 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	44 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	45 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	46 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	47 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	48 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	49 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	50 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	51 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	52 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	53 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	54 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	55 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	56 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	57 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	58 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	59 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	60 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	61 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	62 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	63 rac/cis
		H	CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	64 rac/cis
		H	CH_2CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	65 rac/cis
		CH_3	CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	66 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	67 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	68 rac/ trans
		H	H	CH_3	H	H	CH_2CH_2	69 rac/cis
		H	H	CH_2CH_3	H	H	CH_2CH_2	70 rac/cis
		H	H		H	H	CH_2CH_2	71 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H		H	H	CH_2CH_2	72 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	73 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	74 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	75 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	76 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	77 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	78 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	79 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	80 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	81 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	82 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	83 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	84 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	85 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	86 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	87 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	88 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	89 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	90 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	91 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	92 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	93 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	94 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	95 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	96 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	97 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	98 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	OH	CH_2O	99 rac/cis
		H	H	H	H	OH	OCH_2	100 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	101 rac/ trans
		H	H		H	OH	CH_2CH_2	102 rac/cis
		H	H	H	CH_3	H	CH_2CH_2	103

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un equipo idóneo de molienda.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

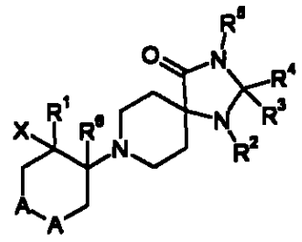
Elem.	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500.
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

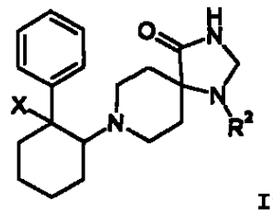
n es el número 0, 1 ó 2; y

p es el número 2 ó 3;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-CH_2-$.

3. Compuestos de la fórmula I' según la reivindicación 1,



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi;

R^2 es $-(CH_2)_{0,1,2}$-fenilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula I' según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona,

(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-tri-

aza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

5. Compuestos de la fórmula I', descritos en la reivindicación 3, en la que X es hidrógeno o hidroxi y R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo.

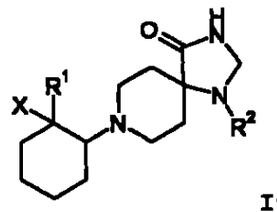
6. Compuestos de la fórmula I' según la reivindicación 5, dichos compuestos son:
(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

7. Compuestos de la fórmula I'' según la reivindicación 1



I''

en la que

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es fenilo, sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es fenilo, sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo.

8. Compuestos de la fórmula I'' según la reivindicación 7, dichos compuestos son:

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

9. Compuestos de la fórmula I'' descritos en la reivindicación 7, en la que X es hidrógeno o hidroxi, R^1 es

piridin-4-ilo y R^2 tiene el significado definido en la reivindicación 7.

10. Un compuesto de la fórmula I'' según la reivindicación 9, dicho compuesto es
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-O-CH_2-$.

12. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, dicho compuesto es
(rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

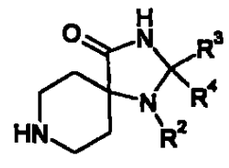
13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-O-$.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o
(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-(CH_2)_3-$.

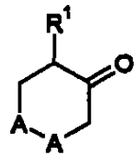
16. Procesos de obtención de compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



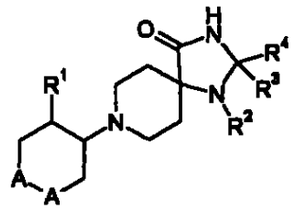
2

con un compuesto de la fórmula



3

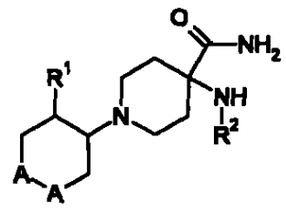
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

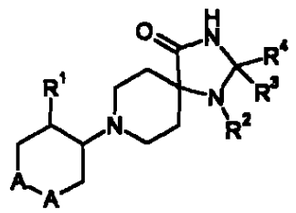
b) la reacción de un compuesto de la fórmula



13

con los acetales o cetales correspondientes

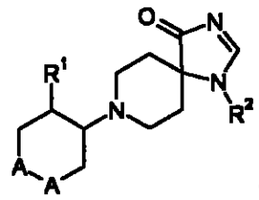
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

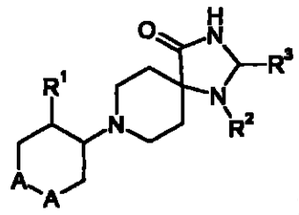
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

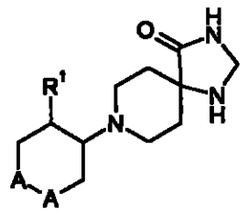
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

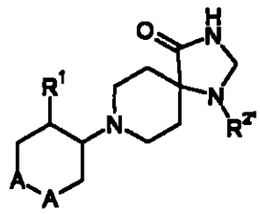
d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$

para obtener un compuesto de la fórmula

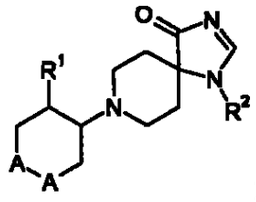


Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y

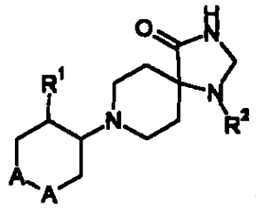
$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

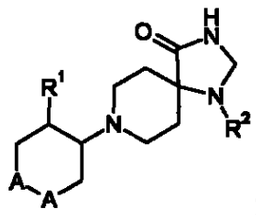
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

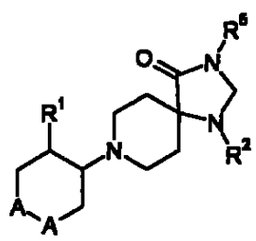
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

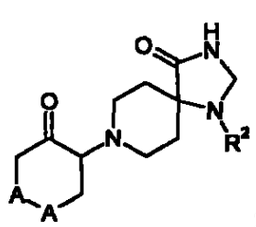
para obtener un compuesto de la fórmula



Ie

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

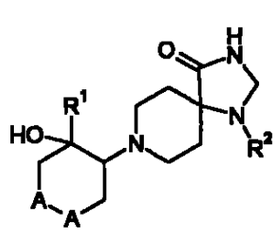
g) la reacción de un compuesto de la fórmula



21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

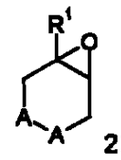
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

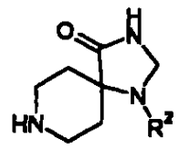
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



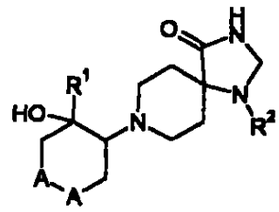
23

con un compuesto de la fórmula



10

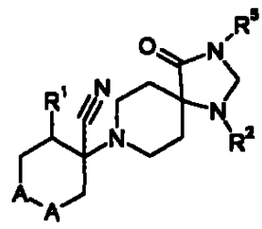
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

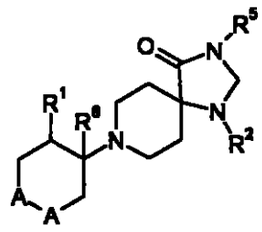
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^6MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el supuesto de que se obtenga por un proceso reivindicado en la reivindicación 16 o por un método equivalente.

18. Un medicamento que contenga uno o varios compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Un medicamento según la reivindicación 18 para el tratamiento de enfermedades, basado en el inhibidor del transportador 1 de glicina.

20. Un medicamento según las reivindicaciones 18 y 19, dichas enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos del proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

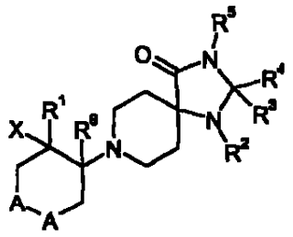
21. El uso de un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y en el aprendizaje,

esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

22. La invención tal como se ha descrito.

TRIAZA-SPIROPIPERIDINE DERIVATIVES FOR USE AS GLYT-1 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

The present invention relates to compounds of formula



I

wherein

A-A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-$;

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_p-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine;

R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or benzyl;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

n is 0, 1 or 2; and

p is 2 or 3;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

Furthermore, the invention includes all racemic mixtures, all their corresponding enantiomers and/or optical isomers.

The present invention relates to compounds of general formula I, to pharmaceutical composition containing them and their use in the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders. It has surprisingly been found that the compounds of general formula I are good inhibitors of the glycine transporter 1 (GlyT-1), and that they have a good selectivity to glycine transporter 2 (GlyT-2) inhibitors.

Schizophrenia is a progressive and devastating neurological disease characterized by episodic positive symptoms such as delusions, hallucinations, thought disorders and psychosis and persistent negative symptoms such as flattened affect, impaired attention and social withdrawal, and cognitive impairments (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron, 28:325-33, 2000*). For decades research has focused on the "dopaminergic hyperactivity" hypothesis which has led to therapeutic interventions involving blockade of the dopaminergic system (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001*; Nakazato A and Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*). This pharmacological approach poorly address negative and cognitive symptoms which are the best predictors of functional outcome (Sharma T., *Br.J. Psychiatry, 174(suppl. 28): 44-51, 1999).*

A complementary model of schizophrenia was proposed in the mid-1960' based upon the psychotomimetic action caused by the blockade of the glutamate system by compounds like phencyclidine (PCP) and related agents (ketamine) which are non-competitive NMDA receptor antagonists. Interestingly in healthy volunteers, PCP-induced psychotomimetic action incorporates positive and negative symptoms as well as cognitive dysfunction, thus closely resembling schizophrenia in patients (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679*, 1999). Furthermore transgenic mice expressing reduced levels of the NMDAR1 subunit displays behavioral abnormalities similar to those observed in pharmacologically induced models of schizophrenia, supporting a model in which reduced NMDA receptor activity results in schizophrenia-like behavior (Mohn AR et al., *Cell, 98: 427-236, 1999).*

Glutamate neurotransmission, in particular NMDA receptor activity, plays a critical role in synaptic plasticity, learning and memory, such as the NMDA receptors appears to serve as a graded switch for gating the threshold of synaptic plasticity and memory formation (Wiley, NY; Bliss TV and Collingridge GL, *Nature, 361: 31-39*, 1993). Transgenic mice overexpressing the NMDA NR2B subunit exhibit enhanced synaptic plasticity and superior ability in learning and memory (Tang JP et al., *Natur, 401- 63-69, 1999*).

Thus, if a glutamate deficit is implicate in the pathophysiology of schizophrenia, enhancing glutamate transmission, in particular via NMDA receptor activation, would be predicted to produce both anti-psychotic and cognitive enhancing effects.

The amino acid glycine is known to have at least two important functions in the CNS. It acts as an inhibitory amino acid, binding to strychnine sensitive glycine receptors, and it also influences excitatory activity, acting as an essential co-agonist with glutamate for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function. While glutamate is released in an activity-dependent manner from synaptic terminals, glycine is apparently present at a more constant level and seems to modulate/control the receptor for its response to glutamate.

One of the most effective ways to control synaptic concentrations of neurotransmitter is to influence their re-uptake at the synapses. Neurotransmitter transporters by removing neurotransmitters from the extracellular space, can control their extracellular lifetime and thereby modulate the magnitude of the synaptic transmission (Gainetdinov RR et al, *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

Glycine transporters, which form part of the sodium and chloride family of neurotransmitter transporters, play an important role in the termination of post-synaptic glycinergic actions and maintenance of low extracellular glycine concentration by re-uptake of glycine into presynaptic nerve terminals and surrounding fine glial processes.

Two distinct glycine transporter genes have been cloned (GlyT-1 and GlyT-2) from mammalian brain, which give rise to two transporters with ~50 % amino acid sequence homology. GlyT-1 presents four isoforms arising from alternative splicing and alternative promoter usage (1a, 1b, 1c and 1d). Only two of these isoforms have been found in rodent brain (GlyT-1a and GlyT-1b). GlyT-2 also presents some degree of heterogeneity. Two GlyT-2 isoforms (2a and 2b) have been identified in rodent brains. GlyT-1 is known to be located in CNS and in peripheral tissues, whereas GlyT-2 is specific to the CNS. GlyT-1 has a predominantly glial distribution and is found not only in areas corresponding to strychnine sensitive glycine receptors but also outside these areas, where it has been postulated to be involved in modulation of NMDA receptor function (Lopez-Corcuera B et al., *Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001*). Thus, one strategy to enhance NMDA receptor activity is to elevate the glycine concentration in the local microenvironment of synaptic NMDA receptors by inhibition of GlyT-1 transporter (Bergereon R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734*, 1998; Chen L. et al., *J. Neurophysiol., 89(2): 691-703*, 2003).

Glycine transporters inhibitors are suitable for the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders. The majority of diseases states implicated are psychoses, schizophrenia (Armer RE and Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*), psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression, associated with

bipolar disorders and mood disorders, associated with schizophrenia, (Pralong ET et al., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002*), autistic disorders (Carlsson ML, *J. Neural Trans,. 105: 525-535, 1998*), cognitive disorders such as dementias, including age related dementia and senile dementia of the Alzheimer type, memory disorders in a mammal, including a human, attention deficit disorders and pain (Armer RE and Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*).

Thus, increasing activation of NMDA receptors via GlyT-1 inhibition may lead to agents that treat psychosis, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

Objects of the present invention are the compounds of formula I per se, the use of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the treatment of diseases related to activation of NMDA receptors via Glyt-1 inhibition, their manufacture, medicaments based on a compound in accordance with the invention and their production as well as the use of compounds of formula I in the control or prevention of illnesses such as psychoses, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

The preferred indications using the compounds of the present invention are schizophrenia, cognitive impairment and Alzheimer's disease.

As used herein, the term "alkyl" denotes a saturated straight- or branched-chain group containing from 1 to 7 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl and the like. Preferred alkyl groups are groups with 1 - 6 carbon atoms.

The term "cycloalkyl" denotes a saturated or partially saturated ring containing from 3 to 7 carbon atoms, for example cyclopropyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl or cycloheptenyl.

The term "halogen" denotes chlorine, iodine, fluorine and bromine.

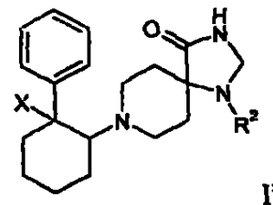
The term "aryl" denotes a monovalent cyclic aromatic hydrocarbon radical consisting of one or more fused rings in which at least one ring is aromatic in nature, for example phenyl or naphthyl.

A

The term "heteroaryl" denotes a monovalent aromatic carbocyclic radical, for example pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isothiazolyl or isoxazolyl.

The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Preferred compounds of formula I are those, wherein A-A is $-CH_2-CH_2-$. Especially preferred are compounds of formula



I'

wherein

X is hydrogen or hydroxy;

R^2 is $(CH_2)_{0,1,2}$-phenyl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

for example the following compounds:

(rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(1R,2R)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(3,4-dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

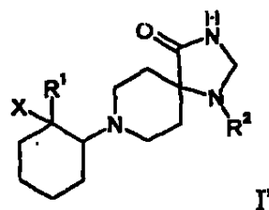
(rac,trans)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or

(rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Especially preferred are further compounds of formula I', wherein X is hydrogen or hydroxy and R^1 is lower alkyl or -$(CH_2)_n$-cycloalkyl, for example the following compounds:
(rac,cis)-1-isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or
(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Further especially preferred are compounds of formula



I''

wherein

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is phenyl, substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is phenyl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl.

Examples of this group are the following compounds:
(rac,cis)-1-phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or

(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Further especially preferred are compounds of formula I", wherein X is hydrogen or hydroxy, R^1 is pyridin-4-yl and R^2 is as described above. An example of such group is (rac,cis) 8-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Preferred are compounds of formula I, wherein A-A is $-O-CH_2-$ and the other substituents are as described for formula I above. A compound of this group is

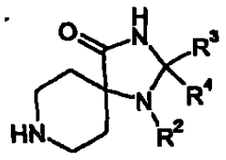
(rac,cis)-8-(3-hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Preferred are further compounds of formula I, wherein A-A is -CH_2-O- and the other substituents are as described for formula I above. Compounds of these groups are (rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or (rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Encompassed by the present invention are also compounds, wherein A-A is $-(CH_2)_3-$.

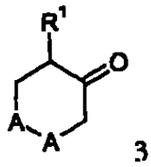
The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

a) reacting a compound of formula



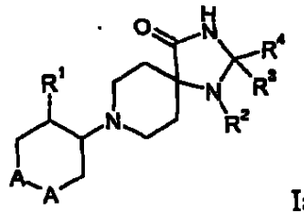
2

with a compound of formula



3

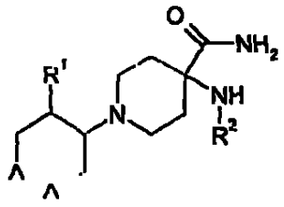
to a compound of formula



Ia

wherein the substituents are as defined above, or

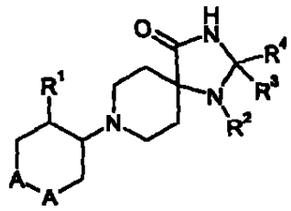
b) reacting a compound of formula



13

with corresponding acetals or ketals

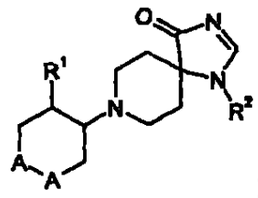
to a compound of formula



Ia

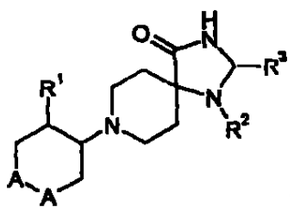
wherein the substituents are as defined above, or

c) reacting a compound of formula



14

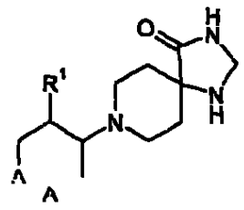
with a Grignard reagent R^3MgX to a compound of formula



Ic

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

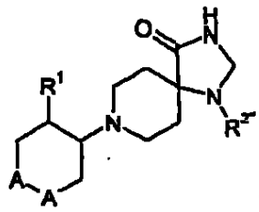
d) reacting a compound of formula



Id

with a compound of formula $R^{2'}CHO$

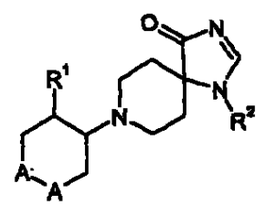
to a compound of formula



Ib'

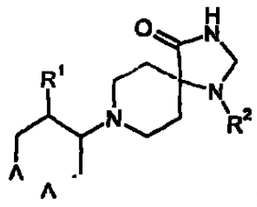
wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{1,2}$-NR'R", wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and $R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}$-NR'R", wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above, or

e) reducing a compound of formula



14

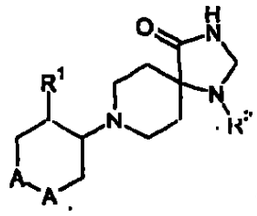
to a compound of formula



Ib

wherein the substituents are as defined above, or

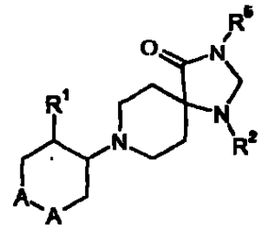
f) reacting a compound of formula



Ib

with a compound of formula R^5X

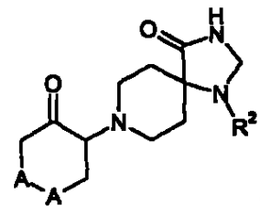
to a compound of formula



Ie

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

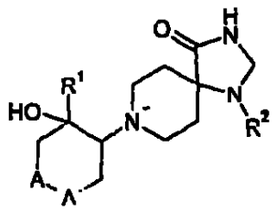
g) reacting a compound of formula



21

with a compound of formula LiR^1

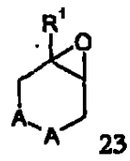
to a compound of formula



If,

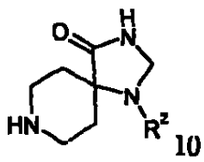
wherein the substituents are as described above, or

h) reacting a compound of formula



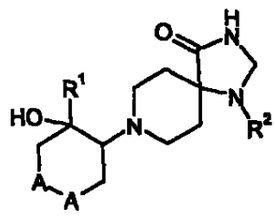
23

with a compound of formula



10

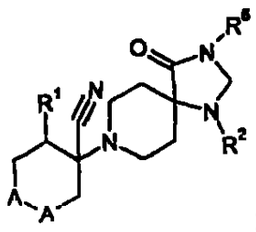
to a compound of formula



If,

wherein the substituents are as described above, or

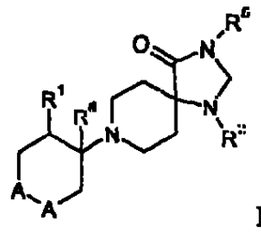
i) reacting a compound of formula



29

with R^6MgX

to a compound of formula



Ih

wherein X is halogen and R^6 is lower alkyl and the other substituents are as described above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

The compounds of formula I may be prepared in accordance with process variants a) to i), with the following schemes 1 to 11 and in accordance with the described examples 1 to 103.

The starting material is commercially available or may be prepared in accordance with known methods.

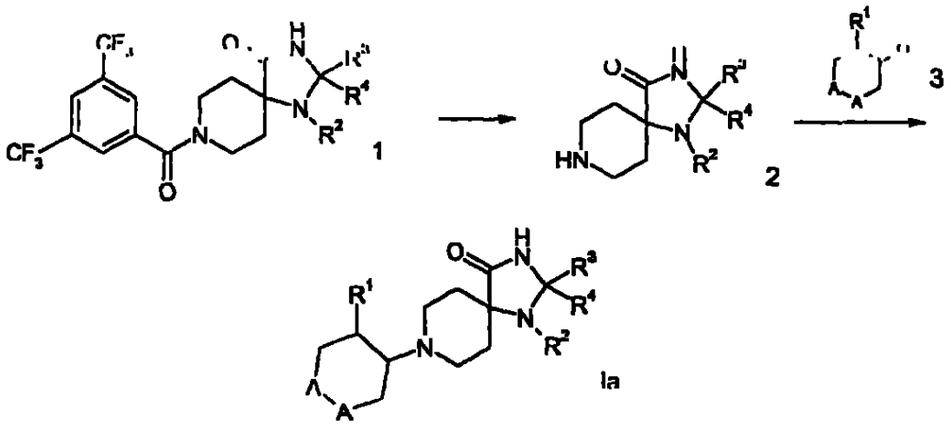
The compounds of the invention can be prepared by processes analogous to those established in the art.

1. Preparation of compounds of formula I following Procedure A

Compounds of formula I with $R^1 - R^4$ as defined above and A-A is $-(CH_2)_{2,3}-$ are prepared by reductive amination of 2-aryl or 2-heteroaryl-cyclohexanone or 2-aryl or 2-heteroaryl-cycloheptanone (3) and an accordingly substituted 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one (2) using procedures established in the art, such as reacting the two components in presence of titanium(IV) tetraisopropoxide in an organic solvent, e.g. EtOH or THF, at ambient temperature to reflux temperature for 1 – 48 h, preferred 20 h, followed by reduction of the intermediate with a reductive agent, preferred a borohydride like $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ or $NaBH_4$, at ambient temperature to reflux temperature, preferred 20 °C to 50 °C.

Procedure A

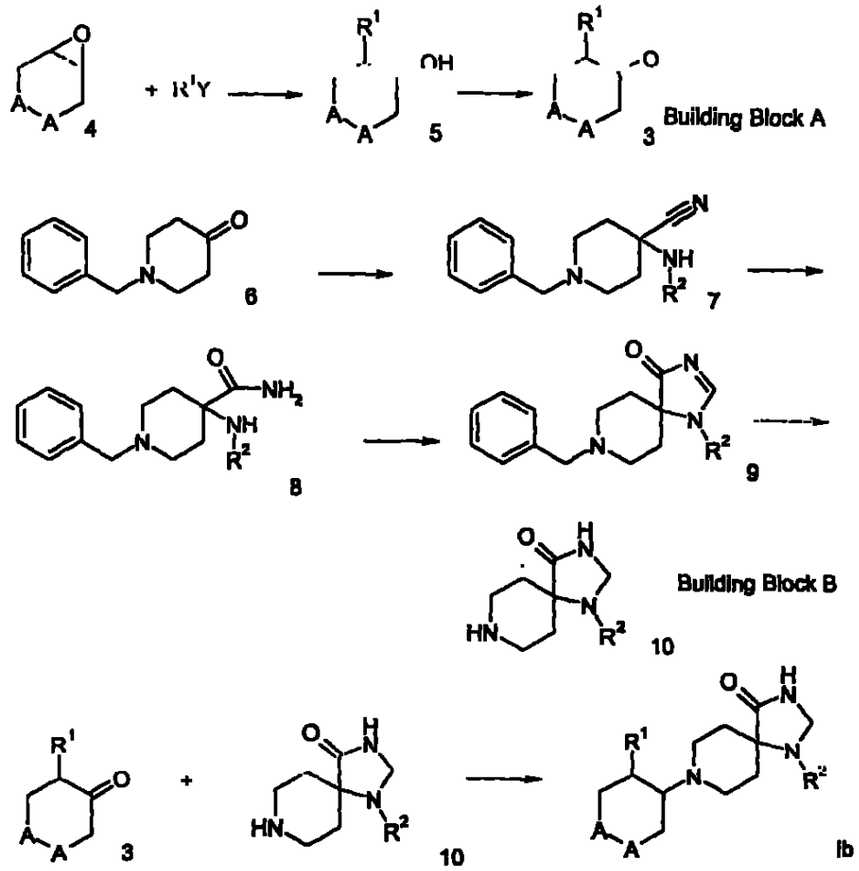
Scheme 1



The substituted 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ones (2) with R^2, R^3 and R^4 as defined above are prepared from accordingly substituted 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (1) (described in WO0194346) by hydrolysis of the starting material with an inorganic base, e.g. NaOH or LiOH.

Procedure A1

Scheme 2



The new 2-aryl or 2-heteroaryl cyclohexanones or 2-aryl or 2-heteroaryl cycloheptanones (3) (Building Block A) are prepared in analogy to congeners already described in the literature. The first step, reaction of the cyclohexene oxide or cycloheptene oxide with chloro-, bromo- or iodo-magnesium or lithium aryl derivatives (R^1Y) provided the corresponding 2-aryl-cyclohexanols (5) *(Tetrahedron:Asymmetry 5, 223, 1994 and J.Am.Chem. Soc., 106, 3693, 1984)* which were oxidised with periodinane (Dess-Martin reagent) following a known procedure *(J. Org.Cem., 59, 7549, 1994).*

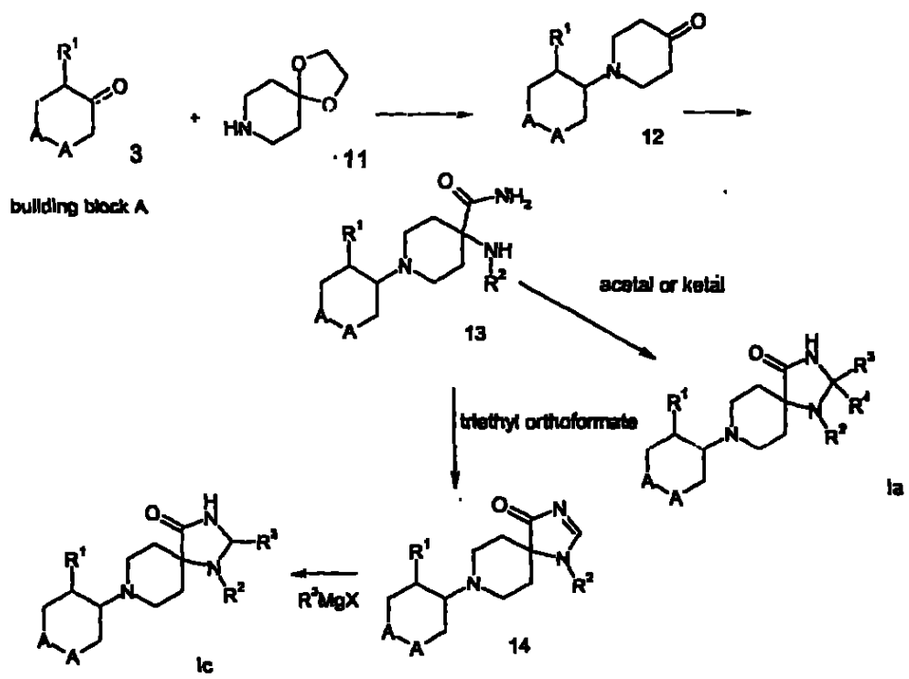
The new 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (10) (Building Block B) are prepared in analogy to procedures described in the literature for the synthesis of such compounds starting from N-protected piperidin-4-ones (6). The 1-benzyl-4-piperidone is first submitted to a Strecker type synthesis providing the 4-cyano-4-amino derivative (7), which is treated with 90 % sulfuric acid for 1 h to 40 h, preferred 2 h to 4 h at ambient temperature to provide the 4-amido-4-amino compound (8). This compound is then heated together with triethyl orthoformate in presence of acetic acid to reflux

temperature for 20 h to 72 h, preferred for 24 h to 48 h, or under microwave irradiation to 120 °C to 200 °C, preferred 150 °C to 200 °C for 10 min. to 30 min., preferred 15 min. to 20 min. The resulting 1-benzyl-spiro-imine (9) is then hydrogenated in presence of Pd on charcoal in a suitable solvent providing the de-protected and saturated 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (10).

Building blocks A and B are submitted to a reductive amination as described above for Procedure A.

2. Preparation of compounds of formula I following Procedure B

Scheme 3



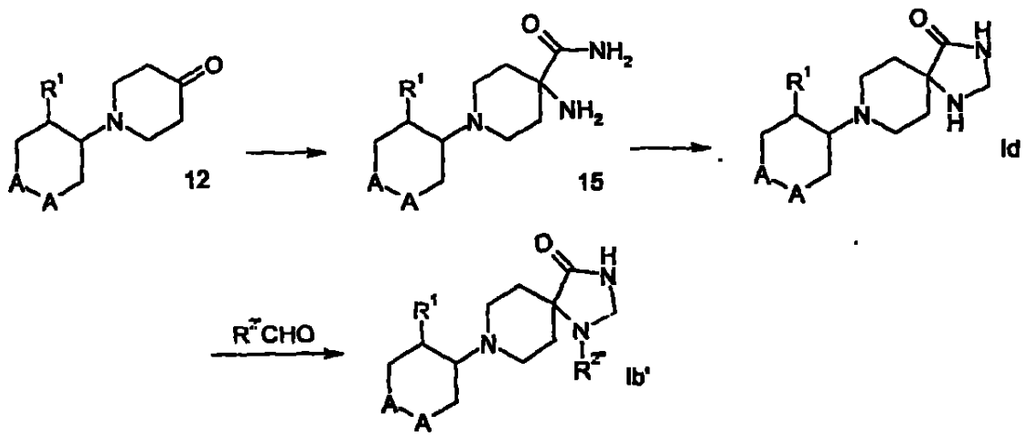
Piperidones (12) are synthesised in two steps from 2-aryl or 2-heteroaryl cyclohexanone or from 2-aryl or 2-heteroaryl cycloheptanone (3) and 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane (11). The reductive amination can be performed following the procedures already mentioned in Procedure A or via the corresponding enamines which are obtained by condensation of the starting materials under acidic conditions, e.g. with p-toluenesulfonic acid, in an azeotrope forming solvent like toluene at reflux temperature for 16 to 48 hours, preferred 24 hours, in an apparatus equipped with a Dean-Stark trap. The enamines are reduced following the procedures described in Procedure A. Hydrolysis of the ketal under acidic conditions, preferred is aqueous 6N HCl in methanol, at reflux temperature for 1 to 16 hours, preferred 2 to 4 hours, following textbook procedures provides piperidones (12). Following Procedure A1 for intermediate (8) in the synthesis

of building block B provides intermediate (13) in Procedure B. Reaction of (13) with triethyl orthoformate provides 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (14) which after reaction with a Grignard reagent R^3MgX yields final product Ic.

Compounds Ia are synthesized by acid promoted condensation of intermediate (13) with acetals or ketals. The reaction is usually conducted in toluene in which the starting materials are dissolved. To control the exothermic reaction the acid, usually p-toluenesulfonic acid, is added portionwise.

Procedure B1

Scheme 4



Scheme 4 describes the synthesis of compounds of formulas Id and Ib',

wherein $R^{2"}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R"$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and

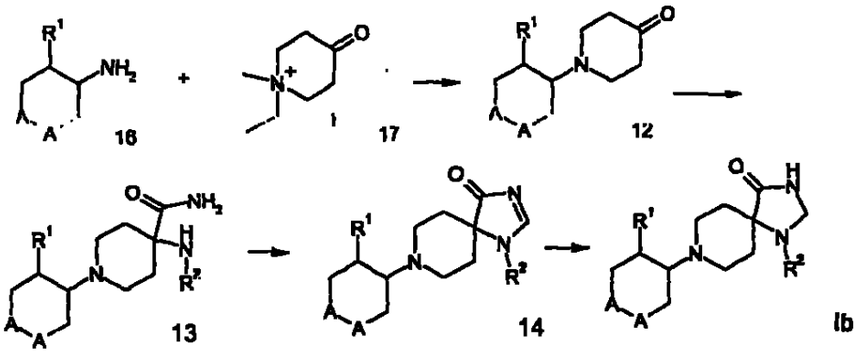
$R^{2"}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R"$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above.

The N(1)-unsubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones Id are prepared following the reaction sequence described for Procedure B utilizing an ammonia equivalent like

ammonium chloride. Reductive amination of Id following known procedures provides N-alkylated spiropiperidine Ib'. The reductive amination is done in presence of a borohydride, preferred $NaBH(OAc)_3$ or $NaBH_3CN$, or for less reactive aldehydes is run in two steps: firstly addition of the aldehyde to the amine in presence of titanium(IV) tetraisopropoxide followed by reduction of the intermediate product with a borohydride.

3. Preparation of compounds of formula I following Procedure C

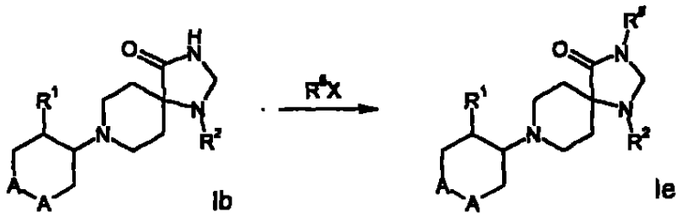
Scheme 5



2-Aryl-cyclohexylamine (16) or 2-aryl-cycloheptylamine or 3-amino-4-aryl-tetrahydro-pyran or 4-amino-3-aryl-tetrahydro-pyran is reacted with 1-ethyl-1-methypiperidinium-4-one iodide (17) following a literature procedure *(J.Org.Chem., 60, 4324, 1995)* to give racemic 1-(2-aryl-cyclohexyl)-piperidin-4-ones (12). These are then submitted to the reaction sequence already described in Procedure B to provide compounds of formula Ib.

4. Preparation of compounds of formula I following Procedure D

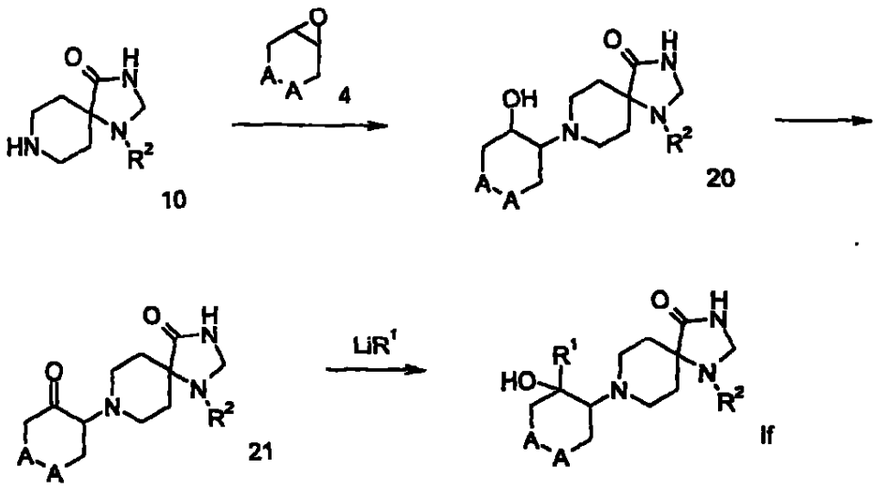
Scheme 6



N(1)-substituted 8-(2-aryl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Ib) are deprotonated with a strong base, i.e. sodium hydride or potassium bis(trimethylsilyl)amide, and then reacted with the corresponding alkyl halide R^5X. The reactions are conducted in a polar, aprotic solvent, preferred is DMF, at ambient temperature.

5. Preparation of compounds of formula I following Procedure E

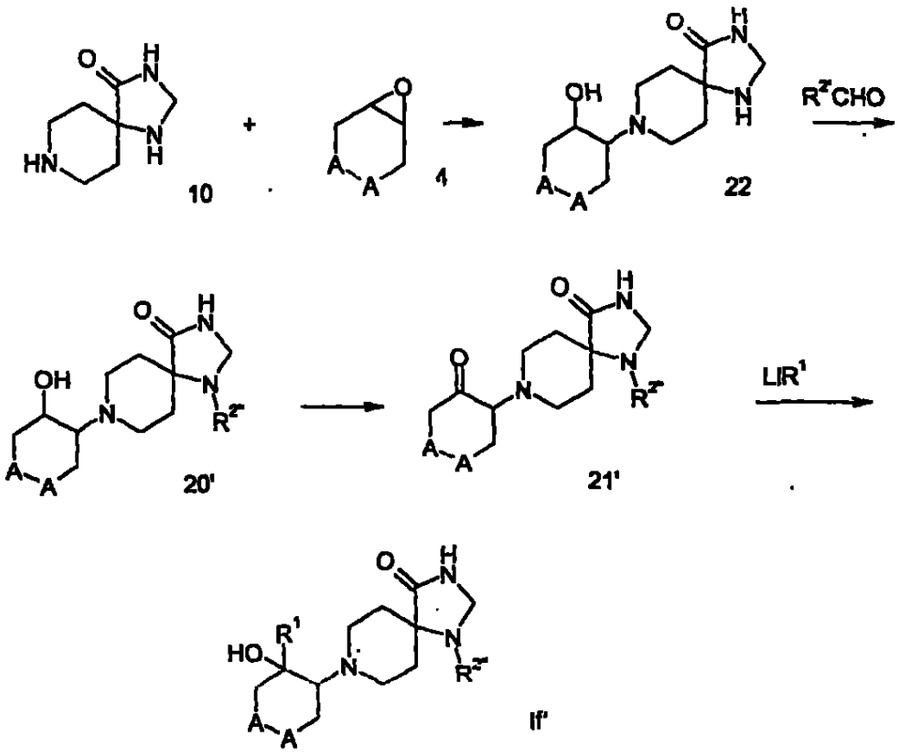
Scheme 7



Reaction of 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) with cyclohexene oxide (4) or 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (4) in a polar solvent, e.g. ethanol, at reflux temperature for 16 to 35 hours, preferred 24 hours, or under microwave irradiation at 150 °C for 30 minutes provides 8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-ones (20). The reaction with 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane gives a mixture of regioisomers. Oxidation of (20) with e.g. sulfur trioxide-pyridine complex provides aminoketone (21) which on reaction with a lithium-aryl reagent LiR^1 leads to the final product If.

6. Preparation of compounds of formula I following Procedure F

Scheme 8



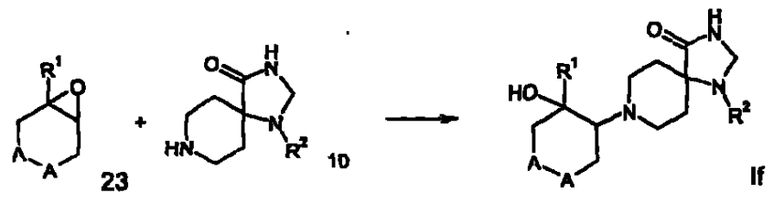
wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and $R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above.

Reaction of 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) with cyclohexene oxide (4) or 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (4) in a polar solvent, e.g. ethanol, at reflux temperature for 16 to 35 hours, preferred 16 to 24 hours, or under microwave irradiation at 150 °C for 30 minutes provides 8-(2-hydroxyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-ones (22).

The reaction with 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane gives a mixture of regioisomers. Reaction of (22) with an aldehyde R^2'CHO in presence of a reducing agent (reductive amination) provides N(1)-alkylated derivatives (20'). Oxidation of (20') with sulfur trioxide-pyridine complex gave aminoketone (21') which on reaction with a lithium-aryl reagent LiR^1 leads to the final product If.

7. Preparation of compounds of formula I following Procedure G

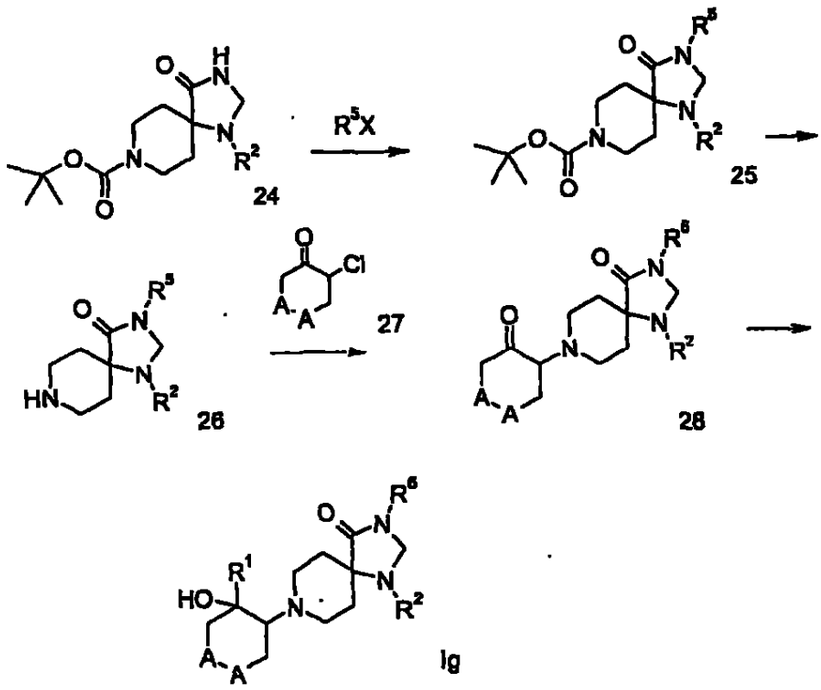
Scheme 9



Reaction of 1-aryl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (A-A = CH_2-CH_2) or its tetrahydropyran analogue (A-A = CH_2-O) (23) with 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) provides the final product (If) in one step.

8. Preparation of compounds of formula I following Procedure H

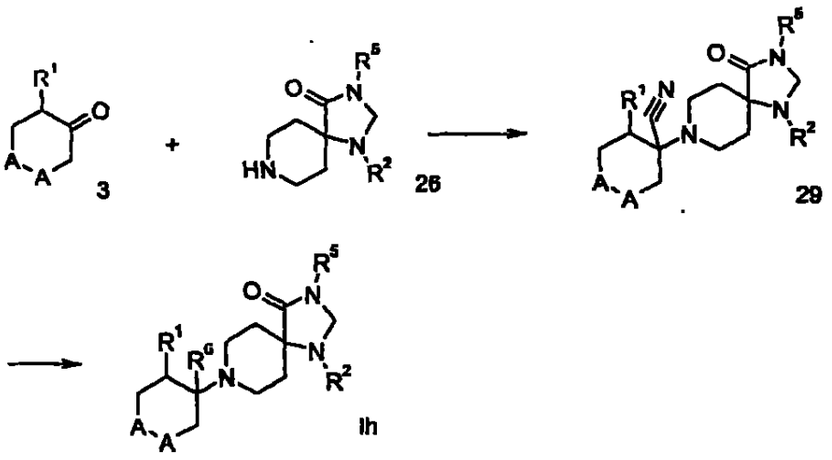
Scheme 10



Alkylation of (24) utilizing the procedure already described in Procedure D gives compound (25). Deprotection of (25) under acidic conditions provides 1,3 disubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (26) which on reaction with 2-chloro-cyclohexanone (27) or 3-chloro-tetrahydro-pyran-4-one (27) or 4-chloro-tetrahydro-pyran-3-one (27) provides ketone (28). Treatment of this ketone with a lithium-aryl reagent LiR^1 following the steps mentioned in Procedure E and Procedure F leads to the final product Ig.

9. Preparation of compounds of formula I following Procedure I

Scheme 11



Reaction of compounds of formula (3) with 1,3 disubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (26) in presence of trimethylsilyl cyanide in acetic acid at 80 °C for 16 to 20 hours provides 1-(4-oxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-aryl-cyclohexane-carbonitrile (29). Treatment of the latter with an alkyl-magnesium halide of formula R^6MgX for R^6 = lower alkyl in an ether as solvent, preferred is THF, at 0 °C to reflux temperature leads to the final product Ih.

The acid addition salts of the basic compounds of formula I may be converted to the corresponding free bases by treatment with at least a stoichiometric equivalent of a suitable base such as sodium or potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium bicarbonate, ammonia, and the like.

The compounds of formula I and their pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. Specifically, it has been found that the compounds of the present invention are good inhibitors of the glycine transporter 1 (GlyT-1).

The compounds were investigated in accordance with the test given hereinafter.

Solutions and materials

DMEM complete medium: Nutrient mixture F-12 (Gibco Life-technologies), fetal bovine serum (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicillin/Streptomycin1 % (Gibco life technologies), Hygromycin 0.6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamine 1 mM Gibco life technologies)

Uptake buffer (UB): 150 mM NaCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7.4, 1 mM $CaCl_2$, 2.5 mM KCl, 2.5 mM $MgSO_4$, 10 mM (+) D-glucose.
Flp-in™-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07)cells stably transfected with mGlyT-1b cDNA.

Glycine uptake inhibition assay (mGlyT-1b)

On day 1 mammalian cells, (Flp-in™-CHO), transfected with mGlyT-1b cDNA , were plated at the density of 40,000 cells/well in complete F-12 medium, without hygromycin in 96-well culture plates. On day 2, the medium was aspirated and the cells were washed twice with uptake buffer (UB). The cells were then incubated for 20 min at 22°C with either (i) no potential competitor, (ii) 10 mM non-radioactive glycine , (iii) a concentration of a potential inhibitor. A range of concentrations of the potential inhibitor was used to generate data for calculating the concentration of inhibitor resulting in 50 % of the effect (e.g. IC_{50}, the concentration of the competitor inhibiting glycine uptake of 50 %). A solution was then immediately added containing [^{3}H]-glycine 60 nM (11-16 Ci/mmol) and 25 µM non-radioactive glycine. The plates were incubated with gentle shaking and the reaction was stopped by aspiration of the mixture and washing (three times) with ice-cold UB. The cells were lysed with scintillation liquid, shaken 3 hours and the radioactivity in the cells was counted using a scintillation counter.

As shown in the table below, preferred compounds have an $IC_{50} < 0.10$ µM at GlyT-1.

Example No.	$IC_{50} < 0.10$ µM	Example No.	$IC_{50} < 0.10$ µM
1	0.026	60	0.049
3	0.004	61	0.065
8	0.085	68	0.073

190

10	0.023	75	0.041
11	0.04	76	0.05
13	0.067	77	0.062
17	0.074	78	0.086
19	0.027	87	0.024
22	0.029	88	0.06
24	0.067	89	0.015
51	0.096	90	0.043
53	0.034	91	0.039
54	0.052	92	0.099
56	0.065	94	0.05
57	0.024	99	0.058
58	0.025	100	0.09
59	0.032	101	0.056
21	0.066	74	0.044

The compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

The compounds of formula I can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic carriers for the production of pharmaceutical preparations. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acids or its salts and the like can be used,

for example, as such carriers for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatine capsules. Suitable carriers for soft gelatine capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Depending on the nature of the active substance no carriers are however usually required in the case of soft gelatine capsules. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, glycerol, vegetable oil and the like. Suitable carriers for suppositories are, for example, natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols and the like.

The pharmaceutical preparations can, moreover, contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

Medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically inert carrier are also an object of the present invention, as is a process for their production, which comprises bringing one or more compounds of formula I and/or pharmaceutically acceptable acid addition salts and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical administration form together with one or more therapeutically inert carriers.

The most preferred indications in accordance with the present invention are those, which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of schizophrenia, cognitive impairment and Alzheimer's disease.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, have to be adjusted to the individual requirements in each particular case. In the case of oral administration the dosage for adults can vary from about 0.01 mg to about 1000 mg per day of a compound of general formula I or of the corresponding amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof. The daily dosage may be administered as single dose or in divided doses and, in addition, the upper limit can also be exceeded when this is found to be indicated.

The following examples illustrate the present invention without limiting it. All temperatures are given in degree Celsius.

Procedure A

Example 1

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 10.0 g (57.4 mmol) rac-2-phenylcyclohexanone in 200 ml THF were added 13.27 g (57.4 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one and 16.3 g (17.0 ml, 57.4 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide. The mixture was stirred under Argon at ambient temperature for 20 h. Then at 40 – 50 ° C/15 mbar the volatiles were distilled off and the residue dissolved in 100 ml EtOH and 20 ml THF. To this stirred solution were added under Argon 2.41 g (38.5 mmol) $NaBH_3CN$ and the mixture stirred at ambient temperature for 20 h. To the reaction mixture were added 25 ml water and the resulting slurry stirred for 30 min. The slurry was filtered through a Dicalite pad which was carefully washed with EtOH. The combined filtrates were evaporated and the residue dissolved in EtOH and a small volume of $CHCl_3$ and a sat. HCl/EtOH solution added. After stirring at ambient temperature for 2 h, the precipitate was collected and the crystals washed with methanol. This solid, (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one hydrochloride, was distributed between 0.1N NaOH and ethyl acetate, the organic phase washed with water to neutral pH, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The resulting slightly yellow residue was re-crystallised from Et_2O: 5.97 g (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 205–208° C, MS (ISP): 390.4 MH^+.

Example 2

(1S,2S)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The two diasteromers of (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) were separated by preparative HPLC on a ChiralPak AD column with iPrOH/heptane 3:97: The first peak isolated was (1S,2S)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (>98 % purity; for elucidation of absolute stereochemistry *vide infra*) as colourless powder: NMR ($CDCl_3$): 2.86 m (1H, $CHN_{piperidine}$), 3.18 m (1H, CH-phenyl), 4.66 d and 4.68 d (2H, AB-system N-CH_2-N), 6.42 s (1H, N*H*), 6.79 – 6.86 m (3H, phenyl) and 7.17 t (1H, phenyl) and 7.25 – 7.30 m (4H, phenyl) and 7.51 d (2H, phenyl); MIR: 1706 cm^{-1} (C=O); MS (ISP): 390.4 MH^+.

Elucidation of absolute stereochemistry: To a solution of 24 mg (cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 2) in methanol were added 14 mg 1R-(-)-camphorsulfonic acid and the solution stirred for 10 min. at ambient temperature. The resulting salt slurry was evaporated and the residue crystallized from ethyl acetate. With the single crystal X-ray structural analysis of the 1R-(-)-camphorsulfonic acid salt the absolute configuration at the cyclohexane ring was established as 1S and 2S.

Example 3

(1R,2R)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The second peak isolated (cf. Example 2) was (1R,2R)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (>95 % purity) which showed identical NMR, MIR and MS as Example 2.

Example 4

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cycloheptyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A mixture of 300 mg (1.6 mmol) rac-2-phenylcycloheptanone, 387 mg (1.7 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one and 544 mg (1.9 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide was heated under microwave irradiation to 200 ° C for 20 min. The reaction mixture was poured onto 1N NaOH and dichloromethane. This slurry was filtered through a silica gel plug (5 g) which was washed carefully with dichloromethane. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was dissolved in 2 ml EtOH, 38 mg (3.7 mmol) $NaBH_4$ were added and the mixture was stirred at ambient temperature for 20 h. Then the reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution, extracted with dichloromethane, the organic phase dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product (124 mg) was purified by flash-chromatography over silica gel with a hexane/AcOEt gradient. Re-crystallisation of the pure fractions provided 17 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cycloheptyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 404.5 MH^+.

Example 5

(rac,cis)-2-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 200 mg (0.389 mmol) rac-8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml THF/MeOH 1:1 was treated with 1 ml water and 196 mg (4.67 mmol) $LiOH \cdot H_2O$. The mixture was warmed to 50 °C and stirred for 5 hours. The mixture is diluted with dichloromethane and 1N NaOH, the organic phase separated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was crude rac-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, which was processed in the following step.

A solution of 100 mg (0.366 mmol) crude rac-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 1 ml ethanol was treated with 81 mg (0.466 mmol) 2-phenyl-cyclohexanone and 133 mg (0.468 mmol) titanium tetraisopropoxide. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 3 h, then cooled to 40 °C and stirred for 14 h. After cooling to ambient temperature, 37 mg (0.589 mmol) sodium cyanoborohydride was added and the mixture warmed to 50 °C for 1 h, then stirred at ambient temperature for 2 h. Silica gel (1g) was added to the reaction mixture and the solvent evaporated to dryness. The resulting pale orange powder was charged on a chromatographic column and eluted with a gradient of 5-30 % methanol in dichloromethane. The collected fractions were evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane and washed twice with 1N NaOH. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 58 mg (rac,cis)-2-isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as an off-white solid: MS (ISP): 432.4 MH^+.

Example 6

(rac,cis)-2-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared analogously to Example 5, starting from 2-benzyl-8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. (rac,cis)-2-benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one is obtained as an off-white solid: MS (ISP): 480.5 MH^+.

Example 7

(rac,cis)-1,2-Diphenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared analogously to Example 5, starting from 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1,2-diphenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. (rac,cis)-1,2-diphenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one is obtained as an off-white solid: MS (ISP): 466.6 MH^+.

Procedure A1 modification of Procedure A

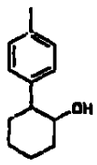
Example 8

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The 2-aryl-cyclohexanones needed for the synthesis of the compounds described in the following examples were prepared from cyclohexene oxide and either an aryl-magnesium

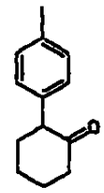
halide or an aryl-lithium reagent which provides a 2-aryl-cyclohexanol. The latter was oxidised with Dess-Martin reagent to the required 2-aryl-cyclohexanone.

rac-2-p-Tolyl-cyclohexanol



A solution of p-tolyl-magnesium bromide, prepared from 17.1 g (100 mmol) p-tolyl bromide and 2.43 g (100 mmol) magnesium, in 100 ml abs. tetrahydrofuran was cooled to –20 °C and 1 g CuBr-dimethylsulfid complex was added and the mixture stirred at -20 °C for 10 min. To this a solution of 10 ml (9.80 g, 100 mmol) cyclohexene oxide in 10 ml abs. tetrahydrofuran was added drop-wise and the reaction warmed to 0 °C at which an exothermic reaction starts. With cooling the temperature was maintained below 25 °C. The reaction mixture was stirred at 0 to 5 °C for additional 2h, then quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with tert.-butyl methyl ether. The organic extract was washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue, 18.25 g slightly yellow crystals was re-crystallizes from n-hexane: 9.91 g rac-2-p-tolyl-cyclohexanol as colourless crystals: m.p. 72.5-73°C, MS (EI): 190.1 M^+.

rac-2-p-Tolyl-cyclohexanone



To a solution of 3.00 g (15.8 mmol) rac-2-p-tolyl-cyclohexanol in 60 ml dichloromethane were added drop-wise 51.84 g (18.3 mmol) of a 15 % solution of Dess-Martin periodinane [1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one] in dichloromethane, and then drop-wise a solution of 300 µl water in 300 ml dichloromethane within 30 min. The resulting solution was stirred for further 30 min. at ambient temperature. Then the reaction mixture was diluted with 350 ml tert.-butyl methyl ether and evaporated to a quarter of the initial volume. The residue was diluted with 800 ml tert.-butyl methyl ether, washed with a total of 600 ml of a 1:1 mixture of saturated $NaHCO_3$ solution and a 10 % $Na_2S_2O_3$ solution and with brine. The combined aqueous extracts were re-extracted with tert.-butyl methyl ether. The combined organic

extracts were washed with brine, died over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash-chromatography on silica gel with dichloromethane as eluent: 2.39 g rac-2-p-tolyl-cyclohexanone as colourless powder: MS (ISP): 189.3 MH^+.

(rac,cis) 1-Phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

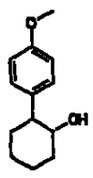
To a solution of 350 mg (18.6 mmol) rac-2-p-tolyl-cyclohexanone and 452 mg (19.5 mmol) 1-phenyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one in 10 ml EtOH were added dropwise 634 mg (0.66 ml, 22.3 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide and the mixture heated to reflux for 7h. Then the reaction mixture was cooled to ambient temperature, 165 mg $NaBH_4$ added portion wise and stirred for 16 h at ambient temperature. The slurry was filtered over a Dicalite pad, which was carefully washed with EtOH, the filtrate evaporated and the residue taken up in dichloromethane and 1N NaOH and stirred for 20 min. The organic phase was separated, washed with brine, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The resulting crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol/conc. ammonia 140:10:1 as eluent. Re-crystallisation of the pure fractions from ethyl acetate provided 110 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 174-176 °C, MS (ISP): 404.5 MH^+.

In analogy to Example 8 the following spiropiperidines of Example 9 - 39 were prepared from the given starting material that was commercially available, described in the literature or prepared in analogy to the procedure provided for the synthesis of rac-2-p-tolyl-cyclohexanone.

Example 9

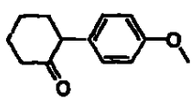
(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystalls: MS (EI): 206.1 M^+.

rac-2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: MS (EI): 204.1 M^+.

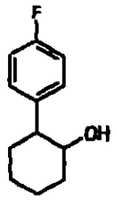
(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexanone: yellow oil, MS (ISP): 420.3 MH^+.

Example 10

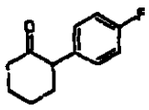
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystalls: MS (EI): 194.2 M^+.

rac-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: MS (EI): 192.2 M^+.

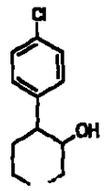
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 198-200 °C, MS (ISP): 408.4 MH^+.

Example 11

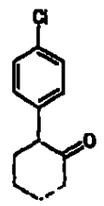
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 84-86°C, MS (EI): 210.2 M^+.

rac-2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless solid: m.p. 78-79°C, MS (EI): 208.0 M^+.

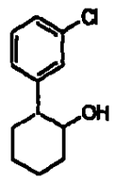
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 204-206° C, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 12

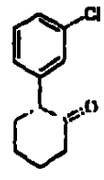
(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 47-49°C, MS (EI): 210.1 M^+.

rac-2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless oil: MS (EI): 208.0 M^+.

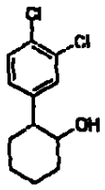
(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(3-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 210-212° C, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 13

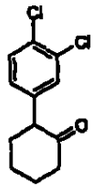
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 81-82.5°C, MS (EI): 244.0 M^+.

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 47-49°C, MS (EI): 242.0 M^+.

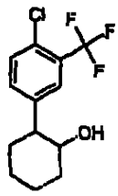
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 198-200° C, MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 14

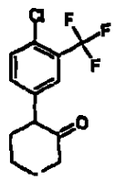
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 73-74°C, MS (EI): 278.0 M^+.

rac-2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Light yellow oil: MS (EI): 276.0 M^+.

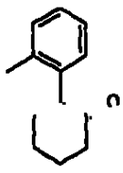
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 492.2 MH^+.

Example 15

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-o-tolyl-cyclohexanone



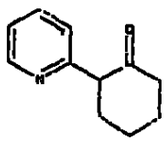
(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-o-tolyl-cyclohexanone: slightly yellow crystals, MS (ISP): 404.4 MH^+.

Example 16

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

2-Pyridin-2-yl-cyclohexanone



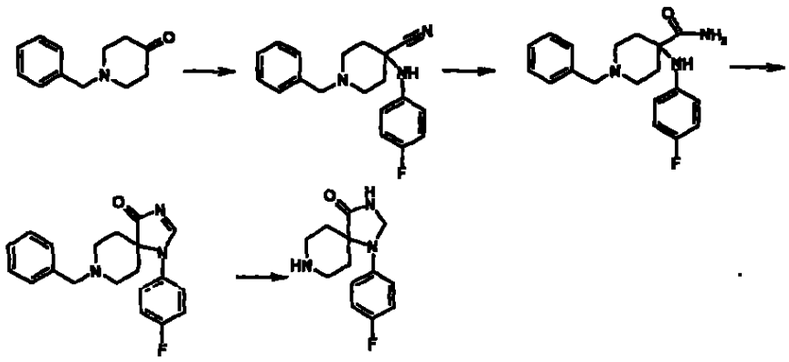
(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 2-pyridin-2-yl-cyclohexanone: off-white solid, MS(ISP): 391.2 MH^+.

Example 17

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



a) 1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile

A mixture of 120 g (634 mmol) 1-benzyl-4-piperidone, 77.5 g (697 mmol) 4-fluoroaniline and 62.9 g (634 mmol) trimethylsilyl cyanide in 400 ml acetic acid was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was poured onto 500 g ice, pH is adjusted to 9 by addition of 5N NaOH and the aqueous mixture extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crystalline residue was re-crystallised from Et_2O: 152 g 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile as colourless crystals: MS (ISP): 310.1 MH^+.

b) 1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide

To 500 ml 90 % sulfuric acid were slowly added at 0 °C 152 g (493 mmol) 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile. The mixture was stirred at ambient temperature for 16 h, then cooled to 0 °C, diluted with 200 ml water, pH was adjusted to 9 by addition of 5N NaOH and the aqueous mixture extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and

evaporated: 155 g 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light brown crystals: MS (ISP): 328.3 MH^+.

c) 8-Benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one

A solution of 155 g (473 mmol) 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide in 200 ml triethyl orthoformate and 100 ml acetic acid was irradiated by microwaves in a sealed reactor to 150 °C for 10 min. and then to 200 °C for further 10 min. The reaction mixture was diluted with water, made alkaline with conc. ammonia, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was crystallised from Et_2O: 85 g 8-benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one: light brown crystals.

d) 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 81 g 8-benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 960 ml methanol and 24 ml acetic acid were added 21.2 g 10 % Pd on charcoal and stirred for 16 h under a hydrogen atmosphere at ambient temperature. The reaction mixture was filtered, concentrated, diluted with 100 ml water, made alkaline with sat $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue, 23 g crude product, was crystallised from AcOEt: 6.6 g 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 250.2 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 442.4 MH^+.

Example 18

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

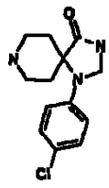
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(Example 17d) and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 406.3 $[M-H]^+$.

Example 19

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 1-(4-Chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a mixture of 1.5 g (2.97 mmol) 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 4.5 ml THF, 4.5 ml water and 4.5 ml methanol were added 0.85 g (35.6 mmol) powdered LiOH. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 48 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was stirred in water. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to provide the title compound (0.55 g) as a colourless solid; MS (ISP): 266.1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 20

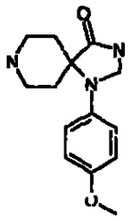
(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (EP921125) and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 404.5 MH^+.

Example 21

(rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 1-(4-Methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



This compound was prepared from 1-benzyl-4-piperidone and 4-methoxy-phenyl amine in analogy of the procedure described for the synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. 1-(4-Methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid: MS (ISP): 262.1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 22

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-p-tolyl-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 422.5 MH^+.

Example 23

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 438.5 MH^+, 455.6 $(M+NH_4)^+$.

Example 24

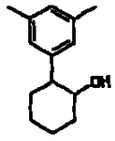
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 426.3 MH^+.

Example 25

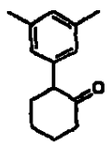
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 51-51.5°C, MS (EI): 204.2 M^+.

rac-2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexanone



Off-white crystals: m.p. 55-56.5°C, GC/LC-MS (EI): 202 M^+.

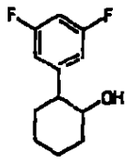
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 26

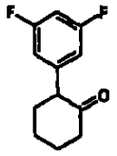
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 80-82 °C, MS (EI): 212.1 M^+.

rac-2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 61.5-62.5 °C, MS (EI): 210.1 M^+.

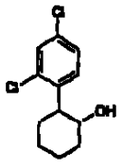
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 444.9 MH^+.

Example 27

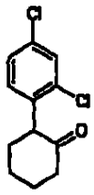
(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 72-72.5°C, MS (EI): 244.1 M^+.

rac-2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: m.p. 94.7-95.5°C, MS (EI): 242.1 M^+.

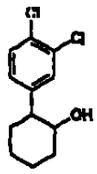
(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(2,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 28

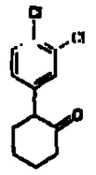
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 81-82.5°C, MS (EI): 244.0 M^+.

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 47-49°C, MS (EI): 242.0 M^+.

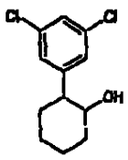
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 29

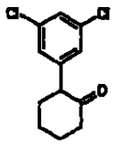
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 90-90.3 °C, MS (EI): 244.1 M^+.

rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 76-77 °C, MS (EI): 242.1 M^+.

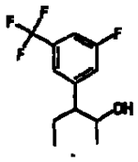
rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 30

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

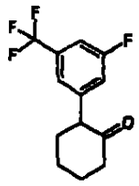
rac-2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



A stirred solution of 8.00 g (32.9 mmol) 3-fluoro-5-trifluoromethyl-bromo-benzene in 40 ml Et_2O under nitrogen was cooled to -78 °C and drop-wise 20.56 ml (32.9 mmol) of a 1.6 M butyl lithium solution in hexane were added. The reaction was strongly exothermic and the temperature was kept below -70 °C. Then after 30 min. at -78 °C 2.66 ml (2.58 g, 26.3 mmol) cyclohexene oxide were added followed by 3.75 ml (4.2 g, 29.6 mmol) boron trifluoride diethyl etherate. The latter has to be added drop-wise to keep the temperature below -70 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then quenched with 40 ml saturated aqueous $KHSO_4$ solution, warmed up to ambient temperature and extracted with tert.-butyl methyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product,

7.53 g light yellow crystals, was purified by re-crystallisation from n-heptane: 4.90 g rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol as colourless crystalls: m.p. 76.5-77.4 °C, MS (EI): 262.1 M^+.

rac-2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Oxidation with Dess-Martin periodinane as described for rac-2-p-tolyl-cyclohexanone provided rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone as light yellow crystals: m.p. 56.5-58.5 °C, MS (EI): 260.1 M^+.

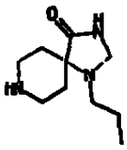
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 495.0 MH^+.

Example 31

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

1-Propyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one



This compound was prepared from 1-benzyl-4-piperidone and propylamine in analogy of the procedure described for the synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. 1-Propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless powder: MS (ISP): 198.1 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 390.3 MH^+.

Example 32

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 390.3 MH^+.

Example 33

(rac,cis)-1-Propyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Propyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-p-tolyl-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 34

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 374.4 MH^+.

Example 35

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 384.5 MH^+.

Example 36

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 393.0 MH^+.

Example 37

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 424.5 MH^+.

Example 38

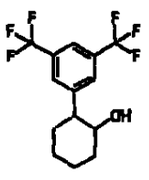
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 424.3 MH^+.

Example 39

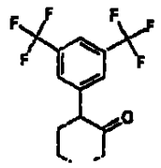
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



Light yellow viscous oil: MS (El): 312.1 M^+.

rac-2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 48-50°C, MS (EI): 310.1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

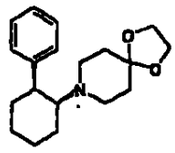
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISN): 490.4 $(M-H)^-$; MS (ISP): 493.1 MH^+.

Procedure B

Example 40

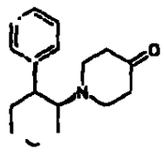
Preparation of (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane



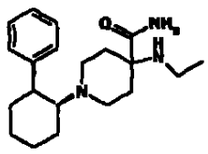
To a solution of 46.0 g 2-phenyl-cyclohexanone (264 mmol) and 31.5 g (220 mmol) 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane in 380 ml toluene were added 4.18 g (22 mmol) pTsOH·H_2O and the mixture heated to reflux in an apparatus equipped with a Dean-Stark trap for 24 h. Then the reaction mixture was evaporated and the resulting crude enamine dissolved in 900 ml 1,2-dichloroethane and 8 ml acetic acid. To this solution were added in portion 69.0 g (308 mmol) sodium triacetoxyborohydride. After a total reaction time of 2.5 h the reaction mixture was treated with 250 ml 2N NaOH and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Purification of the crude product over a silica gel plug (10:1) with n-heptane/AcOEt 10:1 then n-heptane/AcOEt 9:1 and finally AcOEt as eluent provided 44.85 g (68 %) (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane as a yellow oil. MS (ISP): 302.4 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(2-Phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one



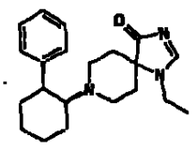
A solution of 44.85 g (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane in 100 ml methanol and 445 ml 6N HCl was heated to reflux for 16 h. Then the reaction mixture was made basic with solid Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel with n-heptane as eluent: 28.85 g (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one as sticky yellow oil: MS (ISP): 258.3 MH^+.

c) (rac,cis)-4-Ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 300 mg (1.17 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 2 ml EtOH and 106 mg (1.29 mmol) ethylamine hydrochloride dissolved in 0.126 ml (1.58 mmol) 70 % aqueous triethylamine solution were added portion-wise 84 mg (1.29 mmol) KCN and the suspension stirred at ambient temperature for 2.75 days. The reaction mixture was diluted with 25 % aqueous ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 0.38 g (rac,cis)-4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, a yellow oil, were dissolved in 2.6 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 16 h. Then the mixture was poured onto iced 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with 2:1 AcOEt/MeOH: 0.16 (rac,cis)-4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light yellow oil: MS (ISP): 330.4 MH^+.

d) (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one



A solution of 0.16 g (4.9 mmol) 4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, 5.5 ml (15 mmol) triethyl orthoformate and 0.5 ml acetic acid in 8.5 ml toluene were heated to reflux for 20 h. At ambient temperature the mixture was diluted with 20 ml water, made alkaline with 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC over a reverse phase column with a H_2O/MeCN gradient: 90 mg (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as light yellow oil, which was crystallised from Et_2O: (ISP): 340.4 MH^+.

This cyclization step d) could also be performed under microwave irradiation as described for examples 58 - 63.

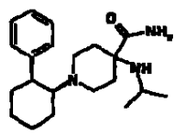
c) (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 90 mg (0.265 mmol) (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 10 ml methanol were added portion-wise 16 mg (0.398 mmol) $NaBH_4$ and the mixture stirred at ambient temperature for 1 h and at 60 °C for another hour. The mixture was evaporated and the residue taken up in 20 ml dichloromethane and 20 ml 12 % ammonia. The slurry was stirred at ambient temperature for 2 h, the organic phase separated and the aqueous phase extracted carefully with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 81.3 mg (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: (ISP): 342.4 MH^+.

Example 41

(rac,cis)-1-Isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-4-Isopropylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 230 mg (0.89 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 2 ml EtOH were added 94 mg (0.98 mmol) isopropyl amine hydrochloride and the mixture stirred at ambient temperature until a solution was obtained (5 min.). Then 1 ml water and 64 mg (0.98 mmol) KCN were added and the suspension stirred at ambient temperature for 24 h. The reaction mixture was poured onto iced water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4,

filtered and evaporated. The resulting 245 mg (rac,cis)-4-isoproylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, a yellow oil, were dissolved in 1.5 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 20 h. Then the mixture was poured onto iced 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with 3:1 AcOEt/MeOH as eluent: 142 mg (rac,cis)-4-isopropylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light yellow oil: MS (ISP): 344.6 MH^+.

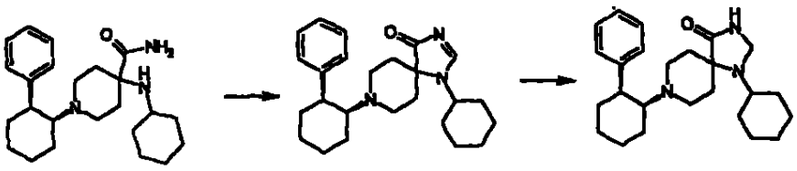
(rac,cis)-1-Isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The last two steps (ring closure and reduction of imine) of the synthesis were carried out in analogy to Example 40d) and 40e) and provided (rac,cis) 1-isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 132-134 °C, MS (ISP): 356.4 MH^+.

In analogy to Example 41 the following spiropiperidines of Example 42 - 46 were prepared from the given starting material that is either commercially available or described in the literature:

Example 42

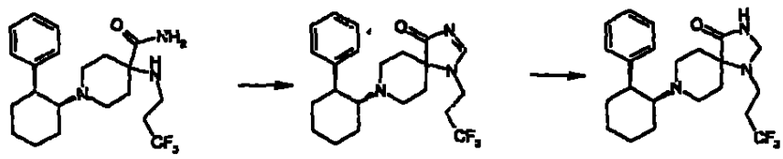
(rac,cis)-1-Cyclohexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



(rac,cis)-1-Cyclohexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylamine hydrochloride: colourless solid, m.p. 183-185° C, MS (ISP): 396.5 MH^+.

Example 43

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 2,2,2-trifluoropropyl-amine hydrochloride: colourless solid, m.p. 154-156 ° C, MS (ISP): 410.3 MH^+.

Example 44

(rac,cis)-1-(2-Methoxy-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(2-Methoxy-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 2-methoxyethylamine hydrochloride: colourless gum, MS (ISP): 372.4 MH^+.

Example 45

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)-piperidine hydrochloride: colourless gum, MS (ISP): 425.5 MH^+, 442.5 $(M+NH_4)^+$.

Example 46

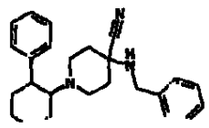
(rac,cis)-1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)-morpholine hydrochloride: colourless crystals, MS (ISP): 427.6 MH^+.

Example 47

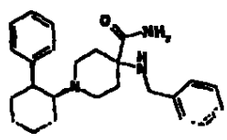
(rac,cis)-1-Benzyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)-4-Benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile



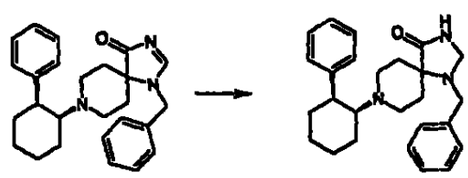
To a stirred solution of 232 mg (0.90 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 4 ml acetic acid were added at ambient temperature 0.270 mg (276 ml, 2.52 mmol) benzylamine. The mixture was cooled to 0 °C, then a solution of 168 mg (2.58 mmol) KCN in 0.7 ml water was added and the solution stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of conc. ammonia and extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash-chromatography on silica gel with n-hexane/AcOEt 5:1 as eluent: 270 mg (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile as a yellow oil, MS (ISP): 374.5 MH^+.

b) (rac,cis)-4-Benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



A solution of 255 mg (6083 mmol) (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile in 1.7 ml 90 % H_2SO_4 was stirred at ambient temperature for 20 h. Then the mixture was poured onto iced 12 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 2:1 as eluent: 176 mg (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as off-white amorphous solid: MS (ISP): 392.4 MH^+.

c) (rac,cis)-1-Benzyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The last two steps (ring closure and reduction of imine) of the synthesis were carried out in analogy to Example 40d) and 40e) and provided (rac,cis)-1-benzyl-8-(2-phenyl-

cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 185 °C, MS (ISP): 404.6 MH^+.

In analogy to Example 47 the following spiropiperidines of Example 48 - 57 were prepared from the given starting material that was either commercially available or described in the literature:

Example 48

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and propylamine: colourless solid, MS (ISP): 356.3 MH^+.

Example 49

(rac,cis)-1-Cyclopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclopropylamine: colourless oil, MS (ISP): 354.3 MH^+.

Example 50

(rac,cis)-1-Butyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Butyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and butylamine: colourless solid, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 51

(rac,cis)-1-Isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and isobutylamine: colourless gum, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 52

(rac,cis)-1-Cyclobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclobutylamine: colourless gum, MS (ISP): 368.2 MH^+.

Example 53

(rac,cis)-1-Pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and pentylamine: colourless gum, MS (ISP): 384.3 MH^+.

Example 54

(rac,cis)-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and isopentylamine: colourless gum, MS (ISP): 384.3 MH^+.

Example 55

(rac,cis)-1-Cyclopentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclopentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclopentylamine: colourless foam, MS (ISP): 382.3 MH^+.

Example 56

(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexanemethylamine: colourless solid, MS (ISP): 410.4 MH^+.

Example 57

(rac,cis)-1-Phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and phenethylamine: colourless solid, MS (ISP): 418.4 MH^+.

Example 58

(rac,cis)-1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

In the penultimate step of the synthesis of this example microwave irradiation was utilized as heating source:

A solution of (rac,cis)-4-cyclohexyl-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, prepared analogously to Example 40c) from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylethylamine, in a mixture of triethyl orthoformate / acetic acid 95:5 was irradiated by microwaves in a sealed tube to 120 °C for 20 minutes. The reaction mixture was then made alkaline with conc. ammonia, extracted with dichloromethane, the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude (rac,cis)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one was directly used for the last step, the reduction with $NaBH_4$ as described for Example 40e).

(rac,cis)-1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylethylamine hydrochloride: colourless solid, MS (ISP): 424.5 MH^+.

In analogy to Example 58 the following spiropiperidines of Example 59 – 64 were prepared from the given starting material that is either commercially available or described in the literature.

Example 59

(rac,cis)-1-(3,4-Dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(3,4-Dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 3,4-dichloroaniline: colourless powder, MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 60

(rac,cis)-1-Hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-hexylamine hydrochloride: colourless powder, MS (ISP): 398.5 MH^+.

Example 61

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 4-aminobenzo-trifluoride: colourless powder, MS (ISP): 458.5 MH^+.

Example 62

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 3,3,3-trifluoroethylamine hydrochloride: colourless oil, MS (ISP): 396.3 MH^+.

Example 63

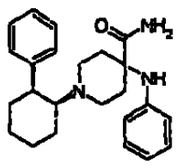
(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)thiomorpholine hydrochloride: colourless solid, MS (ISP): 443.4 MH^+.

Example 64

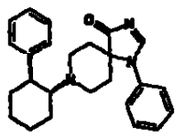
(rac,cis)-2-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)-4-Phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 2.00 g (7.78 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one (Example 40b) in 30 ml acetic acid were added 2.03 g (21.8 mmol) aniline and at 0 °C slowly a solution of 1.42 g (21.8 mmol) potassium cyanide in 5 ml water. The mixture was stirred at ambient temperature for 60 h. The reaction mixture was poured onto 75 ml water and extracted with dichloromethane. The pooled extracts were washed with aqueous half saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 2.90 g (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile as yellow oil. The latter was dissolved in 20 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was poured onto 50 ml iced water, the solution made alkaline with conc. NaOH and extracted with dichloromethane. The pooled extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography over silica gel with an AcOEt/MeOH gradient: 0.862 g (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as a colourless solid: MS (ISP): 378.3 MH^+.

b) (rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one



A solution of 85 mg (2.25 mmol) of (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, 1.2 ml triethyl orthoformate and 0.24 ml AcOH in 4 ml toluene were heated to reflux for 24 h. The reaction mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of conc. ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt as eluent: 119 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as light yellow oil, which on crystallisation from pentane provided an off-white powder: MS (ISP): 388.3 MH^+.

c) (rac,cis)-3-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 100 mg (0.258 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 10 ml THF was cooled to -78 °C and 0.300 ml of a 3M methyl magnesium chloride solution in THF was added drop-wise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min. and then allowed to warm to 0 °C. The reaction was quenched by addition of NH_4OH (25 %) at 0 °C and the mixture then extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash-chromatography with an AcOEt/MeOH gradient as eluent: 67 mg 2-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one were obtained as a colourless foamy solid: MS (ISP): 404.6 MH^+.

Example 65

(rac,cis)-2-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 100 mg (0.258 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (Example 64a)) in 10 ml THF was cooled to -78 °C and 0.800 ml of a 1M solution of ethyl magnesium bromide was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to 0 °C. The reaction was quenched by addition of NH_4OH (25 %) at 0 °C and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by-flash chromatography with an AcOEt/MeOH gradient as eluent: 52 mg (rac,cis)-2-ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one were obtained as an off-white foamy solid: MS (ISP): 418.6 MH^+.

Example 66

(rac,cis)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A suspension of 90 mg (0.238 mmol) (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide (Example 64a) in 1 ml toluene were treated with 1.7 g (23.6 mmol) 2-methoxypropene. 220 mg (1.16 mmol) pTsOH·H_2O were added in portions of about 50 mg at ambient temperature. An exothermic reaction took place. After completion of the last addition, the reaction mixture was treated with 1N NaOH and extracted several times with dichloromethane. The combined organic phases were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated to a yellow oil, which was purified by flash-chromatography with a dichloromethane/methanol gradient as eluent. The collected fractions were re-columned with toluene/diisopropylamine 9:1, yielding 28 mg

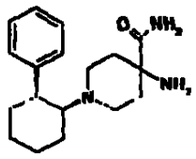
(rac,cis)-2,2-dimethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a colourless foamy solid: MS (ISP): 418.4 MH^+.

Procedure B1

Example 67

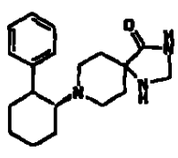
Preparation of (rac,cis)-1-Cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)4-Amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 1.29 g (5.0 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 11 ml EtOH was added 0.295 g (5.5 mmol) ammonium chloride, the reaction mixture stirred for 5 min. and then 0.359 g KCN (5.5 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 20 h. Then the reaction mixture was diluted with 10 ml water, extracted with dichloromethane, the combined organic phases washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue, 1.45 g (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, was dissolved in 15 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 2 h. Then the mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of 45 ml conc. ammonia and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol gradient. The purified product crystallized at ambient temperature and was triturated in Et_2O, filtered and dried: 1.04 g (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as off-white crystals: MS (ISP): 302.3 MH^+.

b) (rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A suspension of 220 mg (0.73 mmol) of (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide in 1.2 ml triethyl orthoformate and 0.05 ml AcOH was heated by microwave irradiation to 120 ° C for 10 min. The reaction mixture was

poured onto water and extracted with dichloromethane, the organic phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue ((rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as a light brown oil) was dissolved in 5 ml methanol. To this solution were added portion wise 206 mg (5.44 mmol) $NaBH_4$ and stirred at ambient temperature for 1.5 h. Then the solvent was evaporated, the residue distributed between dichloromethane and diluted ammonia (1:1 H_2O/conc. ammonia), the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with an AcOEt/MeOH gradient: 170 mg (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 126-128 ° C (from pentane/Et_2O 5:1), MS (ISP): 314.1 MH^+.

c) (rac,cis)-1-Cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

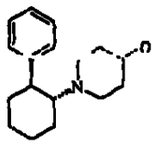
To a solution of 37 mg (0.12 mmol) (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml EtOH were added 0.013 ml (12.4 mg, 0.18 mmol) cyclopropane-carboxaldehyde and 0.059 ml (57 mg, 0.23 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide. The stirred mixture was heated to 60 °C for 5 h. Then the reaction mixture was cooled to 40 °C, 15 mg (0.24 mmol) $NaCNBH_3$ added and the mixture kept at this temperature for an additional hour. After keeping the reaction mixture over night at ambient temperature, it was evaporated, the residue took up in 10 ml dichloromethane and 5 ml 1N NaOH and stirred at ambient temperature for 10 min. The slurry was filtered through a Dicalite pad, extracted with dichloromethane, the organic phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting yellow oil (47 mg) were purified by flash-chromatography over silica gel with AcOEt/ MeOH 9 :1 as eluent: 19.1 mg starting material were recovered and 4.7 mg (rac,cis)-1-cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless oil: MS (ISP): 368.4 MH^+.

Procedure C

Example 68

Preparation of (rac,trans)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,trans) 1-(2-Phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one



To a solution of 500 mg (2.85 mmol) (rac,trans)-2-phenyl-cyclohexylamine and 40 mg (0.29 mmol) potassium carbonate in 5 ml EtOH was added drop-wise a solution of 1.15 g (4.27 mmol) 1-ethyl-1-methyl-4-oxo-piperidinium iodide in 2 ml water and the mixture heated to reflux for 45 min. Then water was added, cooled to ambient temperature and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with hexane/AcOEt 5:1: 540 mg (rac,trans)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one as yellow oil: MS (ISP): 258.3 MH^+.

(rac,trans)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

Starting with (rac,trans)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and aniline following in analogy the reaction sequence given for (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one provided via the intermediates (rac, trans)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile (MS (ISP): 360.4 MH^+), and (rac, trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (MS (ISP): 388.4 MH^+), (rac,trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 254-256 °C, MS (ISP): 390.4 MH^+.

Procedure D

Example 69

(rac,cis)-3-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 100 mg (0.26 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) in 5 ml DMF were added 10 mg (0.42 mmol) sodium hydride and the mixture stirred under Argon at ambient temperature for 30 minutes. Then 60 mg (0.43 mmol) methyl iodide were added to the yellowish solution and stirred for further 2h at ambient temperature. The resulting reaction mixture was evaporated, dissolved in water and extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude product (160 mg yellow oil) was purified by flash-chromatography on silica gel with a gradient of dichloromethane/methanol 95:5 to 90:10 as eluent: 27.1 mg (rac,cis)-3-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 404.6 MH^+.

In analogy to Example 69 the following spiropiperidines of Example 70 – 72 were prepared from (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) and the corresponding alkyl halide.

Example 70

(rac,cis)-3-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-3-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with ethyl iodide: colourless solid: MS (ISP): 418.4 MH^+.

Example 71

(rac,cis)-3-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-3-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with isopropyl iodide: colourless solid: MS (ISP): 432.6 MH^+.

Example 72

(rac,cis)-3-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

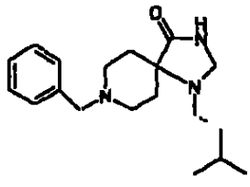
(rac,cis)-3-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with benzyl bromide: off-white solid: MS (ISP): 480.5 MH^+.

Procedure E

Example 73

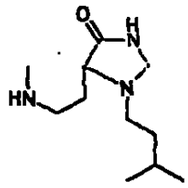
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 8-Benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one



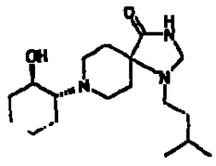
To a solution of 100 mg (0.408 mmol) 8-benzyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (m.p. 164-166 °C) and 0.062 ml (49.2 mg, 0.571 mmol) isovaleraldehyde in 3 ml 1,2-dichloroethane were added 130 mg (0.611 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 16 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 128 mg 8-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 139-140 °C, MS (ISP): 316.4 MH^+.

b) 1-(3-Methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



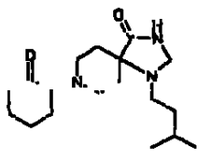
A solution of 130 mg (0.412 mmol) 8-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml methanol was debenzylated with hydrogen in presence of 30 mg 10 % Pd/C at ambient temperature over night. Then the reaction mixture was filtered through a silica gel pad and the filtrate evaporated: 70 mg 1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 103-105 °C, MS (ISP): 226.3 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 225 mg (1.0 mmol) 1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml EtOH were added 0.11 ml (162 mg, 1.65 mmol) cyclohexene oxide and the reaction mixture heated to reflux temperature for 16 h, then further 0.5 ml (0.5 mmol) cyclohexene oxide were added and the mixture refluxed for additional 6h. Then the reaction mixture was evaporated and the resulting 404 mg colourless oil purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/ MeOH 9:1 as eluent. Triturating the pure fractions in pentane/Et_2O 1:1 provided 79 mg (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 140-142 °C, MS (ISP): 324.3 MH^+.

d) rac-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a cooled solution of 165 mg (0.51 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 3 ml dichloromethane, 1.7 ml DMSO and 0.355 ml (258 mg, 2.55 mmol) triethylamine was added at 0 °C drop-wise a solution of 250 mg (1.57 mmol) sulfur trioxide-pyridine complex in 1.5 ml DMSO. The mixture was stirred at ambient temperature for 1h. Then the reaction mixture was poured onto 15 ml water and extracted extensively with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 186 mg brown oil were purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 9:1 as eluent: 123 mg rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as yellowish crystals. Re-crystallisation of a sample from Et_2O provided a colourless compound: m.p. 144-146 °C, MS (ISP): 322.3 MH^+.

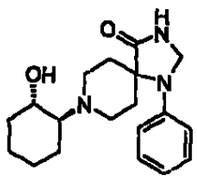
e) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a cooled solution of 108 mg (0.336 mmol) rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 3 ml abs. THF was added at -70 °C dropwise 0.43 ml of a 1.7 M phenyllithium solution in THF and, after 1 h at -70 °C, further 0.2 ml (total of 90 mg, 1.07 mmol) 1.7 M phenyl-lithium solution in THF were added. After 1 h at -70 °C the reaction was quenched by addition of 5 ml 20 % aqueous NH_4Cl-solution. The mixture was extracted with dichloromethane, the combined organic extracts washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 157 mg brown oil was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 9:1 as eluent: 60 mg (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as amorphous powder which could be crystallised from Et_2O: m.p. 192-194°C, MS (ISP): 400.4 MH^+.

Example 74

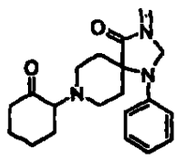
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a)(rac, trans) 8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac, trans) 8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 330.3 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac, trans) 8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow solid, MS (ISP): 328.4 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyllithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 406.5 MH^+.

Example 75

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-

1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 76

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and o-tolyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 77

(rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 4-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 78

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 440.4 MH^+.

Example 79

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as pale yellow solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 80

(rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 2-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 81

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and m-chlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 440.4 MH^+.

Example 82

(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and m-methoxyphenyl-lithium in analogy of the procedure

described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)- 8-[2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 83

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-p-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-tolyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-p-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 84

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3,4-dichlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 474.3 M^+.

Example 85

(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-methoxyphenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 86

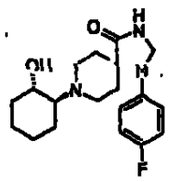
(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-trifluoromethylphenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 87

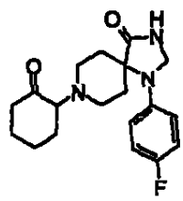
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 348.4 MH^+.

b) rac-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-

one (Example 73d). rac-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 346.3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid, MS (ISP): 442.4 MH^+.

Example 88

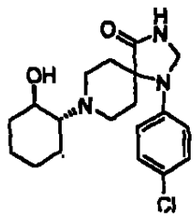
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 458.5 MH^+.

Example 89

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

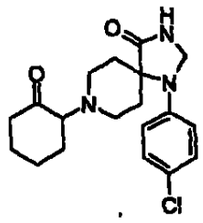
a) (rac,trans)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the

synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 364.2 MH^+.

b) rac-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 362.2 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 90

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

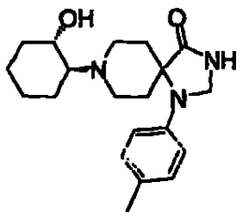
The title compound was prepared from rac-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-

Chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 474.3 M^+.

Example 91

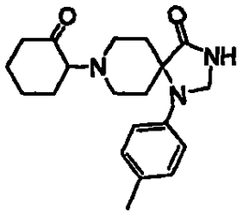
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 344.4 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow foam; MS (ISP): 342.3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

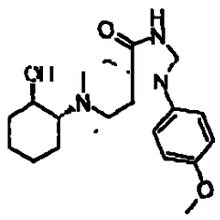
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-

butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 438.4 MH^+.

Example 92

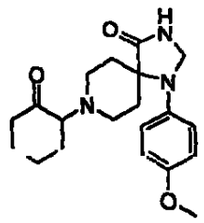
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 360.3 MH^+.

b) rac-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 358.2 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

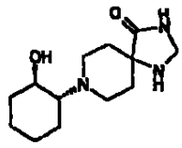
The title compound was prepared from rac-1-(4-methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)- 8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 470.3 MH^+.

Procedure F

Example 93

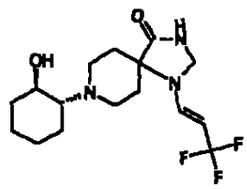
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 400 mg (2.58 mmol) 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 5 ml EtOH were added 417 mg (4.25 mmol) cyclohexene oxide and the mixture heated to reflux for 16h. The resulting suspension was evaporated and the residue purified by flash-chromatography on silica gel with methanol as eluent: 547 mg of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid. A sample triturated in Et_2O showed m.p. 244-245 °C and MS (ISP): 254.4 MH^+.

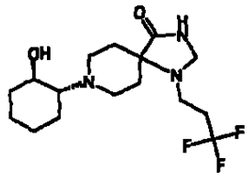
b) (rac,trans)-(E)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 400 mg (1.58 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 247 mg (2.20 mmol) 3,3,3-trifluoropropionaldehyde in 60 ml 1,2-dichloroethane were added 500 mg (2.36 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 64 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 490 mg (rac,trans)-(E)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-

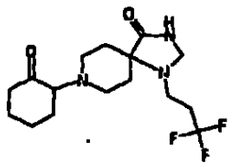
trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless amorphous solid: MS (ISP): 348.4 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 490 mg (1.41 mmol) (rac,trans)-(E)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 40 ml methanol were added 20 mg 10 % Pd/C and stirred under a hydrogen atmosphere at ambient temperature for 1 h. Then the reaction mixture was filtered, evaporated and the residue purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 8:2 as eluent: 373 mg (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a colourless oil which could be crystallised from Et_2O: 304 mg colourless crystals of m.p. 185-187 °C, MS (ISP): 350.4 MH^+.

d) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



Oxidation of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one with sulfur trioxide-pyridine complex as described for (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d) provided rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one colourless solid: m.p. 196-198 °C, MS (ISP): 348.4 MH^+.

e) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

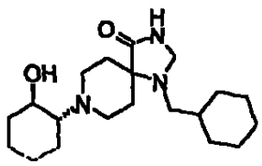
Prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy to (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e) provided (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-

1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 197-198 °C, MS (ISP): 426.2 MH^+.

Example 94

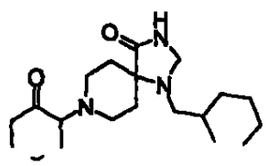
(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 150 mg (0.59 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 93a) and 98 mg (0.83 mmol) cyclohexanecarboxaldehyde in 3.5 ml 1,2-dichloroethane were added 198 mg (0.889 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 2.5 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 219 mg (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: MS (ISP): 350.4 MH^+.

b) rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 348.3 MH^+.

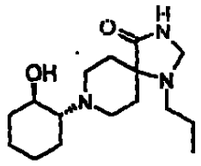
c) (rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 426.3 MH^+.

Example 95

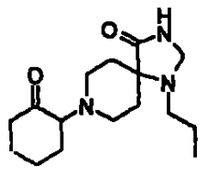
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and propionaldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 296.3 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow gum; MS (ISP): 294.3 MH^+.

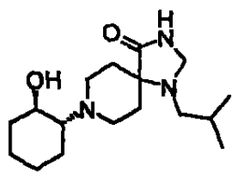
c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow foam; MS (ISP): 372.3 MH^+.

Example 96

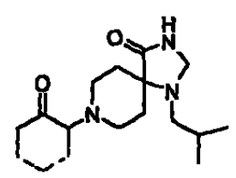
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and isobutyraldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 310.3 MH^+.

b) rac-1-iso-Butyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-iso-butyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow foam; MS (ISP): 308.3 MH^+.

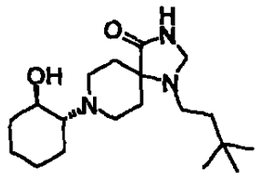
c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-isobutyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 386.4 MH^+.

Example 97

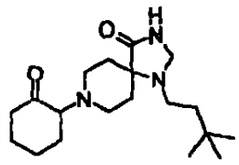
(rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3,3-dimethylbutyraldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 338.3 MH^+.

b) rac-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow solid; MS (ISP): 336.3 MH^+.

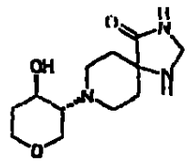
c) (rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 414.3 MH^+.

Example 98

(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,trans)-8-(4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A solution of 550 mg (3.54 mmol) 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 390 mg (3.90 mmol) 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane in 8 ml EtOH was heated by microwave irradiation to 150 °C for 30 min. Then the reaction mixture was evaporated and the residue purified by prep. HPLC on reverse phase (YMC, ODS-AQ, C_{18}) with a gradient of AcOEt/MeOH with 0 % to 60 % methanol: 180 mg (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals; MS (ISP): 256.2 MH^+.

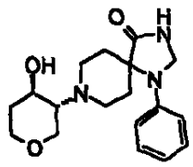
(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the sequence described for (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 93): (a) Alkylation with 3,3,3-trifluoropropane (Example 93b), b) hydrogenation (Example 93c), c) oxidation (Example 93d), and d) reaction with phenyl-lithium (Example 93e) provided (rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 428.3 MH^+.

Example 99

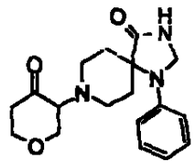
(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) and 1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 332.3 MH^+.

b) rac-8-(4-Oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(4-Oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 330.3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

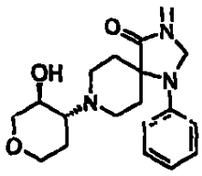
The title compound was prepared from rac-8-(4-oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-

phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 408.4 MH^+.

Example 100

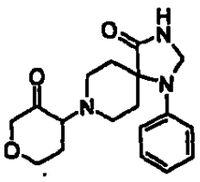
(rac,cis)-8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(3-Hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(3-Hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 332.3 MH^+.

b) rac-8-(3-Oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(3-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(3-Oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 330.3 MH^+.

c) (rac,cis)- 8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(3-oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure

described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 408.4 MH^+.

Procedure G

Example 101

(rac,trans)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

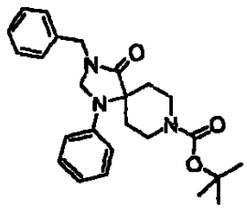
The title compound was prepared from rac-1-phenyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1965), 21, 3277-83) and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 406.5 MH^+.

Procedure H

Example 102

(rac,cis)-3-Benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 3-Benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

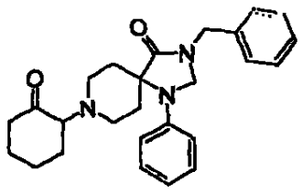


The title compound was prepared from 4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (J. Med. Chem. (1992), 35, 423-30) and benzylbromide in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-3-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 69) by using potassium bis(trimethylsilyl)amide as base instead of sodium hydride. 3-Benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester was obtained as colourless solid; MS (ISP): 322.6 $[M-(CO_2+isobutylene)]^+$.

b) 3-Benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 2.16 g (5.12 mmol) 3-benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester in 43 ml ethyl acetate and 25 ml of a saturated solution of HCl in ether was stirred at ambient temperature for 90 min. The resulting suspension was filtered, the filtrate was dissolved in water and treated with saturated $NaHCO_3$ and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to provide 3-benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a brown solid; MS (ISP): 322.5 MH^+.

c) rac-3-Benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A solution of 0.30 g (0.93 mmol) 3-benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, 0.14 g (1.0 mmol) 2-chlorocyclohexane, and 0.2 ml (1.4 mmol) triethylamine in ethanol was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, concentrated and then quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Purification of the crude product over a silica gel plug (10:1) with n-heptane/AcOEt as eluent provided 0.14 g rac-3-benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a light yellow oil; MS (ISP): 418.4 MH^+.

d) (rac,cis)-3-Benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

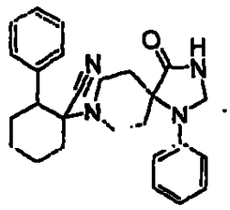
The title compound was prepared from rac-3-benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-3-benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 496.3 MH^+.

Procedure I

Example 103

8-(1-Methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

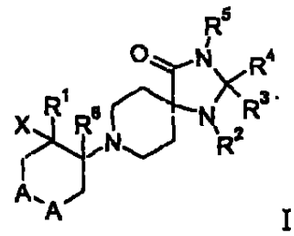
a) 1-(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexanecarbonitrile



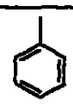
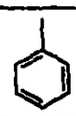
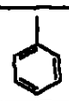
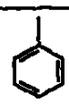
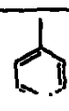
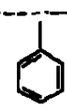
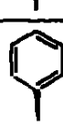
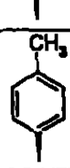
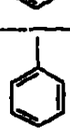
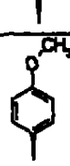
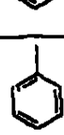
To a mixture of 0.26 g (1.15 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml AcOH were added 0.2 g (1.15 mmol) rac-2-phenylcyclohexanone followed by the dropwise addition of 0.86 ml (5.75 mmol) trimethylsilyl cyanide. The resulting mixture was heated to 80 °C overnight. The reaction mixture was poured onto 200 ml iced sodium hydroxide (25 %,) and the resulting colourless solid filtered off. The solid was dissolved in 50 ml dichloromethane and washed with 40 ml water, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 52 mg 1-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexane-carbonitrile as colourless solid; MS (ISP): 415.4 MH^+.

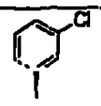
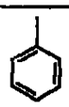
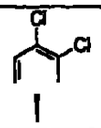
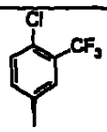
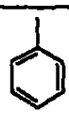
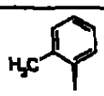
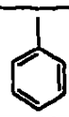
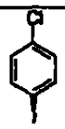
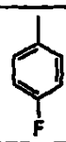
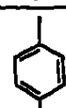
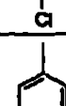
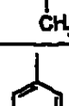
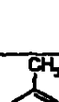
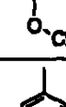
b) 8-(1-Methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

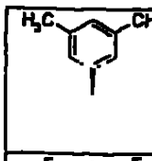
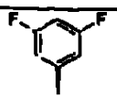
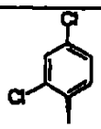
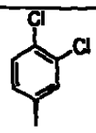
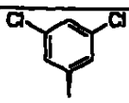
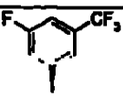
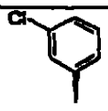
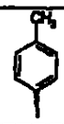
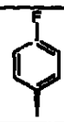
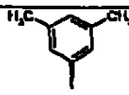
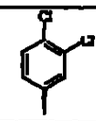
To a solution of 20 mg (0.048 mmol) 1-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexane-carbonitrile in 1.5 ml dry THF under argon at 0 °C were added 0.03 ml (0.096 mmol) methyl magnesium bromide (3M solution in THF) and the resulting mixture heated to reflux for 3.5h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, quenched by the addition of water and the product extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate: 10 mg 8-(1-methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid; MS (ISP): 404.6 MH^+.

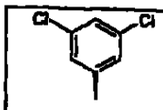
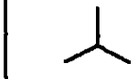
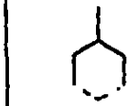
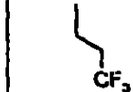
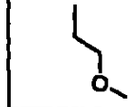
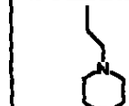
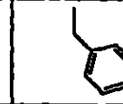
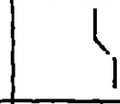
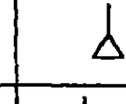
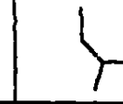
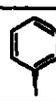
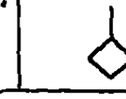


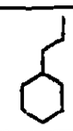
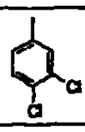
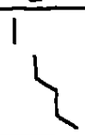
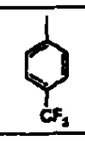
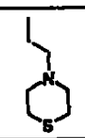
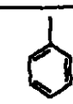
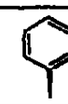
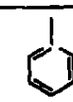
I

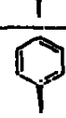
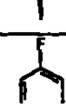
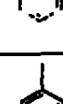
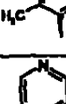
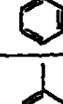
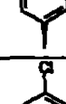
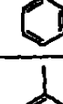
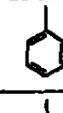
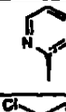
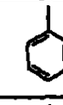
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Expl.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	1 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	2 1S,2S)
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	3 1R,2R)
		H	H	H	H	H	$(CH_2)_3$	4 rac/cis
		H	i-propyl	H	H	H	CH_2CH_2	5 rac/cis
		H	benzyl	H	H	H	CH_2CH_2	6 rac/cis
		H	phenyl	H	H	H	CH_2CH_2	7 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	8 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	9 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	10 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	11 rac/cis

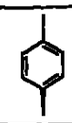
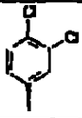
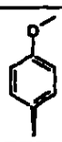
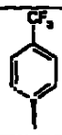
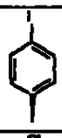
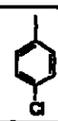
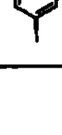
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	12 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	13 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	14 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	15 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	16 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	17 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	18 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	19 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	20 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	21 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	22 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	23 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	24 rac/cis

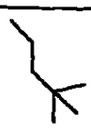
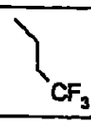
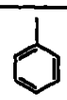
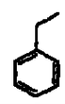
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	25 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	26 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	27 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	28 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	29 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	30 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	31 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	32 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	33 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	34 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	35 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	36 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	37 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	38 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	39 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	40 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	41 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	42 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	43 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	44 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	45 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	46 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	47 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	48 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	49 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	50 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	51 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	52 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	53 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	54 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	55 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	56 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	57 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	58 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	59 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	60 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	61 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	62 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	63 rac/cis
		H	CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	64 rac/cis
		H	CH_2CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	65 rac/cis
		CH_3	CH_3	H	H	H	CH_2CH_2	66 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	67 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	68 rac/trans
		H	H	CH_3	H	H	CH_2CH_2	69 rac/cis
		H	H	CH_2CH_3	H	H	CH_2CH_2	70 rac/cis
		H	H		H	H	CH_2CH_2	71 rac/cis
		H	H		H	H	CH_2CH_2	72 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	73 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	74 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	75 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	76 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	77 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	78 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	79 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	80 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	81 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	82 rac/cis

		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	83 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	84 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	85 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	86 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	87 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	88 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	89 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	90 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	91 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	92 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	93 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	94 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	95 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	96 rac/cis

		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	97 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	98 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	99 rac/cis
		H	H	H	H	OH	OCH_2	100 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	101 rac/trans
		H	H		H	OH	CH_2CH_2	102 rac/cis
		H	H	H	CH_3	H	CH_2CH_2	103

Tablet Formulation (Wet Granulation)

Item	Ingredients	mg/tablet			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anhydrous DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Microcrystalline Cellulose	30	30	30	150
5.	Magnesium Stearate	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2, 3 and 4 and granulate with purified water.
2. Dry the granules at 50°C.
3. Pass the granules through suitable milling equipment.
4. Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

Capsule Formulation

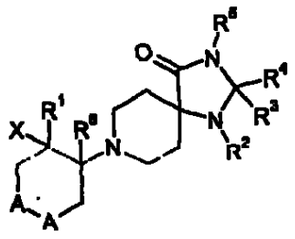
Item	Ingredients	mg/capsule			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Hydrous Lactose	159	123	148	---
3.	Corn Starch	25	35	40	70
4.	Talc	10	15	10	25
5.	Magnesium Stearate	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2 and 3 in a suitable mixer for 30 minutes.
2. Add items 4 and 5 and mix for 3 minutes.
3. Fill into a suitable capsule.

Claims

1. Compounds of the general formula



I

wherein

A-A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-$;

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_p-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine;

R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or benzyl;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

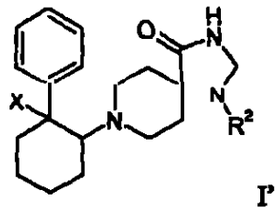
n is 0, 1 or 2; and

p is 2 or 3;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-CH_2-CH_2-$.

3. Compounds of formula I' in accordance with claim 1,



I'

wherein

X is hydrogen or hydroxy;

R^2 is $-(CH_2)_{0,1,2}$-phenyl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

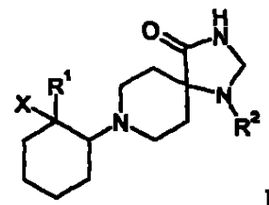
4. Compounds of formula I' in accordance with claim 3, wherein the compounds are (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (1R,2R)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(3,4-dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,trans)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(4-methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

5. Compounds of formula I' as described in claim 3, wherein X is hydrogen or hydroxy and R^2 is lower alkyl or $-(CH_2)_n$-cycloalkyl.

6. Compounds of formula I' in accordance with claim 5, wherein the compounds are (rac,cis)-1-isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or
(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

7. Compounds of formula I" in accordance with claim 1



I"

wherein

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is phenyl, substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is phenyl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl.

8. Compounds of formula I" in accordance with claim 7, wherein the compounds are

(rac,cis)-1-phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,

(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(4-fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(4-chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or
(rac,cis)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

9. Compounds of formula I" as described in claim 7, wherein X is hydrogen or hydroxy, R^1 is pyridin-4-yl and R^2 is as described in claim 7.

10. Compounds of formula I" in accordance with claim 9, wherein the compound is
(rac,cis) 8-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

11. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-O-CH_2-$.

12. A compound of formula I in accordance with claim 11, wherein the compound is
(rac,cis)-8-(3-hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

13. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-CH_2-O-$.

14. Compounds of formula I in accordance with claim 13, wherein the compounds are

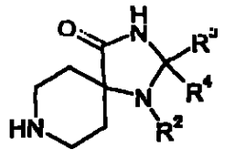
(rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or

(rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

15. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-(CH_2)_3-$.

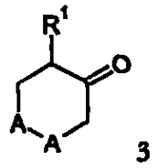
16. Processes for preparation of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of formula



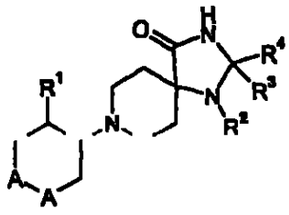
2

with a compound of formula



3

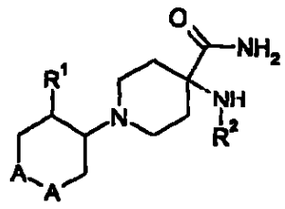
to a compound of formula



Ia

wherein the substituents are as defined above, or

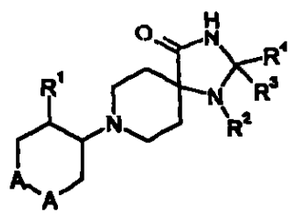
b) reacting a compound of formula



13

with corresponding acetals or ketals

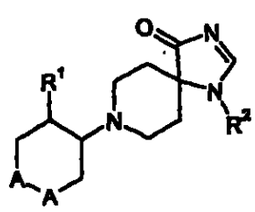
to a compound of formula



Ia

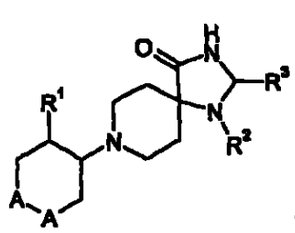
wherein the substituents are as defined above, or

c) reacting a compound of formula



14

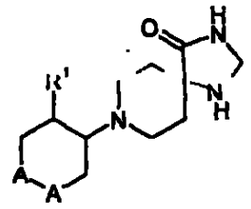
with a Grignard reagent R^3MgX to a compound of formula



Ic

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

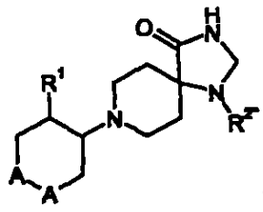
d) reacting a compound of formula



Id

with a compound of formula $R^{2'}CHO$

to a compound of formula

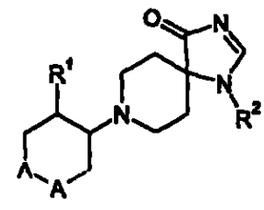


Ib'

wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and

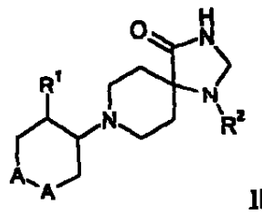
$R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above, or

e) reducing a compound of formula



14

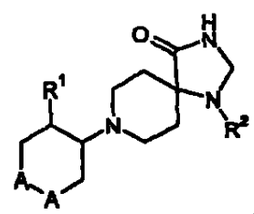
to a compound of formula



Ib

wherein the substituents are as defined above, or

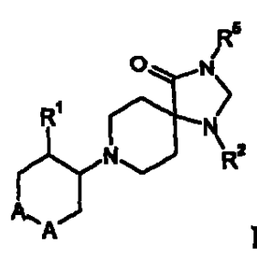
f) reacting a compound of formula



Ib

with a compound of formula R^5X

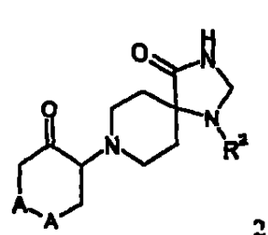
to a compound of formula



Ie

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

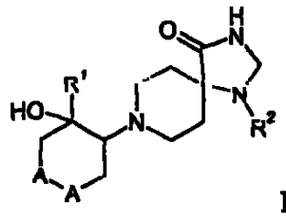
g) reacting a compound of formula



21

with a compound of formula LiR^1

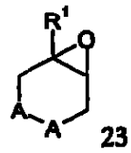
to a compound of formula



If,

wherein the substituents are as described above, or

h) reacting a compound of formula



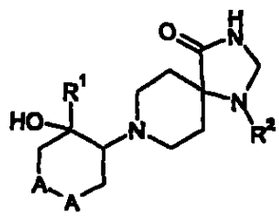
23

with a compound of formula



10

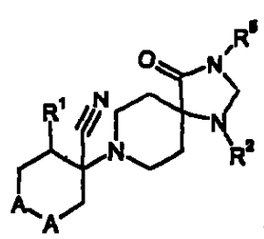
to a compound of formula



If,

wherein the substituents are as described above, or

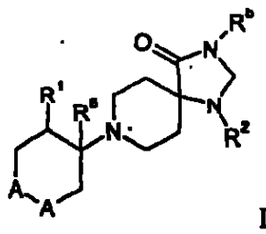
i) reacting a compound of formula



29

with R^6MgX

to a compound of formula



Ih

wherein X is halogen and R^6 is lower alkyl and the other substituents are as described above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

17. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 16 or by an equivalent method.

18. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.

19. A medicament according to claim 18 for the treatment of illnesses based on the glycine transporter 1 inhibitor.

20. A medicament according to claims 18 and 19, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

21. The use of a compound as claimed in claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

22. The invention as herein before described.

***

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22193	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/011552	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.10.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/10, A61K31/438, A61P25/18, A61P25/28		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
   a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 89 hojas, como sigue:
      ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13.04.2005	Fecha de terminación de este reporte 16.11.2005
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Johnson, C Teléfono No. +49 89 2399-8287

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/011552

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

2-4 como se presentaron originalmente
1, 5-84 recibidas el 06.08.2005 con carta de 06.08.2005

Reivindicaciones, Números

1-15 recibidas el 06.08.2005 con carta de 06.08.2005

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/011552

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 15

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 15 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*): ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 16 están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 15

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/EP2004/011552

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo.35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-14 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-14 No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-14 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenidos de la 1solicitud internacional:

ver hoja separada

III. No establecimiento de opinión

El alcance de la reivindicación 15 no es claro, o significa la invención como se describió antes en las reivindicaciones, en cuyo caso es redundante, o significa la invención descrita en las reivindicaciones y la descripción. Sin embargo, no es claro qué partes de la descripción que no han sido explícitamente reivindicadas en las reivindicaciones 1-14 están abarcadas por la reivindicación 15. Por lo tanto, esta reivindicación no cumple los requerimientos del Artículo 6 PCT a tal medida que no ha sido buscada o examinada.

V. Declaración Razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: EP-A-0 921 125

Novedad

Los compuestos de la reivindicación 1 presente difieren de los de D1 por la identidad del grupo R^2.

Las reivindicaciones 1-14 cumplen los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

Nivel Inventivo

Se describe que los compuestos de D1 son útiles, i.a., en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o dolor. El problema técnico que subyace la presente solicitud es la provisión de compuestos adicionales con actividad contra i.a., enfermedad de Alzheimer y/o dolor. Este problema ha sido resuelto reemplazando el grupo fenilo de D1 por que presente grupo R^2. En ausencia de cualquier técnica previa que demuestre la equivalencia de los presentes grupos R^2 con fenilo en compuestos estructuralmente similares con la misma actividad biológica, el experto no tendría incentivo para realizar la presente modificación con la expectativa de resolver el problema técnico. Por lo tanto, los compuestos reivindicados que tienen la supuesta actividad pueden considerarse inventivos.

Las Reivindicaciones 1-14 cumplen los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Aplicabilidad Industrial

Las Reivindicaciones 1-14 cumplen los requerimientos del Artículo 33(4) PCT.

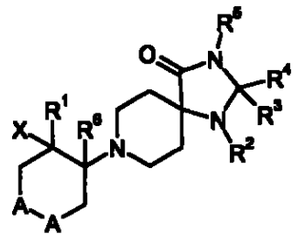
VII. Ciertos Defectos

La reivindicación 3 contiene todas las características de la reivindicación 1 y debe entonces formularse como una reivindicación dependiente de la misma.

Los términos relativos como "inferior" no tienen un significado generalmente aceptado con respecto al número máximo de átomos de carbono y son entonces ambiguos y no adecuados para definir claramente la materia objeto para la cual se busca protección en las reivindicaciones que están dirigidas a un grupo de compuestos orgánicos (Artículo 6 PCT).

La Reivindicación 10 se refiere a un "método equivalente". Sin embargo, no es claro cuando un método se considera equivalente al proceso de acuerdo con la reivindicación 9, y cuando se debe considerar no equivalente a este proceso, por consiguiente la reivindicación 10 no cumple los requerimientos del Artículo 6 PCT.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$,

$-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina o 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2; y

p es el número 2 ó 3;

y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

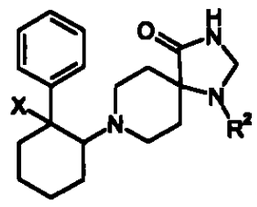
La invención incluye además todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

El término "heteroarilo" significa un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que A-A es $-CH_2-CH_2-$.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I'



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi y

R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

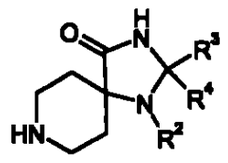
(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o
(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I en la que A-A es $-CH_2-O-$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos para la fórmula I anterior. Es compuesto de este grupo (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Están comprendidos también dentro de la presente invención aquellos compuestos en los que A-A es $-(CH_2)_3-$.

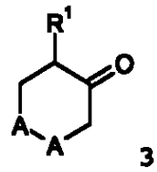
Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo por los procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



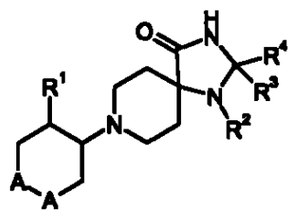
2

con un compuesto de la fórmula



3

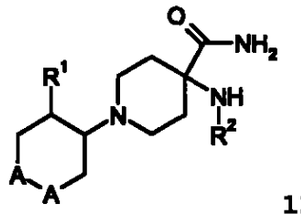
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

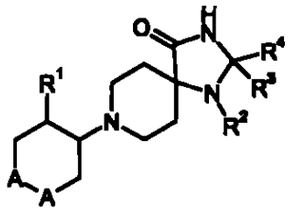
b) la reacción de un compuesto de la fórmula



13

con los acetales o cetales correspondientes

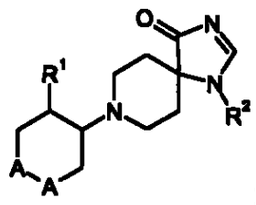
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

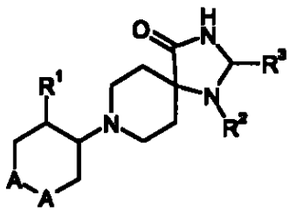
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

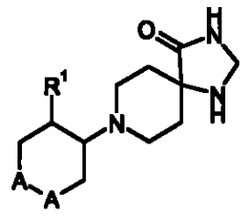
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

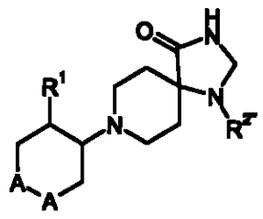
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$ para obtener un compuesto de la fórmula

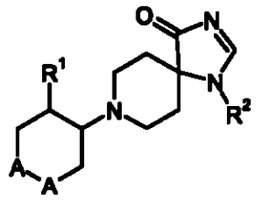


Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y

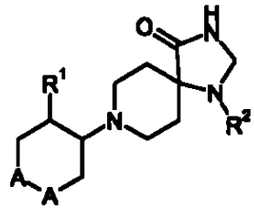
$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

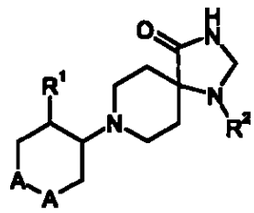
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

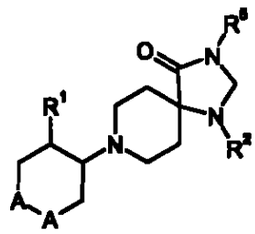
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

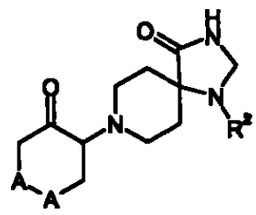
para obtener un compuesto de la fórmula



Ie

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

g) la reacción de un compuesto de la fórmula

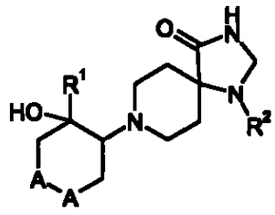


21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

280

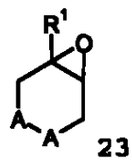
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

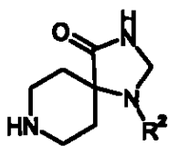
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



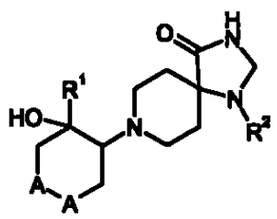
23

con un compuesto de la fórmula



10

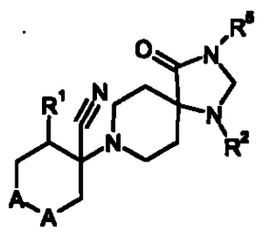
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

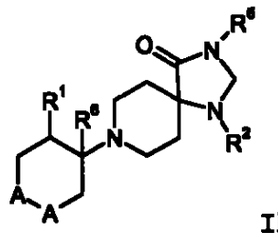
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^6MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de proceso de a) a i), a los siguientes esquemas de 1 a 11 y con arreglo a los métodos descritos en los ejemplos de 1 a 103.

El material de partida es un producto comercial o puede obtenerse con arreglo a métodos conocidos.

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse por procedimientos similares a los ya conocidos de la técnica.

1. Obtención de los compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento A

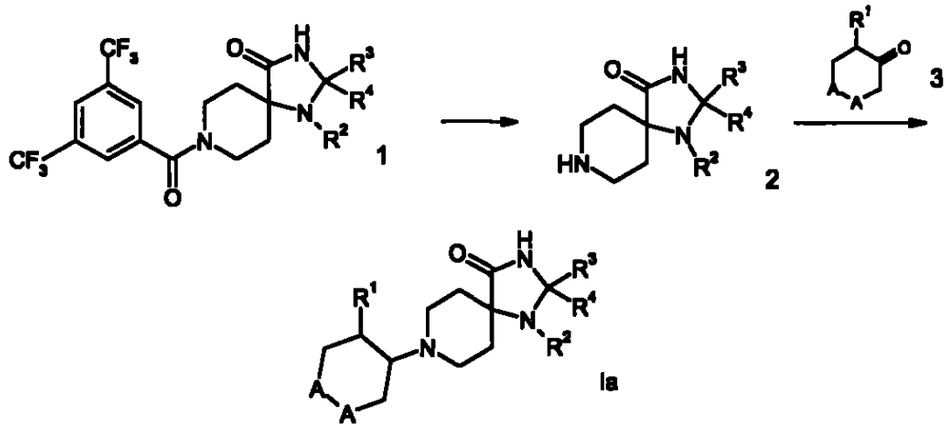
Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1-R^4 tienen los significados definidos anteriormente y A-A es $-(CH_2)_{2,3}-$ se obtienen por aminación reductora de 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanona o de 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanona (3) y de una 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (2) debidamente sustituida aplicando los procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo la reacción de dos componentes en presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) en un disolvente orgánico, p.ej. EtOH o THF, a temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante un tiempo de 1 a 48 h, con preferencia durante 20 h, y posterior reducción del producto intermedio con un agente

reductor, con preferencia con un borhidruro tal como el $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre temperatura

ambiente y la temperatura de reflujo, con preferencia entre 20 y 50°C.

Procedimiento A

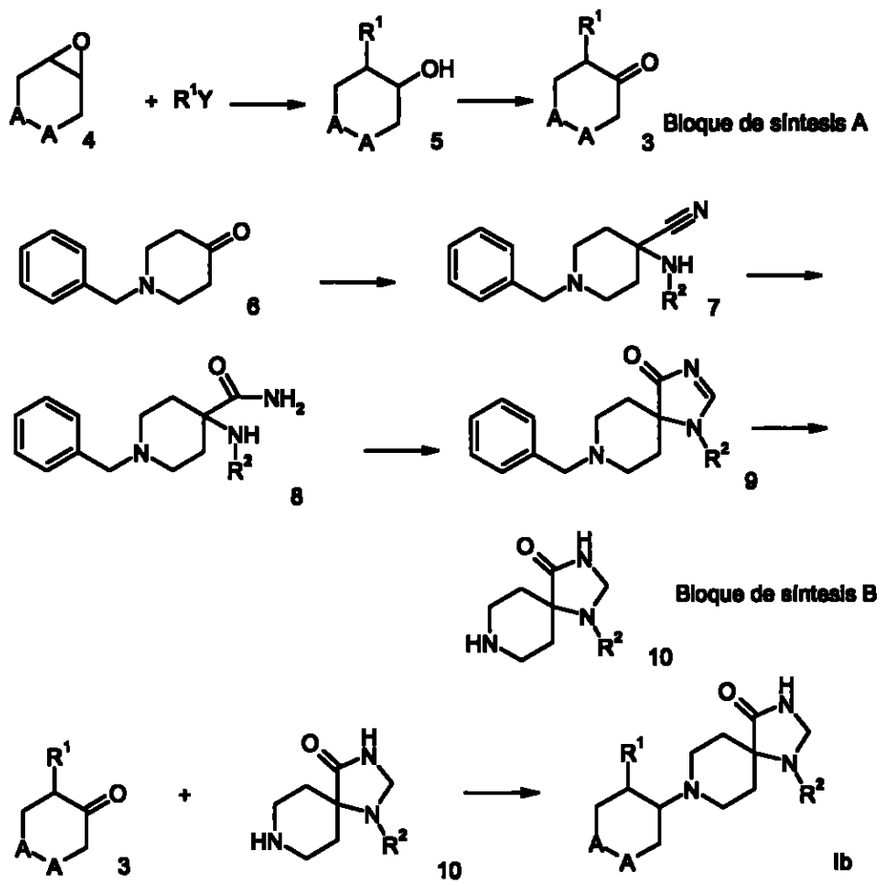
Esquema 1



Las 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-onas sustituidas (2) en las que R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente pueden obtenerse a partir de las 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas debidamente sustituidas (1) (descritas en el documento WO 01/94346) por hidrólisis del material de partida con una base inorgánica, p.ej. el NaOH o el LiOH.

Procedimiento A1

Esquema 2



Las nuevas 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanonas o las 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanonas (3) (bloque de síntesis A) se obtienen de modo similar a compuestos análogos ya descritos en la bibliografía técnica. La primera etapa, la reacción del óxido de ciclohexeno o el óxido de ciclohepteno con cloro-, bromo- o yodo-magnesio o los derivados litio-arilo (R^1Y), permite obtener los correspondientes 2-aril-ciclohexanoles (5) (Tetrahedron: Asymmetry 5, 223, 1994 y J. Am. Chem. Soc. 106, 3693, 1984), que se oxidan con peryodinano (reactivo de Dess-Martin) con arreglo a la bibliografía técnica conocida (J. Org. Chem. 59, 7549, 1994).

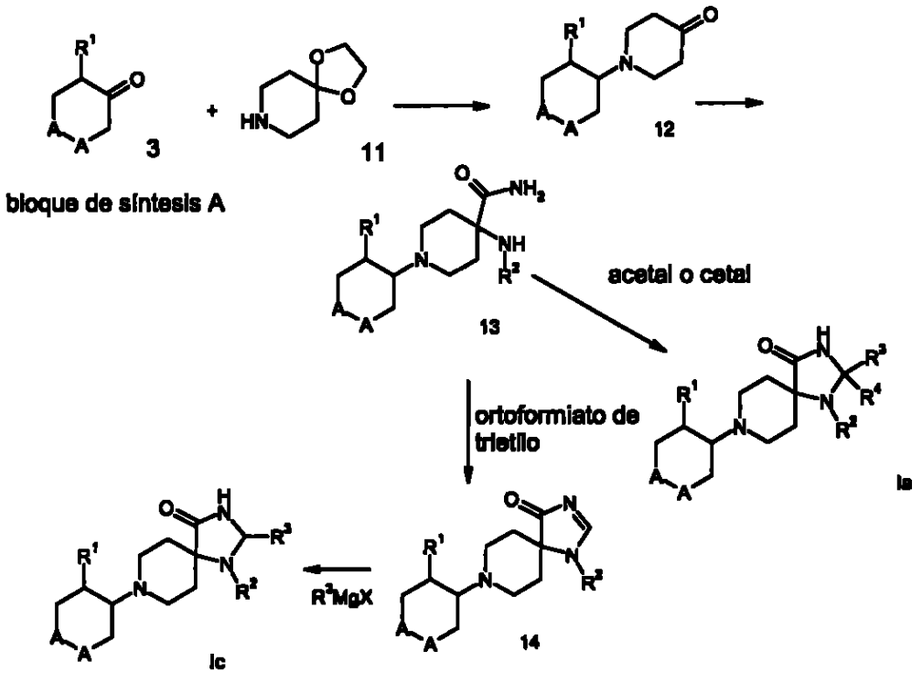
Las nuevas 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas (10) (bloque de síntesis B) se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica para la síntesis de este tipo de compuestos partiendo de piperidin-4-onas de N protegido (6). La 1-bencil-4-piperidona se somete en primer lugar a una síntesis de tipo Strecker que permite obtener el derivado 4-ciano-4-amino (7), que se trata con ácido sulfúrico del 90 % durante un tiempo de 1 h a

40 h, con preferencia de 2 h a 4 h, a temperatura ambiente para obtener el compuesto 4-amido-4-amino (8). A continuación se calienta este compuesto a la temperatura de reflujo con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido acético durante un tiempo de 20 a 72 h, con preferencia de 24 a 48 h, o se somete a irradiación en microondas a una temperatura de 120 a 200°C, con preferencia de 150 a 200°C, durante un período de tiempo de 10 a 30 min, con preferencia de 15 a 20 min. Seguidamente se hidrogena la 1-bencil-espiro-imina (9) resultante en presencia de Pd sobre carbón en un disolvente adecuado, obteniéndose las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas desprotegidas y saturadas (10).

Los bloques de síntesis A y B se someten a una aminación reductora del modo descrito en el procedimiento A.

2. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento B

Esquema 3



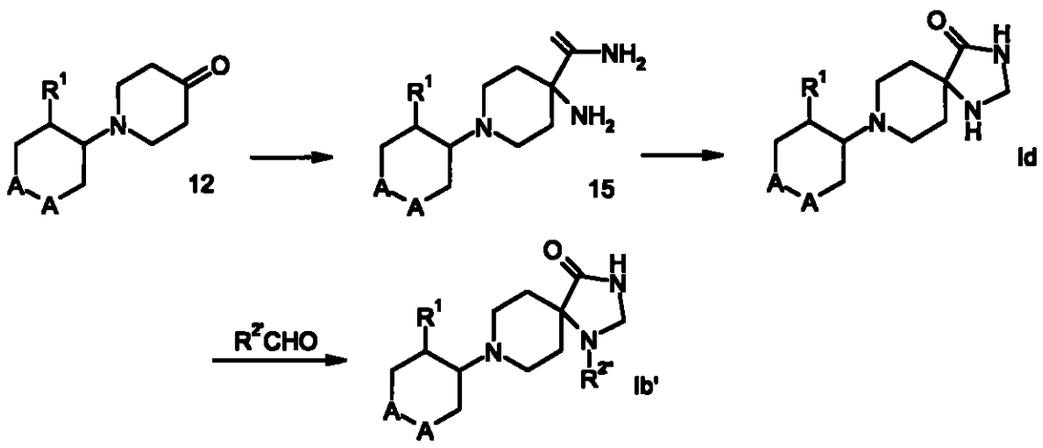
Se sintetizan las piperidonas (12) en dos etapas partiendo de la 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanona o de la 2-aril- o 2-

heteroaril-cicloheptanona (3) y del 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (11). La aminación reductora puede llevarse a cabo con arreglo a los procedimientos ya mencionados en el procedimiento A o a través de las correspondientes enaminas que se obtienen por condensación de los materiales de partida en condiciones ácidas, p.ej. con ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente que forma un azeótropo, por ejemplo el tolueno, a la temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 48 horas, con preferencia durante 24 horas, en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. Se reducen las enaminas con arreglo al procedimiento A. La hidrólisis del cetal en condiciones ácidas, con preferencia en HCl acuoso 6 N en metanol, a la temperatura de reflujo durante un tiempo de 1 a 16 horas, con preferencia de 2 a 4 horas, y posteriores procedimientos ya descritos en los manuales permiten obtener las piperidonas (12). Con arreglo al procedimiento A1 para el producto intermedio (8) de la síntesis del bloque B se obtiene el producto intermedio (13) en el procedimiento B. Las reacciones de (13) con el ortoformiato de trietilo proporcionan la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (14) que después de reaccionar con el reactivo de Grignard R^3MgX da lugar al producto final Ic.

Los compuestos Ia se sintetizan por condensación en medio ácido del producto intermedio (13) con acetales o cetales. La reacción se lleva a cabo normalmente en tolueno, en el que se disuelven los materiales de partida. Para controlar la reacción exotérmica se añade el ácido, por lo general el ácido p-toluenosulfónico, en porciones.

Procedimiento B1

Esquema 4



En el esquema 4 se describe la síntesis de los compuestos de las fórmulas Id y Ib',

en las que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}$-NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y

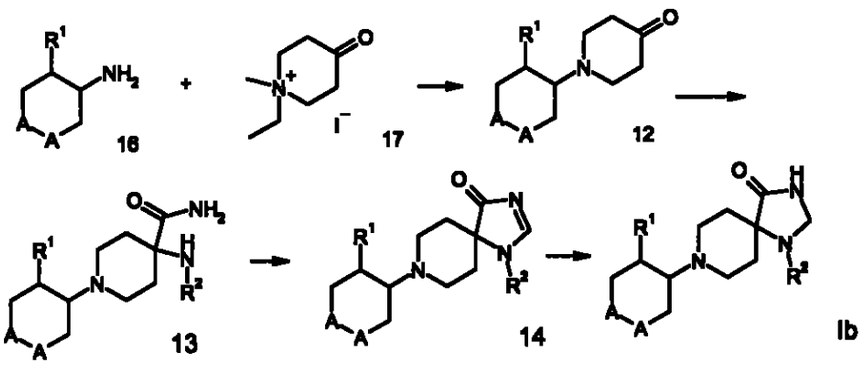
$R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_{2,3}$-NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes.

Las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona Id sin sustituir en N(1) se obtienen con arreglo a la secuencia de reacciones descrita en el procedimiento B utilizando un equivalente del amoníaco, por ejemplo el cloruro amónico. La aminación reductora de Id según métodos ya conocidos conduce a la espiropiperidina Ib' alquilada sobre N. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de un borhidruro, con preferencia del $NaBH(OAc)_3$ o del $NaBH_3CN$ o, para

aldehídos menos reactivos, se realiza en dos etapas: en primer lugar la adición del aldehído sobre la amina en presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) y en segundo lugar la reducción del producto intermedio con un borhidruro.

3. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento C

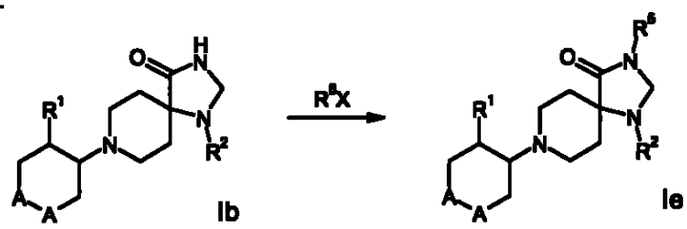
Esquema 5



Se hace reaccionar la 2-aril-ciclohexilamina (16) o la 2-aril-cicloheptilamina o el 3-amino-4-aril-tetrahidro-pirano o el 4-amino-3-aril-tetrahidro-pirano con el yoduro de 1-etil-1-metil-piperidinio-4-ona (17) con arreglo a un procedimiento de la bibliografía técnica (J. Org. Chem. 60, 4324, 1995) para obtener las 1-(2-aril-ciclohexil)-piperidin-4-onas (12) racémicas. A continuación se someten estas a la secuencia de reacciones ya descrita en el procedimiento B para obtener los compuestos de la fórmula Ib.

4. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento D

Esquema 6

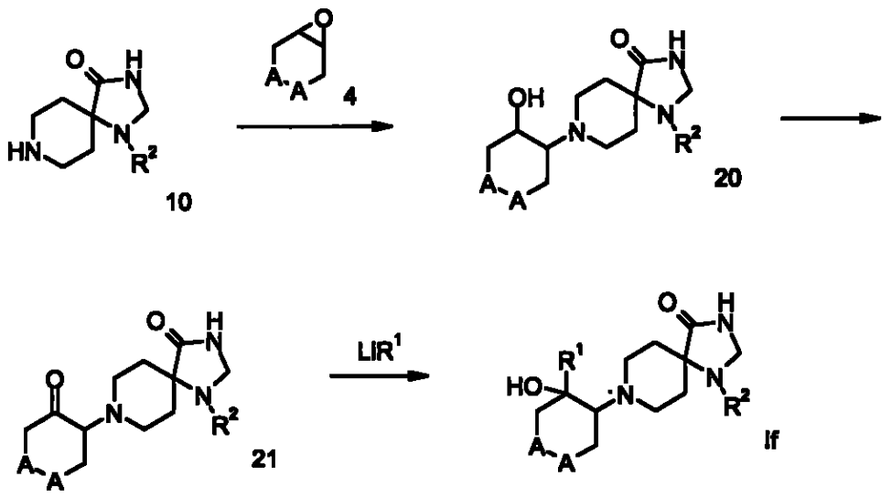


Se desprotona la 8-(2-aril-ciclohexil)-1,3,8-triaza-

espiro[4.5]decan-4-ona (Ib) sustituida en N(1) con una base fuerte, p.ej. el hidruro sódico o la bis(trimetilsilil)amida potásica y después se hace reaccionar con el correspondiente haluro de alquilo R^5X. Las reacciones se efectúan en un disolvente aprótico polar, con preferencia la DMF, a temperatura ambiente.

5. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento E

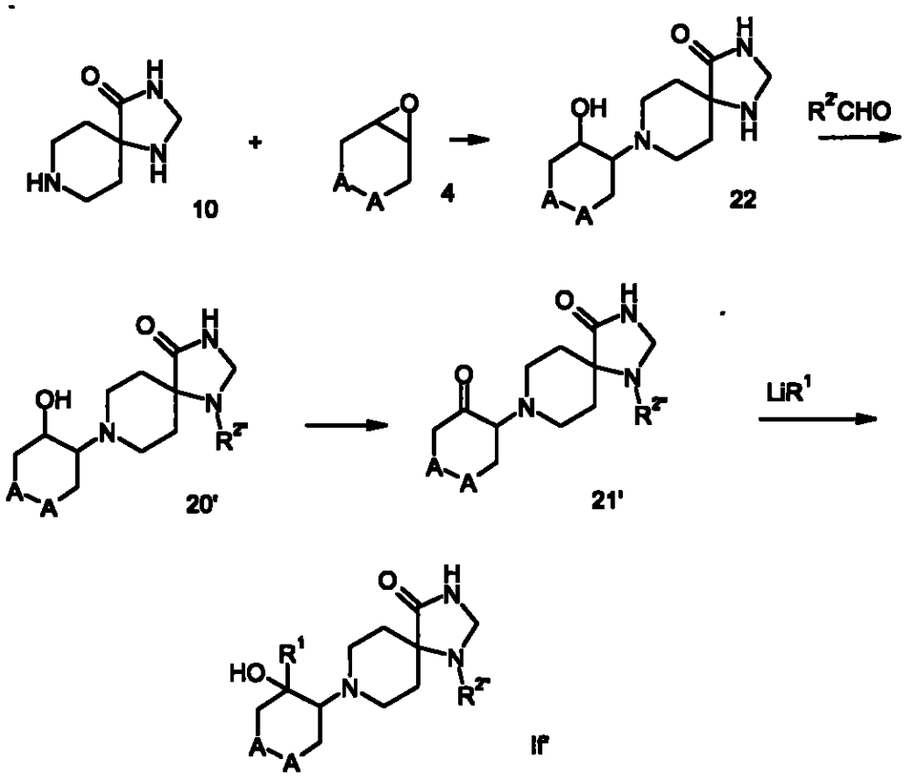
Esquema 7



Por la reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. el etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con preferencia de 24 horas, o por irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (20). Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros. Por oxidación del compuesto (20) p.ej. con un complejo de trióxido de azufre y piridina se obtiene la aminocetona (21) que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 permite obtener el producto final If.

6. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento F

Esquema 8



En estas fórmulas $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y $R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

Por reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con

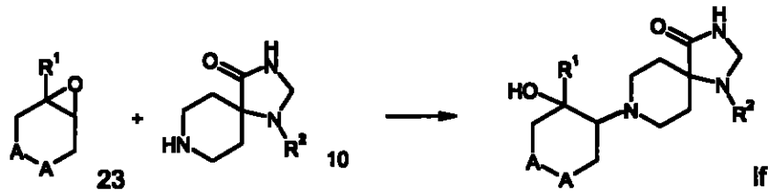
preferencia de 16 a 24 horas, o con irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (22).

Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros.

Por reacción del compuesto (22) con un aldehído R^2'CHO en presencia de un agente reductor (aminación reductora) se obtiene los derivados (20') alquilados sobre N(1). Por oxidación de los compuestos (20') con un complejo de trióxido de azufre y piridina se obtiene la aminocetona (21') que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 conduce al producto final If.

7. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento G

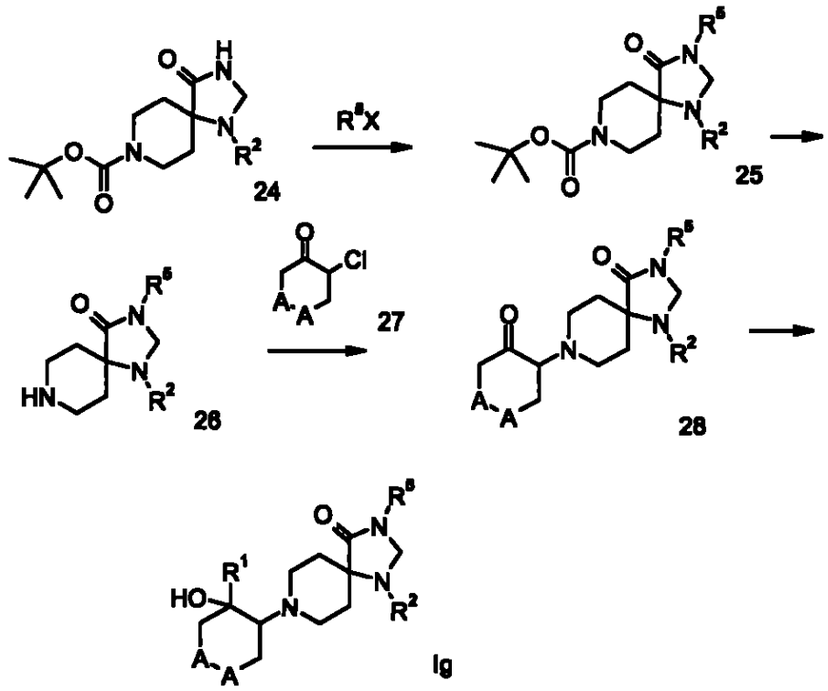
Esquema 9



Por reacción del 1-aril-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (A-A = CH_2-CH_2) o su análogo tetrahidropirano (A-A = CH_2-O) (23) con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) se obtiene el producto final (If) en una sola etapa.

8. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento H

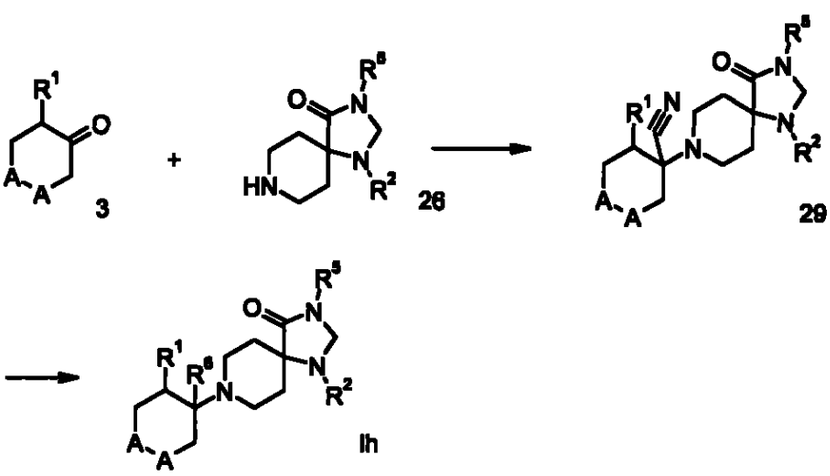
Esquema 10



Por alquilación del compuesto (24) aplicando el método ya descrito en el procedimiento D se obtiene el compuesto (25). Por desprotección del compuesto (25) en condiciones ácidas se obtiene la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 que por reacción con la 2-cloro-ciclohexanona (27) o con la 3-cloro-tetrahidro-piran-4-ona (27) o con la 4-cloro-tetrahidro-piran-3-ona (27) permite obtener la cetona (28). Por tratamiento de esta cetona con un reactivo de aril-litio LiR^1 con arreglo a las etapas mencionadas en el procedimiento E o en el procedimiento F permite obtener el producto final Ig.

9. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento I</u>

<u>Esquema 11</u>



Por reacción de los compuestos de la fórmula (3) con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 en presencia de cianuro de trimetilsililo en ácido acético a 80°C durante un tiempo de 16 a 20 horas se obtiene el 1-(4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-aril-ciclohexano-carbonitrilo (29). Por tratamiento de este último con un haluro de alquil-magnesio de la fórmula R^6MgX, en la que R^6 = alquilo inferior, en un éter como disolvente, con preferencia el THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, se obtiene el producto final Ih.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en particular que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador 1 de la glicina (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de captación (UB): NaCl 150 mM, hepes-tris 10 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 2,5 mM, $MgSO_4$ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen, cat.-nº R758-07) transfectadas de modo estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de captación de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se extienden sobre placas de cultivo de 96 hoyos células de mamífero (Flp-in™-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en un medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de captación (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min ya sea (i) sin competidor potencial, ya sea (ii) con glicina 10 mM no radiactiva, ya sea (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza una gama de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que se traduce en un 50 % del efecto (p.ej. IC_{50}, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). A continuación se añade de inmediato una solución que contiene glicina-[H^3] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina 25 µM no radiactiva. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se someten las células a una lisis con líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se hace el recuento de la radiactividad de las células empleando un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos presentan una IC_{50} del GlyT-1 de < 0,10 µM.

Ejemplo nº	IC_{50} <0,10 µM
51	0,096
53	0,034
54	0,052
56	0,065
57	0,024
58	0,025
60	0,049
94	0,05

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico y sus sales, y similares, por ejemplo, en calidad de excipientes de tabletas, de tabletas recubiertas, de grageas y de cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, glicerol, los aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, suborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su fabricación que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, de trastornos cognitivos y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios márgenes y, obviamente, se ajustará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para un adulto puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior puede rebasarse si el facultativo lo considera oportuno.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados. Los compuestos de los ejemplos 1-30, 59, 61, 64-66, 68-72, 74-92 y 99-103 no están abarcados en la fórmula I presente, pero ilustran la preparación de nuevos compuestos específicos

Procedimiento A

Ejemplo 1

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 10,0 g (57,4 mmoles) de rac-2-fenil-ciclohexanona en 200 ml de THF se le añaden 13,27 g (57,4 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 16,3 g (17,0 ml, 57,4 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se agita la mezcla en atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se eliminan los compuestos volátiles por destilación a 40-50°C/15 mbar (1500 Pa) y se disuelve el residuo en 100 ml de EtOH y 20 ml de THF. A esta solución agitada se le añaden en atmósfera de argón 2,41 g (38,5 mmoles) de $NaBH_3CN$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 25 ml de agua y se agita la suspensión formada durante 30 min. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite que se lava cuidadosamente con EtOH. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran por evaporación y se disuelve el residuo en EtOH y un pequeño volumen de $CHCl_3$ y se añade una solución saturada de HCl/EtOH. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se recoge el precipitado y se lavan los cristales con metanol. Se reparte el sólido, el clorhidrato de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona entre NaOH 0,1 N y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se recristaliza el residuo obtenido, de color ligeramente amarillo, en Et_2O: se obtienen 5,97 g de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 205-208°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Ejemplo 2

(1S,2S)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se separan los dos diastereoisómeros de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna ChiralPak AD empleando como eluyente una mezcla de iPrOH/heptano (= 3/97). El pico aislado en primer lugar es el de la (1S,2S)-1-fenil-

8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (pureza > 98 %; para elucidar la estereoquímica absoluta: ver a continuación) en forma de polvo incoloro. RMN ($CDCl_3$): 2,86 m (1H, $CHN_{piperidina}$), 3,18 m (1H, CH-fenilo), 4,66 d y 4,68 d (2H, sistema AB: N-CH_2-N), 6,42 s (1H, NH), 6,79-6,86 m (3H, fenilo) y 7,17 t (1H, fenilo) y 7,25-7,30 m (4H, fenilo) y 7,51 d (2H, fenilo); IR-M: 1706 cm^{-1} (C=O); EM (ISP): 390,4 MH^+.

Elucidación de la estereoquímica absoluta: A una solución de 24 mg de la (cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 2) en metanol se le añaden 14 mg del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico y se agita la solución a temperatura ambiente durante 10 min. Se concentra la suspensión de la sal resultante y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Con el análisis estructural radiológico de cristal simple de la sal del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico se establece la configuración absoluta del anillo ciclohexano como 1S y 2S.

Ejemplo 3

(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se aísla el segundo pico (ver ejemplo 2) que es de la (1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (pureza > 95 %), que presenta espectros RMN, IR-M y EM idénticos a los del compuesto del ejemplo 2.

Ejemplo 4

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se calienta por irradiación en microondas a 200°C durante 20 min una mezcla de 300 mg (1,6 mmoles) de rac-2-fenilcicloheptanona, 387 mg (1,7 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 544 mg (1,9 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución 1 N de NaOH en diclorometano. Se filtra la suspensión a través de un cartucho de

gel de sílice (5 g) que se lava cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en 2 ml de EtOH, se le añaden 38 mg (3,7 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto (124 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de hexano/AcOEt. Por recristalización de las fracciones puras se obtienen 17 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 404,5 MH^+.

Ejemplo 5

(rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una solución de 200 mg (0,389 mmoles) de rac-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de THF/MeOH (= 1/1) con 1 ml de agua y 196 mg (4,67 mmoles) de $LiOH \cdot H_2O$. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 5 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano y con NaOH 1 N, se separan las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene como residuo la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona que se procesa en la etapa siguiente.

Se trata una solución de 100 mg (0,366 mmoles) de la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en bruto en 1 ml de etanol con 81 mg (0,466 mmoles) de 2-fenil-ciclohexanona y 133 mg (0,468 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 h, después se enfría a 40°C y se agita durante 14 h. Se enfría a temperatura ambiente, se añaden 37 mg (0,589 mmoles) de cianoborhidruro sódico y se calienta la

mezcla a 50°C durante 1 h, después se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade gel de sílice (1 g) a la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente a sequedad. Se carga el polvo resultante, de color anaranjado pálido, a una columna cromatográfica y se eluye con un gradiente de metanol al 5-30 % en diclorometano. Se concentran las fracciones recogidas y se disuelve el residuo en diclorometano y se lava dos veces con NaOH 1 N. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación: 58 mg de (rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 432,4 MH^+.

Ejemplo 6

(rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 2-bencil-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

Ejemplo 7

(rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,2-difenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 466,6 MH^+.

Procedimiento A1, modificación del procedimiento A

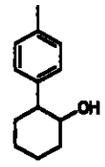
Ejemplo 8

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

300

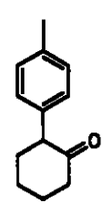
Las 2-aril-ciclohexanonas que se requieren para la síntesis de los compuestos descritos en los ejemplos siguientes se obtienen a partir del óxido de ciclohexeno ya sea con un reactivo de haluro de aril-magnesio, ya sea con aril-litio, obteniéndose el 2-aril-ciclohexanol. Se oxida este último con un reactivo de Dess-Martin para obtener la 2-aril-ciclohexanona deseada.

rac-2-p-tolil-ciclohexanol



Se enfría a -20°C una solución de bromuro de p-tolil-magnesio, obtenida a partir de 17,1 g (100 mmoles) de bromuro de p-tolilo y 2,43 g (100 mmoles) de magnesio, en 100 ml de tetrahidrofurano abs. y se le añade 1 g de un complejo de CuBr-sulfuro de dimetilo y se agita la mezcla a -20°C durante 10 min. A esta solución se le añaden por goteo una solución 10 ml (9,80 g, 100 mmoles) de óxido de ciclohexeno en 10 ml de tetrahidrofurano abs. y se calienta la mezcla reaccionante a 0°C, iniciándose una reacción exotérmica. Con enfriamiento se mantiene la temperatura por debajo de 25°C. Se agita la mezcla reaccionante de 0 a 5°C durante 2 h más, después se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo, 18,25 g de cristales de color ligeramente amarillo, se recristaliza en n-hexano, obteniéndose 9,91 g del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 72,5-73°C, EM (EI): 190,1 M^+.

rac-2-p-tolil-ciclohexanona



303

A una solución de 3,00 g (15,8 mmoles) del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en 60 ml de diclorometano se le añaden por goteo 51,84 g (18,3 mmoles) de una solución del peryodinano de Dess-Martin, la 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1H)-ona, al 15 % en diclorometano y después por goteo durante 30 min una solución de 300 µl de agua en 300 ml de diclorometano. Se agita la solución resultante durante otros 30 min a temperatura ambiente. Después se diluye la mezcla reaccionante con 350 ml de ter-butil metil éter y se concentra por evaporación hasta un cuarto del volumen inicial. Se diluye el residuo con 800 ml de ter-butil metil, se lava con un total de 600 ml de una mezcla 1:1 de una solución saturada de $NaHCO_3$ y una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y con salmuera. Se reúnen los extractos acuosos y se vuelven a extraer con ter-butil metil. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano. Se obtienen 2,39 g de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 189,3 MH^+.

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 350 mg (18,6 mmoles) de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona y 452 mg (19,5 mmoles) de 1-fenil-1,2,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en 10 ml de EtOH se le añaden por goteo 634 mg (0,66 ml, 22,3 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV) y se calienta la mezcla a reflujo durante 7 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añaden en porciones 165 mg de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite, que se lava cuidadosamente con EtOH, se concentra el líquido filtrado por evaporación y se recoge el residuo en diclorometano y NaOH 1 N y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica, se lava con

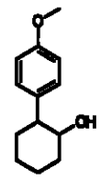
salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol/amoníaco conc. (= 140/10/1). Se recristalizan las fracciones puras en acetato de etilo, obteniéndose 110 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 174-176°C, EM (ISP): 404,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 8 se obtienen las espiropiperidinas de los siguientes ejemplos 9 a 39 partiendo de un material determinado que es un producto comercial, que se ha descrito en la bibliografía técnica o que puede obtenerse por un método similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona.

Ejemplo 9

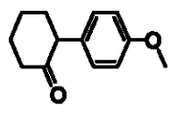
(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 206,1 M^+.

rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 204,1 M^+.

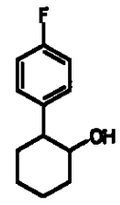
(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona partiendo de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: aceite amarillo, EM (ISP): 420,3 MH^+.

Ejemplo 10

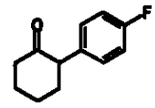
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 194,2 M^+.

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 192,2 M^+.

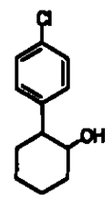
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200 °C, EM (ISP): 408,4 MH^+.

Ejemplo 11

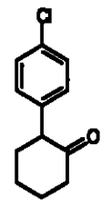
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 84-86°C, EM (EI): 210,2 M^+.

rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona



Sólido incoloro, de p.f. 78-79°C, EM (EI): 208,0 M^+.

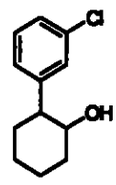
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 204-206° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 12

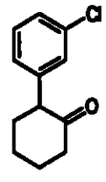
(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 210,1 M^+.

rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona



Aceite incoloro, EM (EI): 208,0 M^+.

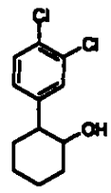
(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 210-212° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 13

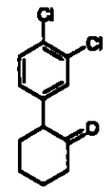
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

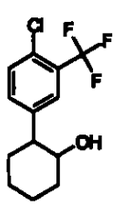
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200° C, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 14

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

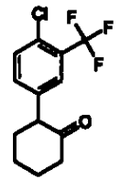
rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



306

Sólido incoloro, de p.f. 73-74°C, EM (EI): 278,0 M^+.

rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Aceite amarillo claro, EM (EI): 276,0 M^+.

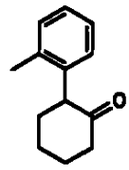
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 492,2 MH^+.

Ejemplo 15

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-o-tolil-ciclohexanona



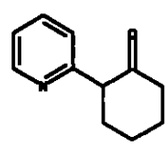
(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-o-tolil-ciclohexanona: cristales ligeramente amarillos, EM (ISP): 404,4 MH^+.

Ejemplo 16

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-piridin-2-il-ciclohexanona



309

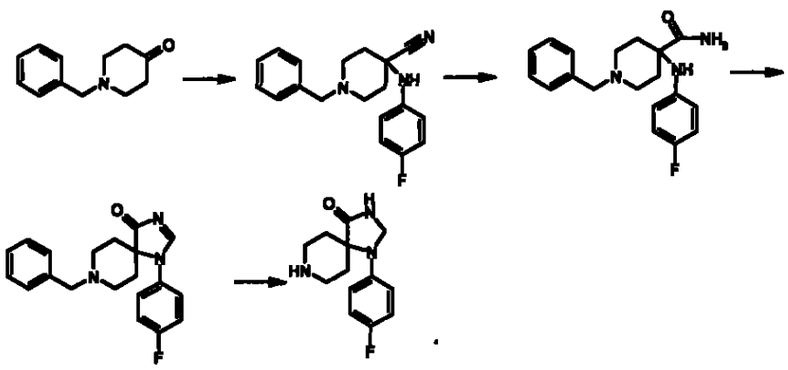
(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 2-piridin-2-il-ciclohexanona: sólido blanco mate, MS(ISP): 391,2 MH^+.

Ejemplo 17

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



a) 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de 120 g (634 mmoles) de 1-bencil-4-piperidona, 77,5 g (697 mmoles) de 4-fluoranilina y 62,9 g (634 mmoles) de cianuro de trimetilsililo en 400 ml de ácido acético. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 500 g de hielo, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se recristaliza el residuo cristalino en Et_2O, obteniéndose 152 g del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 310,1 MH^+.

b) amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico

Se añaden lentamente a 500 ml de ácido sulfúrico del 90 % a 0°C 152 g (493 mmoles) del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-

piperidina-4-carbonitrilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, después se enfría a 0 °C, se diluye con 200 ml de agua, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 155 g de amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales ligeramente marrones, EM (ISP): 328,3 MH^+.

c) 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona

En un reactor sellado se irradia en un microondas a 150°C durante 10 min. una solución de 155 g (473 mmoles) de la amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en 200 ml de ortoformiato de trietilo y 100 ml de ácido acético y después a 200 °C durante 10 min. más. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se basifica con amoníaco conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se cristaliza el residuo en Et_2O, obteniéndose 85 g de la 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona, cristales ligeramente marrones.

d) 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 81 g de 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 960 ml metanol y 24 ml de ácido acético se le añaden 21,2 g de Pd al 10 % sobre carbón y se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra, se diluye con 100 ml de agua, se basifica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se

cristaliza el residuo, 23 g de producto en bruto, en AcOEt, obteniéndose 6,6 g de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 250,2 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona, goma incolora, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 18

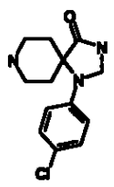
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 17d) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 406,3 $[M-H]^+$.

Ejemplo 19

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una mezcla de 1,5 g (2,97 mmoles) de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona in 4,5 ml THF, 4,5 ml de agua y 4,5 ml de metanol se le añaden 0,85 g (35,6 mmoles) de LiOH en polvo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se agita el residuo con agua. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,55 g) en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 266,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 20

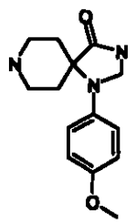
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (EP921125) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 404,5 MH^+.

Ejemplo 21

(rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la 4-metoxi-fenil-amina de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 262,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

311

Ejemplo 22

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 422,5 MH^+.

Ejemplo 23

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 438,5 MH^+, 455,6 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 24

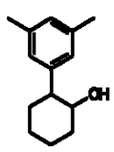
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 25

(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanol

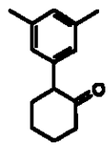


Cristales incoloros, de p.f. 51-51,5°C, EM (EI): 204,2 M^+.

314

312

rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales de color blanco mate, de p.f. 55-56,5°C, CG/LC-EM (EI): 202 M^+.

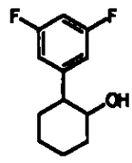
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 26

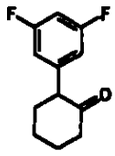
(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 80-82°C, EM (EI): 212,1 M^+.

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 61,5-62,5°C, EM (EI): 210,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

316

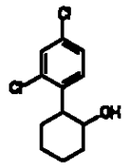
313

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 444,9 MH^+.

Ejemplo 27

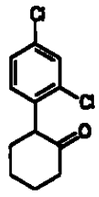
(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 72-72,5°C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, de p.f. 94,7-95,5°C, EM (EI): 242,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

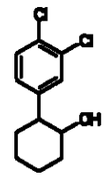
Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 28

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

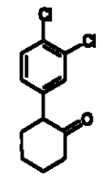
316

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

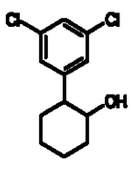
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 29

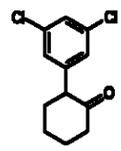
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 90-90,3 °C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 76-77 °C, EM (EI): 242,1 M^+.

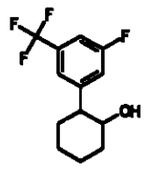
rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 30

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol

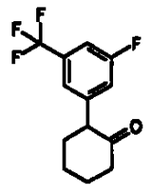


Se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución agitada de 8,00 g (32,9 mmoles) de 3-fluor-5-trifluormetil-bromo-benceno en 40 ml de Et_2O y se le añaden por goteo 20,56 ml (32,9 mmoles) de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano. La reacción es muy exotérmica y se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. Pasados 30 min. a -78 °C se añaden 2,66 ml (2,58 g, 26,3 mmoles) de óxido de ciclohexeno y después 3,75 ml (4,2 g, 29,6 mmoles) de eterato de dietilo del trifluoruro de boro. Este último tiene que añadirse por goteo para mantener la temperatura por debajo de -70 °C. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a -78 °C y seguidamente se interrumpe la reacción por adición de 40 ml de una solución acuosa saturada de $KHSO_4$, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se extrae con ter-butil metil éter. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se

316

filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto, 7,53 g de cristales ligeramente amarillos, por recristalización en n-heptano, obteniéndose 4,90 g del rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 76,5-77,4 °C, EM (EI): 262,1 M^+.

rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Por oxidación con el peryodinano de Dess-Martin del modo descrito para la rac-2-p-tolil-ciclohexanona permite obtener la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en forma de cristales ligeramente amarillos, de p.f. 56,5-58,5 °C, EM (EI): 260,1 M^+.

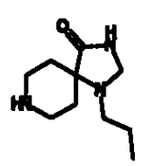
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 495,0 MH^+.

Ejemplo 31

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la propilamina de modo similar al procedimiento descrito para

la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 198,1 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 390,3 MH^+.

Ejemplo 32

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 390,3 MH^+.

Ejemplo 33

(rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 34

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 374,4 MH^+.

Ejemplo 35

(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 384,5 MH^+.

Ejemplo 36

(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 393,0 MH^+.

Ejemplo 37

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

Ejemplo 38

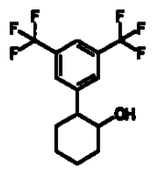
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,3 MH^+.

Ejemplo 39

(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

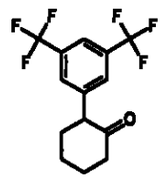
rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



319

Aceite viscoso ligeramente amarillo, EM (EI): 312,1 M^+.

rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 48-50°C, EM (EI): 310,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

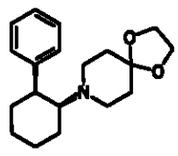
Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, MS (ISN): 490,4 $(M-H)^-$; EM (ISP): 493,1 MH^+.

Procedimiento B

Ejemplo 40

Obtención de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano

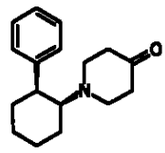


A una solución de 46,0 g de 2-fenil-ciclohexanona (264 mmoles) y 31,5 g (220 mmoles) de 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 380 ml de tolueno se le añaden 4,18 g (22 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y la enamina en bruto resultante se disuelve en 900 ml de 1,2-dicloroetano y 8 ml de ácido acético. A esta solución se le añaden en porciones 69,0 g (308 mmoles) de triacetoxiborhidruro

322

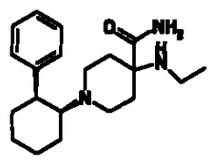
sódico. Después de un tiempo total de reacción de 2,5 h se trata la mezcla reaccionante con 250 ml de NaOH 2 N y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice (10:1) empleando como eluyente una mezcla n-heptano/AcOEt (= 10/1) y después n-heptano/AcOEt (= 9/1) y finalmente con AcOEt, obteniéndose 44,85 g (68 %) del (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 302,4 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona



Se calienta a reflujo durante 16 h una solución de 44,85 g (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 100 ml de metanol y 445 ml de HCl 6 N. Seguidamente se basifica la mezcla reaccionante con Na_2CO_3, se extrae con diclorometano, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el n-heptano: se obtienen 28,85 g de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en forma de aceite amarillo pegajoso. EM (ISP): 258,3 MH^+.

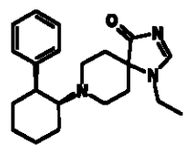
c) amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 300 mg (1,17 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH y 106 mg (1,29 mmoles) de clorhidrato de etilamina disueltos en 0,126 ml (1,58

mmoles) de una solución acuosa al 70 % de trietilamina se le añaden en porciones 84 mg (1,29 mmoles de KCN y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2,75 días. Se diluye la mezcla reaccionante con amoníaco al 25 % en agua y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 0,38 g del (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo que se disuelve en 2,6 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después se vierte la mezcla sobre amoníaco del 25 % en agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con una mezcla 2/1 de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,16 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de aceite amarillo claro, EM (ISP): 330,4 MH^+.

d) (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 20 h una solución de 0,16 g (4,9 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 5,5 ml (15 mmoles) de ortoformiato de trietilo y 0,5 ml de ácido acético en 8,5 ml de tolueno. Se diluye la mezcla a temperatura ambiente con 20 ml de agua, se basifica con amoníaco del 25 % y se extrae con diclorometano. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en

bruto por cromatografía HPLC preparativa con una columna de fase inversa y aplicando un gradiente de H_2O/MeCN, de este modo se obtienen 90 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite ligeramente amarillo, que se cristaliza en Et_2O, EM (ISP): 340,4 MH^+.

Esta etapa de ciclación d) puede llevarse también a cabo por irradiación en microondas, del modo descrito en los ejemplos 58-63.

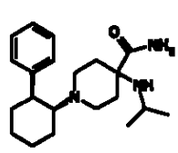
e) (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 90 mg (0,265 mmoles) de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de metanol se le añaden en porciones 16 mg (0,398 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y a 60°C durante una hora más. Se concentra la mezcla por evaporación y se recoge el residuo en 20 ml de diclorometano y 20 ml de amoníaco del 12 %. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 81,3 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 342,4 MH^+.

Ejemplo 41

(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 230 mg (0,89 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 94 mg

(0,98 mmoles) de clorhidrato de isopropilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta obtener una solución (5 min.). Después se añade 1 ml de agua y 64 mg (0,98 mmoles) de KCN y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelven 245 mg resultantes del (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, un aceite amarillo, en 1,5 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se vierte la mezcla sobre amoníaco al 25 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 3:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 142 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de aceite de color amarillo claro, EM (ISP): 344,6 MH^+.

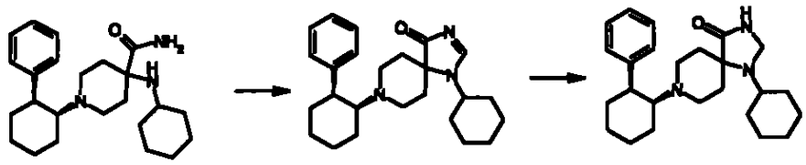
(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 132-134°C, EM (ISP): 356,4 MH^+.

De modo similar al ejemplo 41 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 42-46 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 42

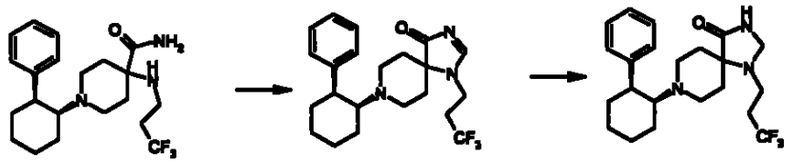
(rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y clorhidrato de ciclohexilamina: sólido incoloro, de p.f. 183-185° C, EM (ISP): 396,5 MH^+.

Ejemplo 43

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2,2,2-trifluorpropil-amina: sólido incoloro, de p.f. 154-156 ° C, EM (ISP): 410,3 MH^+.

Ejemplo 44

(rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2-metoxietilamina: goma incolora, EM (ISP): 372,4 MH^+.

Ejemplo 45

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato

de la 1-(2-aminoetil)-piperidina: goma incolora, EM (ISP): 425,5 MH^+, 442,5 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 46

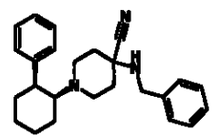
(rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)-morfolina: cristales incoloros, EM (ISP): 427,6 MH^+.

Ejemplo 47

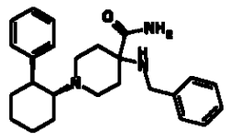
(rac,cis-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo



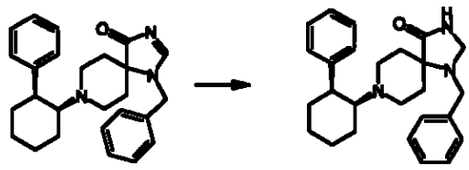
A una solución agitada de 232 mg (0,90 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 4 ml de ácido acético se le añaden a temperatura ambiente 0,270 mg (276 ml, 2,52 mmoles) de bencilamina. Se enfría la mezcla a 0°C, después se agrega una solución de 168 mg (2,58 mmoles) de KCN en 0,7 ml de agua y se agita la solución a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoníaco concentrado y se extrae con AcOEt. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de n-hexano/AcOEt: se obtienen 270 mg del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 374,5 MH^+.

b) amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución de 255 mg (6083 mmoles) del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en 1,7 ml de H_2SO_4 del 90 %. A continuación se vierte la mezcla sobre amoníaco al 12 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 2:1 de AcOEt/MeOH, se obtienen 176 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido amorfo de color blanco mate, EM (ISP): 392,4 MH^+.

c) (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 185°C, EM (ISP): 404,6 MH^+.

De modo similar al ejemplo 47 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 48-57 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 48

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la propilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 356,3 MH^+.

Ejemplo 49

(rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopropilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 354,3 MH^+.

Ejemplo 50

(rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la butilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 51

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 52

(rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 368,2 MH^+.

Ejemplo 53

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la pentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 54

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isopentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 55

(rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopentilamina: espuma incolora, EM (ISP): 382,3 MH^+.

Ejemplo 56

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclohexanometilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 410,4 MH^+.

Ejemplo 57

(rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la fenetilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 58

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

En la penúltima etapa de síntesis de este ejemplo se utiliza la irradiación en microondas como foco de calor.

Una solución de la amida del ácido (rac,cis)-4-ciclohexil-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, obtenida de modo similar al descrito en el ejemplo 40c) a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de ciclohexiletilamina, en una mezcla de ortoformiato de trietilo/ácido acético (= 95/5) en un tubo sellado se irradia en microondas a 120°C durante 20 minutos. Se basifica la mezcla reaccionante con amoníaco conc., se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en bruto que se emplea directamente en la última etapa, la reducción con $NaBH_4$, del modo descrito en el ejemplo 40e).

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y clorhidrato de la ciclohexiletilamina, en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 58 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 59-64 partiendo de un material

determinado, ya sea un producto comercial, ya sea un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 59

(rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la 3,4-dicloroanilina: polvo incoloro, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 60

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-hexilamina: polvo incoloro, EM (ISP): 398,5 MH^+.

Ejemplo 61

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y 4-aminobenzo-trifluoruro: polvo incoloro, EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 62

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 3,3,3-trifluoretilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 396,3 MH^+.

Ejemplo 63

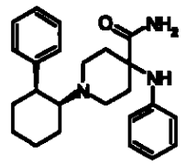
(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)tiomorfolina: sólido incoloro, EM (ISP): 443,4 MH^+.

Ejemplo 64

(rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

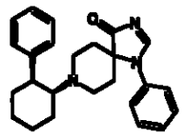
a) amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 2,00 g (7,78 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (ejemplo 40b) en 30 ml de ácido acético se le añaden 2,03 g (21,8 mmoles) de anilina y lentamente a 0°C una solución de 1,42 g (21,8 mmoles) de cianuro potásico en 5 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, se obtienen 2,90 g del (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo. Se disuelve este último en 20 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de agua-hielo, se basifica la solución con NaOH conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4, se

filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,862 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 378,3 MH^+.

b) (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 85 mg (2,25 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,24 ml de AcOH en 4 ml de tolueno. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoníaco concentrado y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente: se obtienen 119 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite amarillo claro, que se cristaliza en pentano para obtener un polvo blanco mate, EM (ISP): 388,3 MH^+.

c) (rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,300 ml de una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen

las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 67 mg de la 2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 404,6 MH^+.

Ejemplo 65

(rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (ejemplo 64a) en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,800 ml de una solución 1 M de cloruro de etil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 52 mg de la (rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso de color blanco mate, EM (ISP): 418,6 MH^+.

Ejemplo 66

(rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una suspensión de 90 mg (0,238 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 64a) en 1 ml de tolueno con 1,7 g (23,6 mmoles) de 2-metoxipropeno. Se añaden a temperatura ambiente 220 mg (1,16 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ en porciones de unos 50 mg. Se produce una reacción exotérmica. Una vez finalizada la última adición se trata la mezcla reaccionante con NaOH 1 N y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se

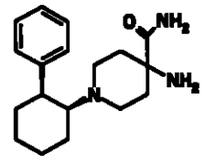
filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol. Se recogen las fracciones, se cromatografían de nuevo en columna empleando como eluyente una mezcla 9:1 de tolueno/diisopropilamina, de este modo se obtienen 28 mg de la (rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Procedimiento B1

Ejemplo 67

Obtención de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

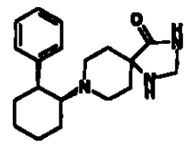
a) amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 1,29 g (5,0 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 11 ml de EtOH se le añaden 0,295 g (5,5 mmoles) de cloruro amónico, se agita la mezcla reaccionante durante 5 min y después se añaden 0,359 g de KCN (5,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con 10 ml de agua, se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se disuelve el residuo, 1,45 g del (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, en 15 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de 45 ml de amoníaco conc. y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica

el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. El producto purificado cristaliza a temperatura ambiente y se tritura en Et_2O, se filtra y se seca, obteniéndose 1,04 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales de color blanco mate, EM (ISP): 302,3 MH^+.

b) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta por irradiación en microondas a 120°C durante 10 min una suspensión de 220 mg (0,73 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,05 ml de AcOH. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo ((rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite marrón claro) en 5 ml de metanol. A esta solución se le añaden en porciones 206 mg (5,44 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre diclorometano y amoníaco diluido (H_2O/amoníaco conc. = 1/1), se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando un gradiente de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 170 mg de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 126-128°C (desde pentano/Et_2O = 5/1), EM (ISP): 314,1 MH .

c) (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

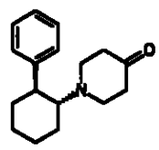
A una solución de 37 mg (0,12 mmoles) de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,013 ml (12,4 mg, 0,18 mmoles) de ciclopropano-carboxaldehído y 0,059 ml (57 mg, 0,23 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se calienta la mezcla agitada a 60°C durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 40°C, se le añaden 15 mg (0,24 mmoles) de $NaCNBH_3$ y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante una hora más. Se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se concentra, se recoge el residuo en 10 ml de diclorometano y 5 ml de NaOH 1 N y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se filtra la suspensión a través de un tapón de Dicalite, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite amarillo resultante (47 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, recuperándose 19,1 mg del material de partida y obteniéndose 4,7 mg de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro, EM (ISP): 368,4 MH^+.

Procedimiento C

Ejemplo 68

Obtención de la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

(rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona



A una solución de 500 mg (2,85 mmoles) de la (rac,trans)-2-fenil-ciclohexilamina y 40 mg (0,29 mmoles) de carbonato potásico en 5 ml de EtOH se le añade por goteo una solución de 1,15 g (4,27 mmoles) de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinio en 2 ml de agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 45 min. Se añade agua, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de hexano/AcOEt, de este modo se obtienen 540 mg de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 258,3 MH^+.

(rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Partiendo de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona y de anilina con arreglo a la secuencia de reacciones ya descrita para la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y pasando a través de los productos intermedios (rac,trans)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo (EM (ISP): 360,4 MH^+) y (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (EM (ISP): 388,4 MH^+), se obtiene la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 254-256°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Procedimiento D

Ejemplo 69

(rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 100 mg (0,26 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) en 5 ml de DMF se le añaden 10 mg (0,42 mmoles) de hidruro sódico y se agita la mezcla en atmósfera de argón a

temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añaden 60 mg (0,43 mmoles) de yoduro de metilo a la solución amarillenta y se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. Se concentra la mezcla reaccionante formada, se disuelve en agua y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto (160 mg de aceite amarillo) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de 95/5 a 90/10 de diclorometano/metanol, de este modo se obtienen 27,1 mg de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 404,6 MH^+.

De modo similar al ejemplo 69 se obtienen las espiro-piperidinas siguientes de los ejemplos 70-72 partiendo de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) y del correspondiente haluro de alquilo.

Ejemplo 70

(rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de etilo: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 71

(rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de isopropilo: sólido incoloro, EM (ISP): 432,6 MH^+.

Ejemplo 72

(rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

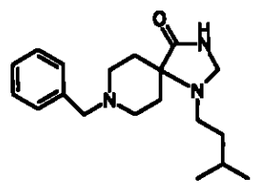
Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con bromuro de bencilo: sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

Procedimiento E

Ejemplo 73

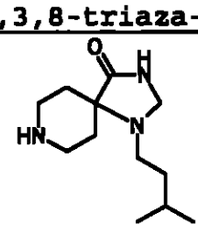
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 100 mg (0,408 mmoles) de 8-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (p.f. 164-166°C) y 0,062 ml (49,2 mg, 0,571 mmoles) de isovaleraldehído en 3 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 130 mg (0,611 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 128 mg de la 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 139-140°C, EM (ISP): 316,4 MH^+.

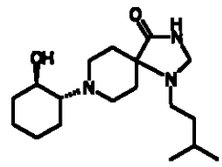
b) 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se desbencila una solución de 130 mg (0,412 mmoles) de 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de metanol con hidrógeno en presencia de 30 mg de Pd al 10 % sobre C

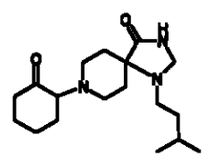
a temperatura ambiente durante una noche. Seguidamente se filtra la mezcla reaccionante a través de un tapón de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado: se obtienen 70 mg de la 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 103-105°C, EM (ISP): 226,3 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 225 mg (1,0 mmoles) de 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,11 ml (162 mg, 1,65 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h, después se le añaden otros 0,5 ml (0,5 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 6 h más. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se purifican los 404 mg de aceite incoloro por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH. Se trituran las fracciones puras en una mezcla 1:1 de pentano/Et_2O, obteniéndose 79 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 140-142°C, EM (ISP): 324,3 MH^+.

d) rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución enfriada de 165 mg (0,51 mmoles) de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de diclorometano, 1,7 ml de DMSO y

0,355 ml (258 mg, 2,55 mmoles) de trietilamina se le añade por goteo a 0°C una solución de 250 mg (1,57 mmoles) de un complejo de trióxido de azufre-piridina en 1,5 ml de DMSO. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre 15 ml de agua y se extraen extensamente con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 186 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 123 mg de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales amarillentos. Por recristalización de una muestra en Et_2O se obtiene un compuesto incoloro, de p.f. 144-146°C, EM (ISP): 322,3 MH^+.

e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

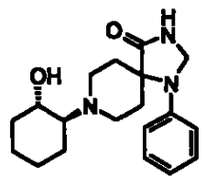
A una solución enfriada de 108 mg (0,336 mmoles) de rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de THF abs. se le añaden por goteo a -70°C 0,43 ml de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF y, después de 1 h a -70°C, otros 0,2 ml (total: 90 mg, 1,07 mmoles) de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF. Después de 1 h a -70°C se interrumpe la reacción por adición de 5 ml de una solución acuosa de NH_4Cl al 20 %. Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 157 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 60 mg de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo amorfo que puede cristalizarse en Et_2O, p.f. 192-194°C, EM (ISP): 400,4 MH^+.

342

Ejemplo 74

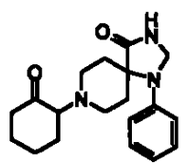
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a)(rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 330,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo, EM (ISP): 328,4 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 406,5 MH^+.

Ejemplo 75

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y p-fluorfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 76

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y o-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 77

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 4-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 78

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 79

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 80

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 2-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 81

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-clorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 82

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 83

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 84

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3,4-diclorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 85

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 86

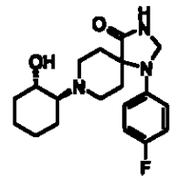
(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-trifluormetilfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 87

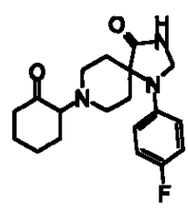
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 348,4 MH^+.

b) rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 346,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 88

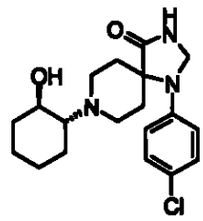
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-clorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 89

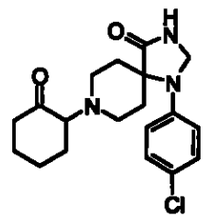
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 364,2 MH^+.

b) rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 362,2 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento

descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 90

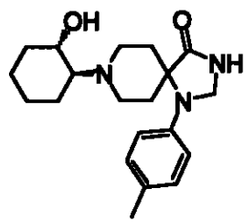
(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 91

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

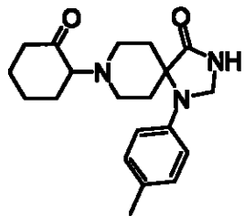
a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 344,4 MH^+.

351

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla clara; EM (ISP): 342,3 MH^+.

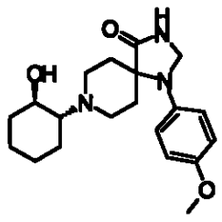
c) (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 438,4 MH^+.

Ejemplo 92

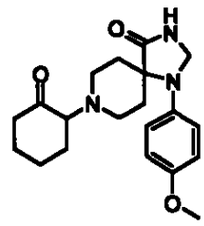
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 360,3 MH^+.

b) rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 358,2 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-

353

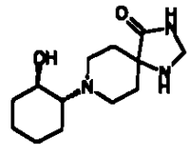
espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 470,3 MH^+.

Procedimiento F

Ejemplo 93

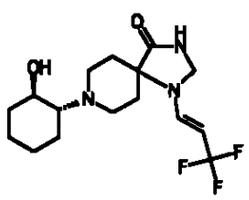
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 400 mg (2,58 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 5 ml de EtOH se le añaden 417 mg (4,25 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se concentra la suspensión resultante y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando metanol como eluyente, se obtienen 547 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro. Se tritura una muestra en Et_2O que presenta un p.f. de 244-245 °C y EM (ISP): 254,4 MH^+.

b) (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

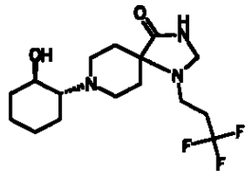


A una solución de 400 mg (1,58 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 247 mg (2,20 mmoles) de 3,3,3-trifluorpropionaldehído en 60 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 500 mg (2,36 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura

806

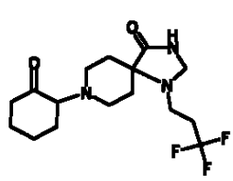
ambiente durante 64 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 490 mg de la (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amorfo incoloro, EM (ISP): 348,4 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 490 mg (1,41 mmoles) de (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 40 ml de metanol se le añaden 20 mg de Pd al 10 %/C y se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Después se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 8:2 de AcOEt/MeOH: se obtienen 373 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de un aceite incoloro que se recristaliza en Et_2O: se obtienen 304 mg de cristales incoloros de p.f. 185-187 °C, EM (ISP): 350,4 MH^+.

d) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Por oxidación de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-

(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona con un complejo de trióxido de azufre-piridina del modo descrito para la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d) se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 196-198 °C, EM (ISP): 348,4 MH^+.

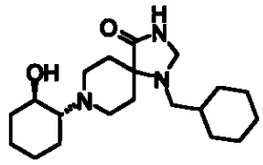
e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de un modo similar al descrito para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e) se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 197-198 °C, EM (ISP): 426,2 MH^+.

Ejemplo 94

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

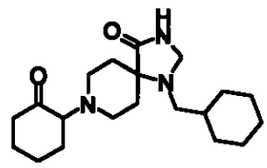
a) (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 150 mg (0,59 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93a) y 98 mg (0,83 mmoles) de ciclohexanocarboxaldehído en 3,5 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 198 mg (0,889 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Seguidamente se interrumpe la reacción

añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 219 mg de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 350,4 MH^+.

b) rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 348,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

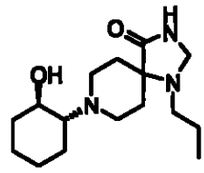
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 95

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

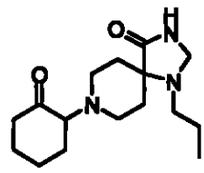
359

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del propionaldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 296,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de goma amarilla; EM (ISP): 294,3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-

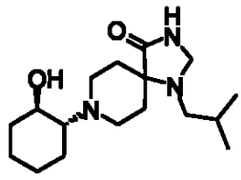
360

oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla clara; EM (ISP): 372,3 MH^+.

Ejemplo 96

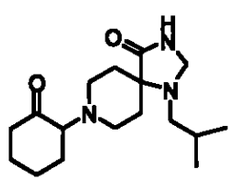
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del isobutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 310,3 MH^+.

b) rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-

espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla; EM (ISP): 308,3 MH^+.

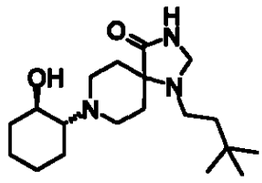
c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-isobutil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 386,4 MH^+.

Ejemplo 97

(rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

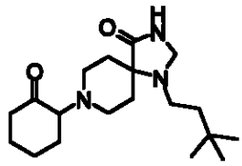
a) (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3,3-dimetilbutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-1-

(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 338,3 MH^+.

b) rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo; EM (ISP): 336,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

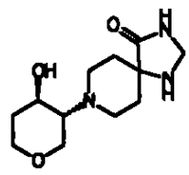
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 414,3 MH^+.

Ejemplo 98

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

361

(rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta a 150°C por irradiación en microondas durante 30 min una solución de 550 mg (3,54 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 390 mg (3,90 mmoles) del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano en 8 ml de EtOH. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía HPLC prepar. en fase inversa (YMC, ODS-AQ, C_{18}) con un gradiente AcOEt/MeOH en el que el metanol pasa del 0 % al 60 %: se obtienen 180 mg de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 256,2 MH^+.

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

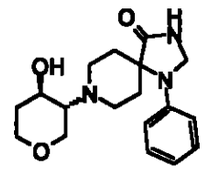
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar a la secuencia descrita para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93): (a) alquilación con 3,3,3-trifluorpropano (ejemplo 93b), b) hidrogenación (ejemplo 93c), c) oxidación (ejemplo 93d) y d) reacción con fenil-litio (ejemplo 93e), de este modo se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 428,3 MH^+.

Ejemplo 99

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

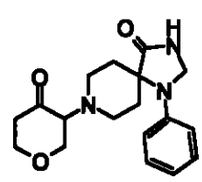
364

a) (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 330,3 MH^+.

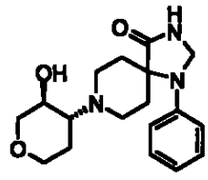
c) (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

Ejemplo 100

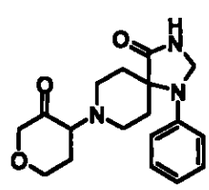
(rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 330,3 MH^+.

c) (rac,cis-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

Procedimiento G

Ejemplo 101

(rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

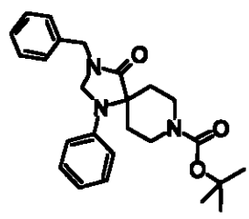
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-1-fenil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1965), 21, 3277-83) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 406,5 MH^+.

Procedimiento H

Ejemplo 102

(rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

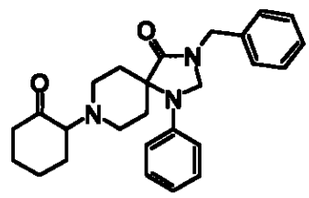


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ter-butil éster del ácido 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (J. Med. Chem. (1992), 35, 423-30) y del bromuro de bencilo de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 69) empleando como base la bis(trimetilsilil)amida potásica en lugar del hidruro sódico. Se obtiene el ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 322,6 $[M-(CO_2+\text{isobutileno})]^+$.

b) 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 90 min una solución de 2,16 g (5,12 mmoles) de ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en 43 ml de acetato de etilo y 25 ml de una solución saturada de HCl en éter. Se filtra la suspensión resultante, se disuelve el filtrado en agua, se trata con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido marrón; EM (ISP): 322,5 MH^+.

c) rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 0,30 g (0,93 mmoles) de la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, 0,14 g (1,0 mmoles) del 2-clorociclohexano y 0,2 ml (1,4 mmoles) de trietilamina en etanol. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra, después se interrumpe la reacción añadiendo una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por purificación del producto en bruto a través de un tapón de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla (10:1) de n-heptano/AcOEt se obtienen 0,14 g de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo claro; EM (ISP): 418,4 MH^+.

d) (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

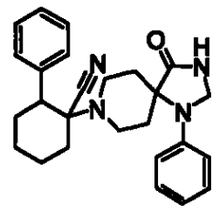
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 496,3 MH^+.

Procedimiento I

Ejemplo 103

8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

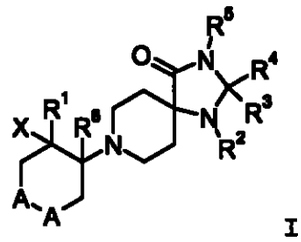


A una mezcla de 0,26 g (1,15 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de AcOH se le añaden 0,2 g (1,15 mmoles) de rac-2-fenilciclohexanona y a continuación se añaden por goteo 0,86 ml (5,75 mmoles) de cianuro de trimetilsililo. Se calienta la mezcla resultante a 80 °C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de hidróxido sódico al 25 % en hielo y se filtra el sólido incoloro resultante. Se disuelve el sólido en 50 ml de diclorometano y se lava con 40 ml de agua, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra: se obtienen 52 mg del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclo-hexano-carbonitrilo en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 415,4 MH^+.

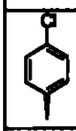
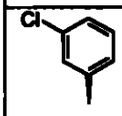
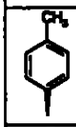
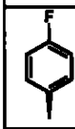
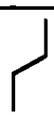
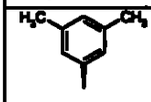
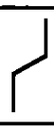
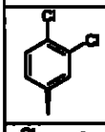
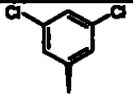
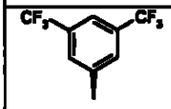
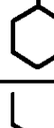
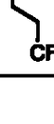
b) 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

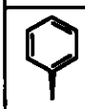
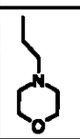
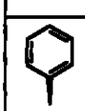
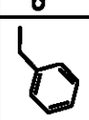
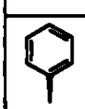
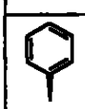
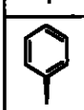
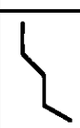
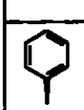
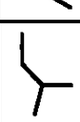
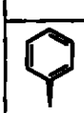
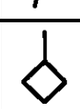
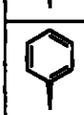
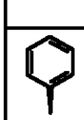
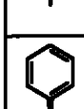
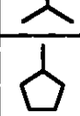
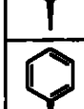
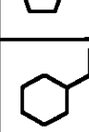
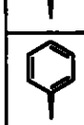
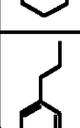
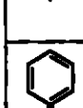
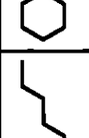
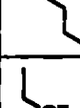
A una solución de 20 mg (0,048 mmoles) del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexano-carbonitrilo en 1,5 ml de THF seco se le añaden a 0°C en atmósfera de argón 0,03 ml (0,096 mmoles) de bromuro de metil-magnesio (solución 3M en THF) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae el producto con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como

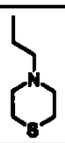
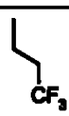
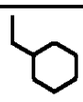
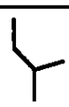
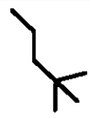
eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo: se obtienen 10 mg de la 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 404,6 MH^+.



I

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	31 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	32 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	33 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	34 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	35 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	36 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	37 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	38 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	39 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	40 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	41 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	42 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	43 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	44 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	45 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	46 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	47 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	48 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	49 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	50 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	51 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	52 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	53 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	54 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	55 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	56 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	57 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	58 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	60 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	62 rac/cis

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	63 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	67 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	73 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	93 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	94 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	95 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	96 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	97 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	98 rac/cis

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un equipo idóneo de molienda.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

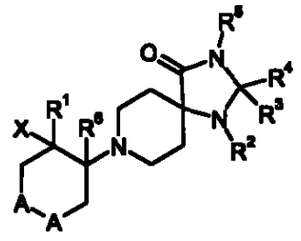
Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

372

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2; y

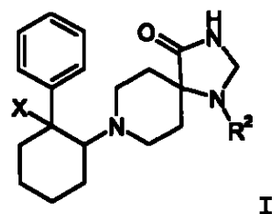
p es el número 2 ó 3;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

375

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-CH_2-$.

3. Compuestos de fórmula I'



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi y

R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo.

4. Compuestos de la fórmula I' según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-O-CH_2-$.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-O-$.

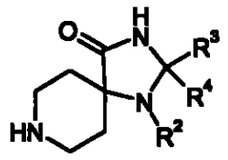
7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en donde el compuesto es:

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-(CH_2)_3-$.

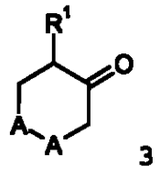
9. Procesos de obtención de compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



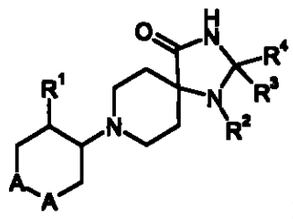
2

con un compuesto de la fórmula



3

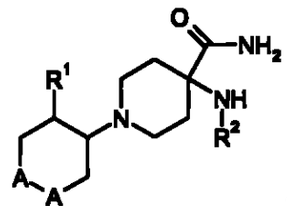
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

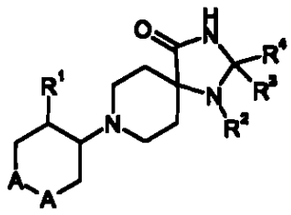
b) la reacción de un compuesto de la fórmula



13

con los acetales o cetales correspondientes

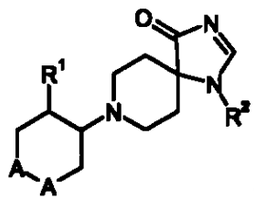
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

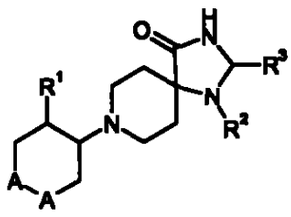
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

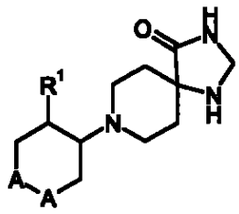
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

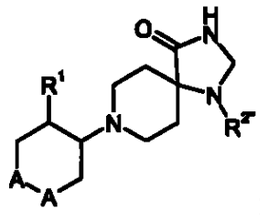
d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$

para obtener un compuesto de la fórmula

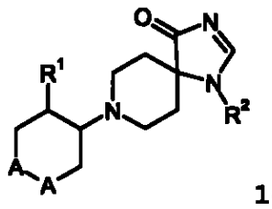


Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}$-CF_3, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}$-NR'R" en el que R' y R" junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y

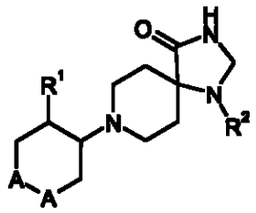
$R^{2"}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}$-NR'R", en la que R' y R" junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

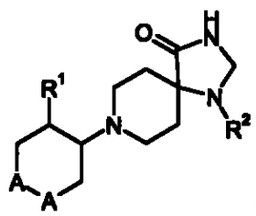
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

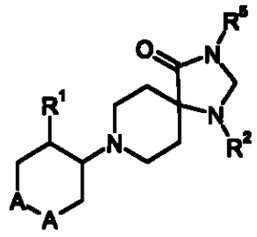
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

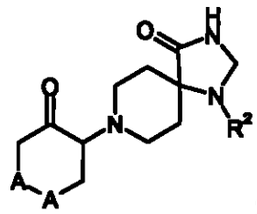
para obtener un compuesto de la fórmula



Ie

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

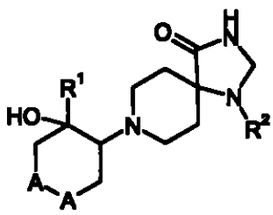
g) la reacción de un compuesto de la fórmula



21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

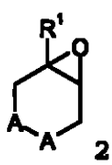
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

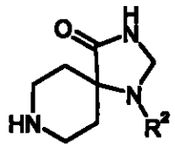
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



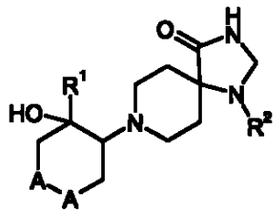
23

con un compuesto de la fórmula



10

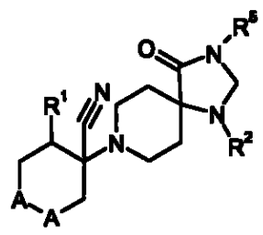
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

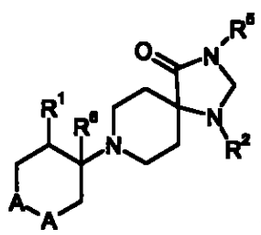
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^6MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, siempre que se prepare con un proceso reivindicado en la reivindicación 9 o con un método equivalente.

11. Un medicamento que contiene uno o mas compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 para el tratamiento de enfermedades, basado en el inhibidor del transportador 1 de glicina.

13. Un medicamento según las reivindicaciones 11 y 12, en donde dichas enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos del proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

14. El uso de un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destina-dos al tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurode-generativa en la memoria y en el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

15. La invención tal como se ha descrito.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22193	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2004/011552	International filing date *(day/month/year)* 14.10.2004	Priority date *(day/month/year)* 23.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/10, A61K31/438, A61P25/18, A61P25/28		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 89 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the opinion
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☒	Box No. VII	Certain defects in the International application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
13.04.2005	16.11.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2399-8287

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/EP2004/011552

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

2-4	as originally filed
1, 5-84	received on 06.08.2005 with letter of 06.08.2005

Claims, Numbers

1-15	received on 06.08.2005 with letter of 06.08.2005

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATI NAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/011552

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 15 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 15

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATI NAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/011552

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

III. Non-establishment of opinion

The scope of claim 15 is not clear - either it means the invention as herein before described in the claims, in which case it is redundant, or it means the invention as described in the claims and the description. However, it is not clear which parts of the description which have not been explicitly been claimed in claims 1-14 are encompassed by claim 15. This claim therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT to such an extent that it has not been searched or examined

V. Reasoned statement

Reference is made to the following document:
D1: EP-A-0 921 125

Novelty

The compounds of present claim 1 differ from those of D1 because of the identity of the R^2 group.
Claims 1-14 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

The compounds of D1 are described as being useful i.a. in the treatment of Alzheimer's disease and/or pain. The technical problem underlying the present application is the provision of further compounds with activity against i.a. Alzheimer's disease and/or pain. This problem has been solved by replacing the phenyl group of D1 by the present R^2 group. In the absence of any prior art demonstrating the equivalence of the present R^2 groups with phenyl in structurally similar compounds with the same biological activity, the skilled man would have no incentive to perform the present modification in the expectation of solving the technical problem. Therefore those claimed compounds which have the alleged activity may be considered inventive.
Claims 1-14 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-14 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

VII. Certain defects

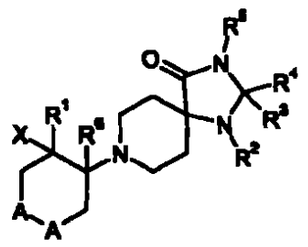
Claim 3 contains all the features of claim 1 and should therefore be formulated as a dependent claim thereof.

Relative terms like "lower" do not have a generally accepted meaning with respect to the maximum number of carbon atoms and are thus ambiguous and not suitable for clearly defining the subject matter for which protection is sought in claims which are directed to a group of organic compounds (Article 6 PCT).

Claim 10 refers to an "equivalent method". However, when a method is to be considered equivalent to the process according to claim 9, and when it should be considered non-equivalent to this process is not clear, hence claim 10 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT.

386

The present invention relates to compounds of formula



I

wherein

A-A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-$;

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_p-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine;

R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or benzyl;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

n is 0, 1 or 2; and

p is 2 or 3;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

Furthermore, the invention includes all racemic mixtures, all their corresponding enantiomers and/or optical isomers.

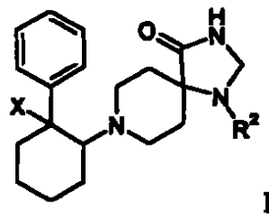
389

The term "heteroaryl" denotes a monovalent aromatic carbocyclic radical, for example pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isothiazolyl or isoxazolyl.

The term "pharmaceutically acceptable acid addition salts" embraces salts with inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methane-sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like.

Preferred compounds of formula I are those, wherein A-A is $-CH_2-CH_2-$.

Especially preferred are further compounds of formula I'



I'

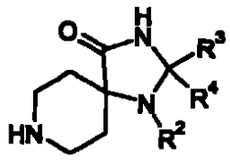
wherein X is hydrogen or hydroxy and R^2 is lower alkyl or $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, for example the following compounds:
(rac,cis)-1-isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one,
(rac,cis)-1-hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or
(rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Preferred are further compounds of formula I, wherein A-A is $-CH_2-O-$ and the other substituents are as described for formula I above. A compounds of these groups is
(rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

Encompassed by the present invention are also compounds, wherein A-A is $-(CH_2)_3-$.

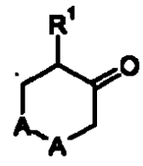
The present compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared by methods known in the art, for example, by processes described below, which process comprises

a) reacting a compound of formula



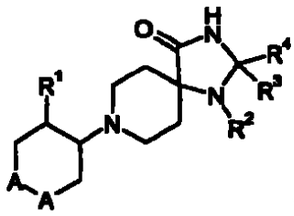
2

with a compound of formula



3

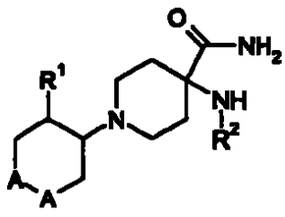
to a compound of formula



Ia

wherein the substituents are as defined above, or

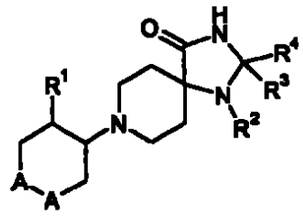
b) reacting a compound of formula



13

with corresponding acetals or ketals

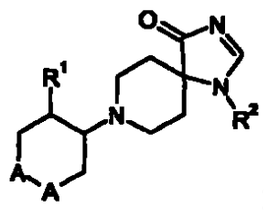
to a compound of formula



Ia

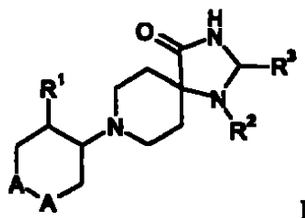
wherein the substituents are as defined above, or

c) reacting a compound of formula



14

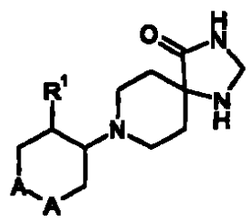
with a Grignard reagent R^3MgX to a compound of formula



Ic

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

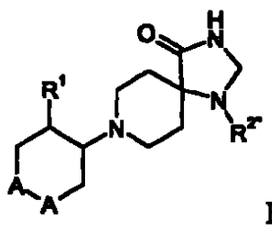
d) reacting a compound of formula



Id

with a compound of formula $R^{2'}CHO$

to a compound of formula

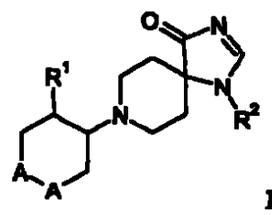


Ib'

wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and

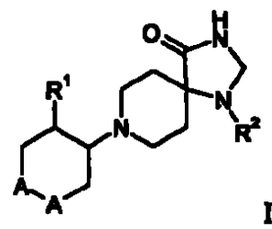
$R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above, or

e) reducing a compound of formula



14

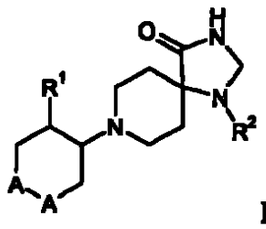
to a compound of formula



Ib

wherein the substituents are as defined above, or

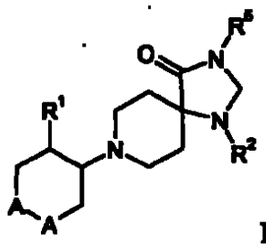
f) reacting a compound of formula



Ib

with a compound of formula R^5X

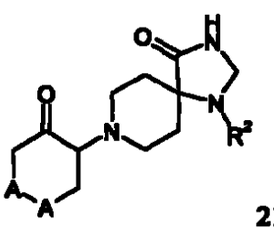
to a compound of formula



Ie

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

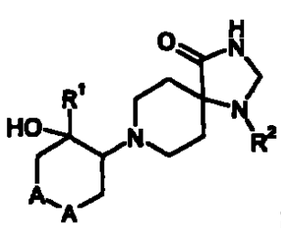
g) reacting a compound of formula



21

with a compound of formula LiR^1

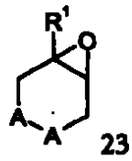
to a compound of formula



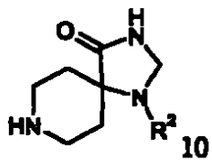
If,

wherein the substituents are as described above, or

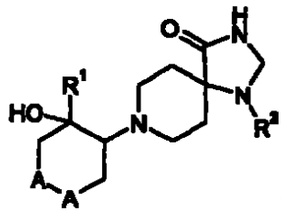
h) reacting a compound of formula


23

with a compound of formula

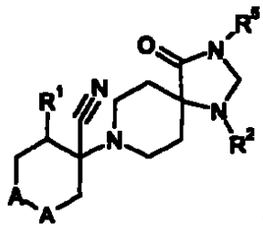

10

to a compound of formula


If,

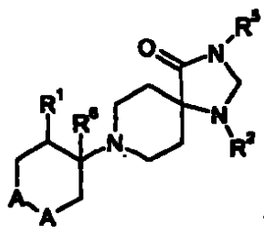
wherein the substituents are as described above, or

i) reacting a compound of formula


29

with R^6MgX

to a compound of formula


Ih

wherein X is halogen and R^6 is lower alkyl and the other substituents are as described above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

The compounds of formula I may be prepared in accordance with process variants a) to i), with the following schemes 1 to 11 and in accordance with the described examples 1 to 103.

The starting material is commercially available or may be prepared in accordance with known methods.

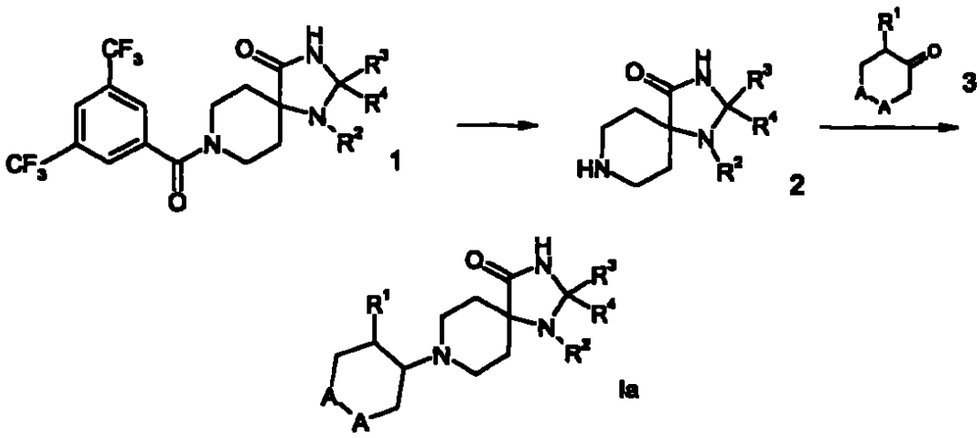
The compounds of the invention can be prepared by processes analogous to those established in the art.

1. Preparation of compounds of formula I following Procedure A

Compounds of formula I with $R^1 - R^4$ as defined above and A-A is $-(CH_2)_{2,3}-$ are prepared by reductive amination of 2-aryl or 2-heteroaryl-cyclohexanone or 2-aryl or 2-heteroaryl-cycloheptanone (3) and an accordingly substituted 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one (2) using procedures established in the art, such as reacting the two components in presence of titanium(IV) tetraisopropoxide in an organic solvent, e.g. EtOH or THF, at ambient temperature to reflux temperature for 1 – 48 h, preferred 20 h, followed by reduction of the intermediate with a reductive agent, preferred a borohydride like $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ or $NaBH_4$, at ambient temperature to reflux temperature, preferred 20 °C to 50 °C.

Procedure A

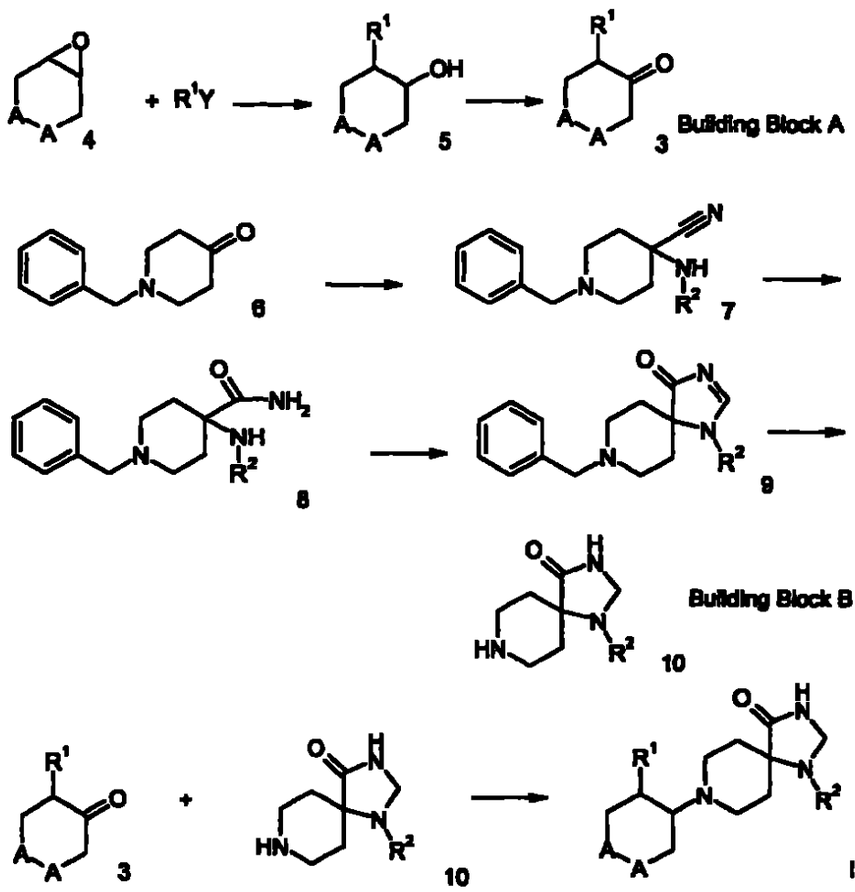
Scheme 1



The substituted 1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ones (2) with R^2, R^3 and R^4 as defined above are prepared from accordingly substituted 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (1) (described in WO0194346) by hydrolysis of the starting material with an inorganic base, e.g. NaOH or LiOH.

Procedure A1

Scheme 2



The new 2-aryl or 2-heteroaryl cyclohexanones or 2-aryl or 2-heteroaryl cycloheptanones (3) (Building Block A) are prepared in analogy to congeners already described in the literature. The first step, reaction of the cyclohexene oxide or cycloheptene oxide with chloro-, bromo- or iodo-magnesium or lithium aryl derivatives (R^1Y) provided the corresponding 2-aryl-cyclohexanols (5) *(Tetrahedron:Asymmetry 5, 223, 1994 and J.Am.Chem. Soc., 106, 3693, 1984)* which were oxidised with periodinane (Dess-Martin reagent) following a known procedure *(J. Org.Cem., 59, 7549, 1994).*

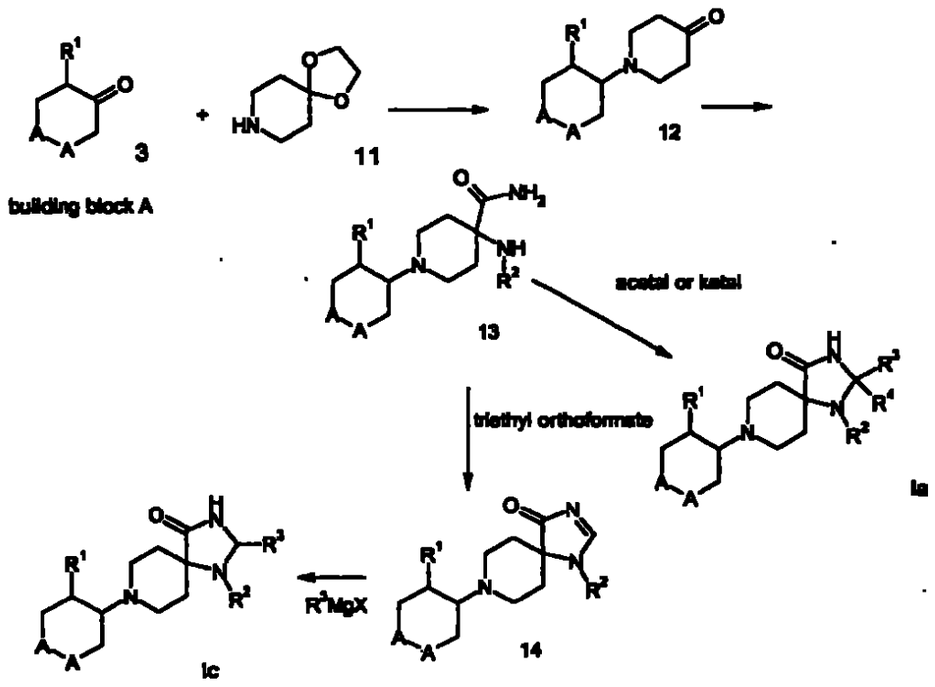
The new 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (10) (Building Block B) are prepared in analogy to procedures described in the literature for the synthesis of such compounds starting from N-protected piperidin-4-ones (6). The 1-benzyl-4-piperidone is first submitted to a Strecker type synthesis providing the 4-cyano-4-amino derivative (7), which is treated with 90 % sulfuric acid

for 1 h to 40 h, preferred 2 h to 4 h at ambient temperature to provide the 4-amido-4-amino compound (8). This compound is then heated together with triethyl orthoformate in presence of acetic acid to reflux temperature for 20 h to 72 h, preferred for 24 h to 48 h, or under microwave irradiation to 120 °C to 200 °C, preferred 150 °C to 200 °C for 10 min. to 30 min., preferred 15 min. to 20 min. The resulting 1-benzyl-spiro-imine (9) is then hydrogenated in presence of Pd on charcoal in a suitable solvent providing the de-protected and saturated 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones (10).

Building blocks A and B are submitted to a reductive amination as described above for Procedure A.

2. Preparation of compounds of formula I following Procedure B

Scheme 3



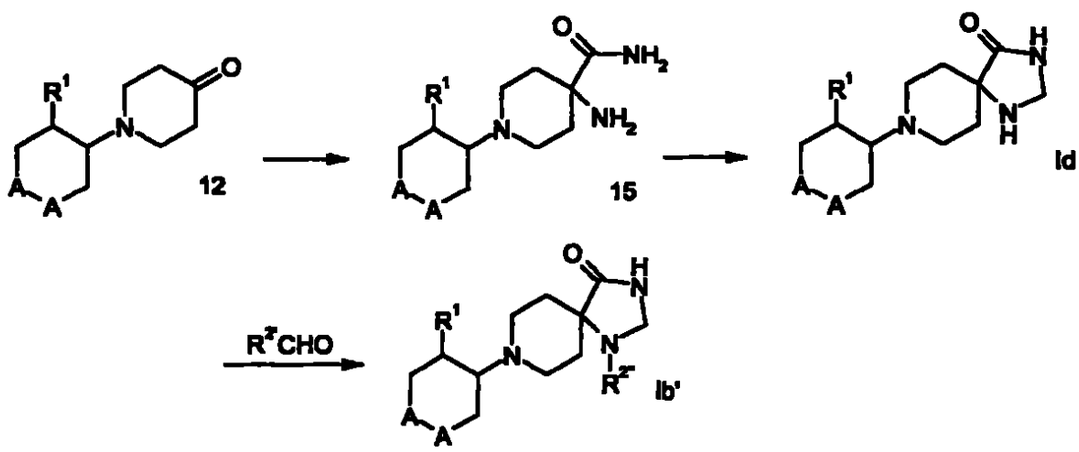
Piperidones (12) are synthesised in two steps from 2-aryl or 2-heteroaryl cyclohexanone or from 2-aryl or 2-heteroaryl cycloheptanone (3) and 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane (11). The reductive amination can be performed following the procedures already mentioned in Procedure A or via the corresponding enamines which are obtained by condensation of the starting materials under acidic conditions, e.g. with p-toluenesulfonic acid, in an azeotrope forming solvent like toluene at reflux temperature for 16 to 48 hours, preferred 24 hours, in an apparatus equipped with a Dean-Stark trap. The enamines are reduced following the procedures described

in Procedure A. Hydrolysis of the ketal under acidic conditions, preferred is aqueous 6N HCl in methanol, at reflux temperature for 1 to 16 hours, preferred 2 to 4 hours, following textbook procedures provides piperidones (12). Following Procedure A1 for intermediate (8) in the synthesis of building block B provides intermediate (13) in Procedure B. Reaction of (13) with triethyl orthoformate provides 1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (14) which after reaction with a Grignard reagent R^3MgX yields final product Ic.

Compounds Ia are synthesized by acid promoted condensation of intermediate (13) with acetals or ketals. The reaction is usually conducted in toluene in which the starting materials are dissolved. To control the exothermic reaction the acid, usually p-toluenesulfonic acid, is added portionwise.

Procedure B1

Scheme 4

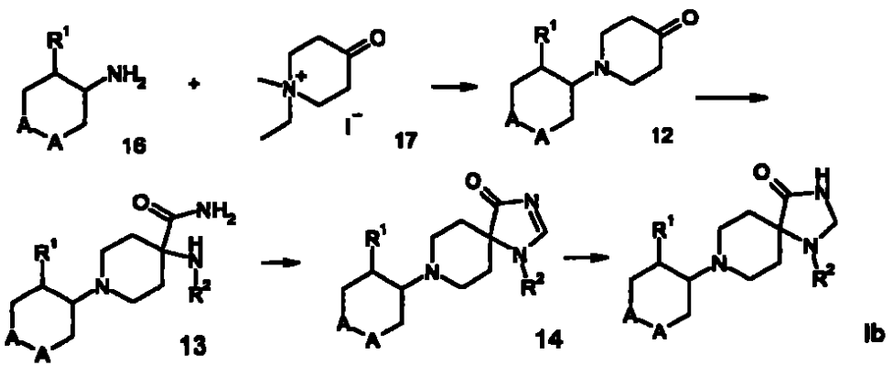


Scheme 4 describes the synthesis of compounds of formulas Id and Ib',
wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and
$R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above.

The N(1)-unsubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-ones Id are prepared following the reaction sequence described for Procedure B utilizing an ammonia equivalent like ammonium chloride. Reductive amination of Id following known procedures provides N-alkylated spiropiperidine Ib'. The reductive amination is done in presence of a borohydride, preferred $NaBH(OAc)_3$ or $NaBH_3CN$, or for less reactive aldehydes is run in two steps: firstly addition of the aldehyde to the amine in presence of titanium(IV) tetraisopropoxide followed by reduction of the intermediate product with a borohydride.

3. Preparation of compounds of formula I following Procedure C

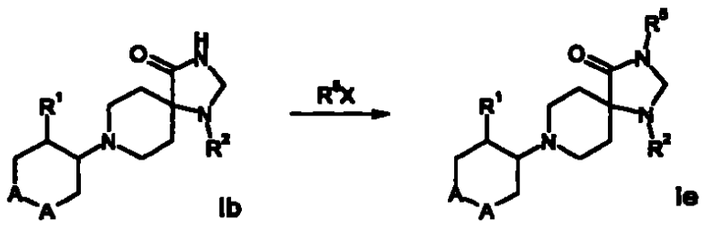
Scheme 5



2-Aryl-cyclohexylamine (16) or 2-aryl-cycloheptylamine or 3-amino-4-aryl-tetrahydro-pyran or 4-amino-3-aryl-tetrahydro-pyran is reacted with 1-ethyl-1-methypiperidinium-4-one iodide (17) following a literature procedure *(J.Org.Chem., 60, 4324, 1995)* to give racemic 1-(2-aryl-cyclohexyl)-piperidin-4-ones (12). These are then submitted to the reaction sequence already described in Procedure B to provide compounds of formula Ib.

4. Preparation of compounds of formula I following Procedure D

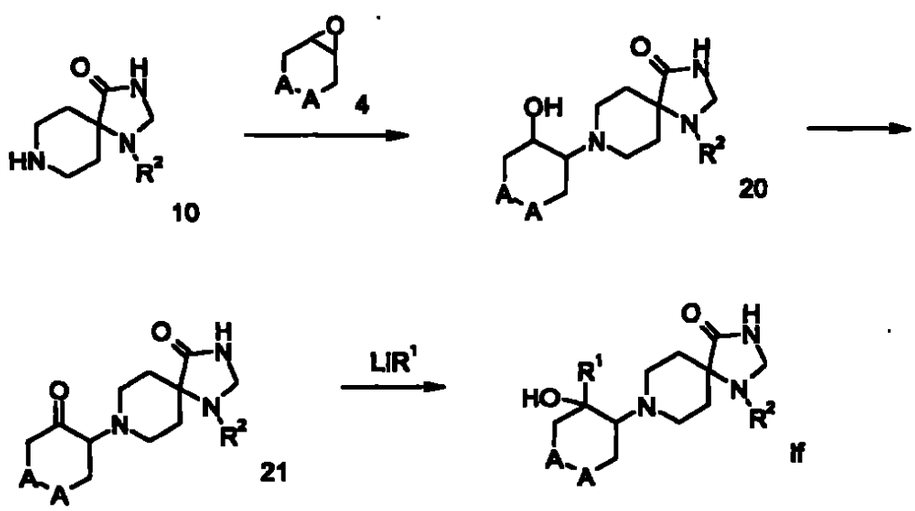
Scheme 6



N(1)-substituted 8-(2-aryl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Ib) are deprotonated with a strong base, i.e. sodium hydride or potassium bis(trimethylsilyl)amide, and then reacted with the corresponding alkyl halide R^5X. The reactions are conducted in a polar, aprotic solvent, preferred is DMF, at ambient temperature.

5. Preparation of compounds of formula I following Procedure E

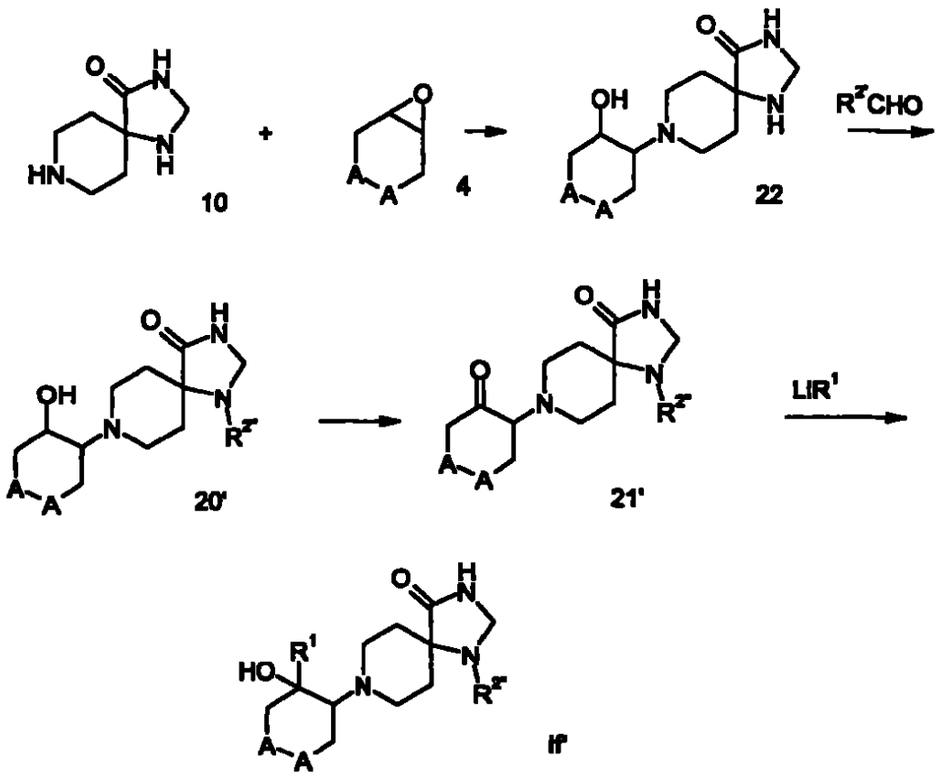
Scheme 7



Reaction of 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) with cyclohexene oxide (4) or 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (4) in a polar solvent, e.g. ethanol, at reflux temperature for 16 to 35 hours, preferred 24 hours, or under microwave irradiation at 150 °C for 30 minutes provides 8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-ones (20). The reaction with 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane gives a mixture of regioisomers. Oxidation of (20) with e.g. sulfur trioxide-pyridine complex provides aminoketone (21) which on reaction with a lithium-aryl reagent LiR^1 leads to the final product If.

6. Preparation of compounds of formula I following Procedure F

Scheme 8



wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and

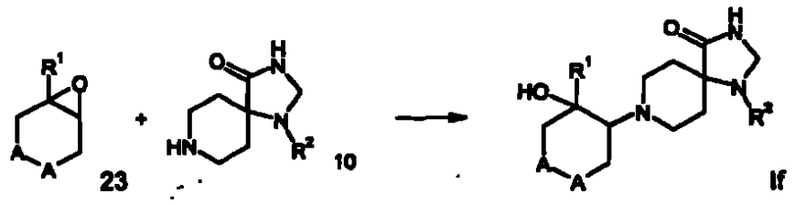
$R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above.

Reaction of 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) with cyclohexene oxide (4) or 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (4) in a polar solvent, e.g. ethanol, at reflux temperature for 16 to 35 hours, preferred 16 to 24 hours, or under microwave irradiation at 150 °C for 30 minutes provides 8-(2-hydroxyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-ones (22). The reaction with 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane gives a mixture of regioisomers. Reaction of (22) with an aldehyde $R^{2'}CHO$ in presence of a reducing agent (reductive amination) provides N(1)-alkylated

derivatives (20'). Oxidation of (20') with sulfur trioxide-pyridine complex gave aminoketone (21') which on reaction with a lithium-aryl reagent LiR^1 leads to the final product If'.

7. Preparation of compounds of formula I following Procedure G

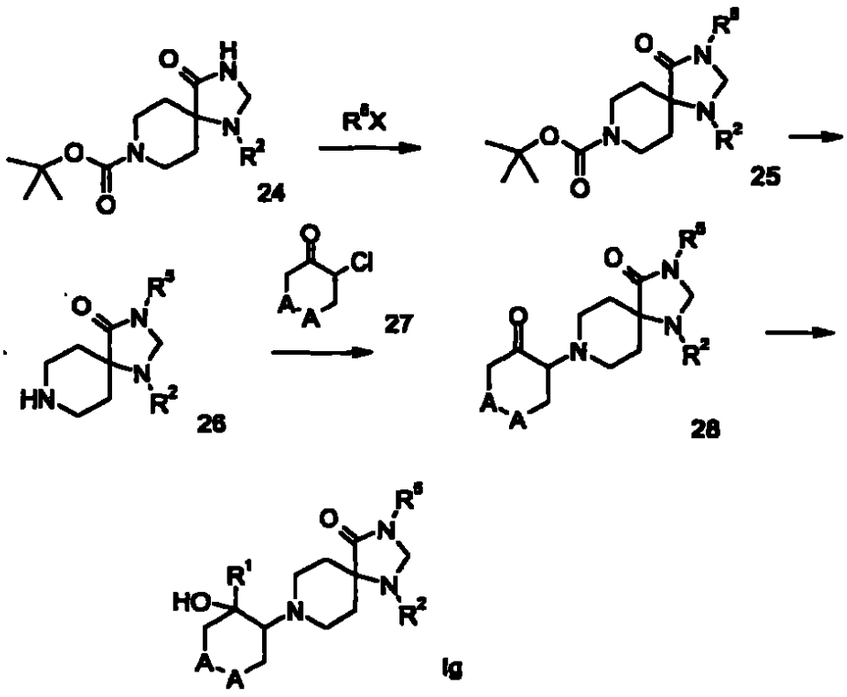
Scheme 9



Reaction of 1-aryl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (A-A = CH_2-CH_2) or its tetrahydropyran analogue (A-A = CH_2-O) (23) with 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (10) provides the final product (If) in one step.

8. Preparation of compounds of formula I following Procedure H

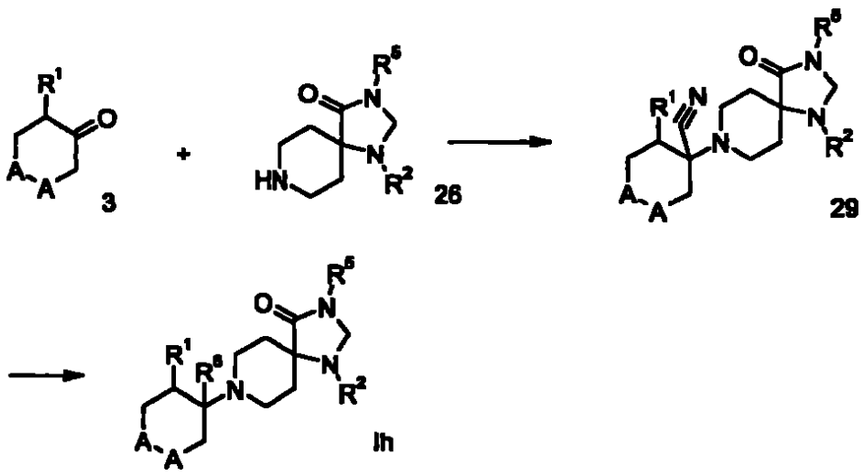
Scheme 10



Alkylation of (24) utilizing the procedure already described in Procedure D gives compound (25). Deprotection of (25) under acidic conditions provides 1,3 disubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (26) which on reaction with 2-chloro-cyclohexanone (27) or 3-chloro-tetrahydro-pyran-4-one (27) or 4-chloro-tetrahydro-pyran-3-one (27) provides ketone (28). Treatment of this ketone with a lithium-aryl reagent LiR^1 following the steps mentioned in Procedure E and Procedure F leads to the final product Ig.

9. Preparation of compounds of formula I following Procedure I

Scheme 11



Reaction of compounds of formula (3) with 1,3 disubstituted 1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (26) in presence of trimethylsilyl cyanide in acetic acid at 80 °C for 16 to 20 hours provides 1-(4-oxo-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-aryl-cyclohexane-carbonitrile (29). Treatment of the latter with an alkyl-magnesium halide of formula R^6MgX for R^6 = lower alkyl in an ether as solvent, preferred is THF, at 0 °C to reflux temperature leads to the final product Ih.

The acid addition salts of the basic compounds of formula I may be converted to the corresponding free bases by treatment with at least a stoichiometric equivalent of a suitable base such as sodium or potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium bicarbonate, ammonia, and the like.

The compounds of formula I and their pharmaceutically usable addition salts possess valuable pharmacological properties. Specifically, it has been found that the compounds of the present invention are good inhibitors of the glycine transporter 1 (GlyT-1).

The compounds were investigated in accordance with the test given hereinafter.

403

Solutions and materials

DMEM complete medium: Nutrient mixture F-12 (Gibco Life-technologies), fetal bovine serum (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicillin/Streptomycin1 % (Gibco life technologies), Hygromycin 0.6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamine 1 mM Gibco life technologies)

Uptake buffer (UB): 150 mM NaCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7.4, 1 mM $CaCl_2$, 2.5 mM KCl, 2.5 mM $MgSO_4$, 10 mM (+) D-glucose.
Flp-in™-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07)cells stably transfected with mGlyT-1b cDNA.

Glycine uptake inhibition assay (mGlyT-1b)

On day 1 mammalian cells, (Flp-in™-CHO), transfected with mGlyT-1b cDNA , were plated at the density of 40,000 cells/well in complete F-12 medium, without hygromycin in 96-well culture plates. On day 2, the medium was aspirated and the cells were washed twice with uptake buffer (UB). The cells were then incubated for 20 min at 22°C with either (i) no potential competitor, (ii) 10 mM non-radioactive glycine , (iii) a concentration of a potential inhibitor. A range of concentrations of the potential inhibitor was used to generate data for calculating the concentration of inhibitor resulting in 50 % of the effect (e.g. IC_{50}, the concentration of the competitor inhibiting glycine uptake of 50 %). A solution was then immediately added containing [^{3}H]-glycine 60 nM (11-16 Ci/mmol) and 25 µM non-radioactive glycine. The plates were incubated with gentle shaking and the reaction was stopped by aspiration of the mixture and washing (three times) with ice-cold UB. The cells were lysed with scintillation liquid, shaken 3 hours and the radioactivity in the cells was counted using a scintillation counter.

As shown in the table below, preferred compounds have an $IC_{50} < 0.10$ µM at GlyT-1.

Example No.	$IC_{50} < 0.10$ µM
51	0.096
53	0.034
54	0.052
56	0.065
57	0.024

406

58	0.025
60	0.049
94	0.05

The compounds of formula I and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, parenterally, e.g. in the form of injection solutions.

The compounds of formula I can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic carriers for the production of pharmaceutical preparations. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acids or its salts and the like can be used, for example, as such carriers for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatine capsules. Suitable carriers for soft gelatine capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Depending on the nature of the active substance no carriers are however usually required in the case of soft gelatine capsules. Suitable carriers for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, glycerol, vegetable oil and the like. Suitable carriers for suppositories are, for example, natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols and the like.

The pharmaceutical preparations can, moreover, contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

Medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically inert carrier are also an object of the present invention, as is a process for their production, which comprises bringing one or more compounds of formula I and/or pharmaceutically acceptable acid addition salts and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical administration form together with one or more therapeutically inert carriers.

The most preferred indications in accordance with the present invention are those, which include disorders of the central nervous system, for example the treatment or prevention of schizophrenia, cognitive impairment and Alzheimer's disease.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, have to be adjusted to the individual requirements in each particular case. In the case of oral administration the dosage for adults can vary from about 0.01 mg to about 1000 mg per day of a compound of general formula I or of the corresponding amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof. The daily dosage may be administered as single dose or in divided doses and, in addition, the upper limit can also be exceeded when this is found to be indicated.

The following examples illustrate the present invention without limiting it. All temperatures are given in degree Celsius. Compounds of examples 1 – 30, 59, 61, 64 – 66, 68 -72, 74 – 92 and 99 – 103 are not encompassed by the present formula I, but they illustrate the preparation of specific new compounds.

Procedure A

Example 1

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
To a solution of 10.0 g (57.4 mmol) rac-2-phenylcyclohexanone in 200 ml THF were added 13.27 g (57.4 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one and 16.3 g (17.0 ml, 57.4 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide. The mixture was stirred under Argon at ambient temperature for 20 h. Then at 40 – 50 ° C/15 mbar the volatiles were distilled off and the residue dissolved in 100 ml EtOH and 20 ml THF. To this stirred solution were added under Argon 2.41 g (38.5 mmol) $NaBH_3CN$ and the mixture stirred at ambient temperature for 20 h. To the reaction mixture were added 25 ml water and the resulting slurry stirred for 30 min. The slurry was filtered through a Dicalite pad which was carefully washed with EtOH. The combined filtrates were evaporated and the residue dissolved in EtOH and a small volume of $CHCl_3$ and a sat. HCl/EtOH solution added. After stirring at ambient temperature for 2 h, the precipitate was collected and the crystals washed with methanol. This solid, (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one hydrochloride, was distributed between 0.1N NaOH and ethyl acetate, the organic phase washed with water to neutral pH, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The resulting slightly yellow residue was re-crystallised from Et_2O: 5.97 g (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 205–208° C, MS (ISP): 390.4 MH^+.

Example 2

(1S,2S)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The two diasteromers of (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) were separated by preparative HPLC on a ChiralPak AD column with iPrOH/heptane 3:97: The first peak isolated was (1S,2S)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (>98 % purity; for elucidation of absolute stereochemistry *vide infra*) as colourless powder: NMR ($CDCl_3$): 2.86 m (1H, C*H*N$_{piperidine}$), 3.18 m (1H, C*H*-phenyl), 4.66 d and 4.68 d (2H, AB-system N-C*H*$_2$-N), 6.42 s (1H, N*H*), 6.79 – 6.86 m (3H, phenyl) and 7.17 t (1H, phenyl) and 7.25 – 7.30 m (4H, phenyl) and 7.51 d (2H, phenyl); MIR: 1706 cm^{-1} (C=O); MS (ISP): 390.4 MH^+.

Elucidation of absolute stereochemistry: To a solution of 24 mg (cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 2) in methanol were added 14 mg 1R-(-)-camphorsulfonic acid and the solution stirred for 10 min. at ambient temperature. The resulting salt slurry was evaporated and the residue crystallized from ethyl acetate. With the single crystal X-ray structural analysis of the 1R-(-)-camphorsulfonic acid salt the absolute configuration at the cyclohexane ring was established as 1S and 2S.

Example 3

(1R,2R)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The second peak isolated (cf. Example 2) was (1R,2R)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (>95 % purity) which showed identical NMR, MIR and MS as Example 2.

Example 4

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cycloheptyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
A mixture of 300 mg (1.6 mmol) rac-2-phenylcycloheptanone, 387 mg (1.7 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one and 544 mg (1.9 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide was heated under microwave irradiation to 200 ° C for 20 min. The reaction mixture was poured onto 1N NaOH and dichloromethane. This slurry was filtered through a silica gel plug (5 g) which was washed carefully with dichloromethane. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was dissolved in 2 ml EtOH, 38 mg (3.7 mmol) $NaBH_4$ were

added and the mixture was stirred at ambient temperature for 20 h. Then the reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution, extracted with dichloromethane, the organic phase dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product (124 mg) was purified by flash-chromatography over silica gel with a hexane/AcOEt gradient. Re-crystallisation of the pure fractions provided 17 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cycloheptyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 404.5 MH^+.

Example 5

(rac,cis)-2-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
A solution of 200 mg (0.389 mmol) rac-8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml THF/MeOH 1:1 was treated with 1 ml water and 196 mg (4.67 mmol) $LiOH \cdot H_2O$. The mixture was warmed to 50 °C and stirred for 5 hours. The mixture is diluted with dichloromethane and 1N NaOH, the organic phase separated, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was crude rac-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, which was processed in the following step.
A solution of 100 mg (0.366 mmol) crude rac-2-isopropyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 1 ml ethanol was treated with 81 mg (0.466 mmol) 2-phenyl-cyclohexanone and 133 mg (0.468 mmol) titanium tetraisopropoxide. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 3 h, then cooled to 40 °C and stirred for 14 h. After cooling to ambient temperature, 37 mg (0.589 mmol) sodium cyanoborohydride was added and the mixture warmed to 50 °C for 1 h, then stirred at ambient temperature for 2 h. Silica gel (1g) was added to the reaction mixture and the solvent evaporated to dryness. The resulting pale orange powder was charged on a chromatographic column and eluted with a gradient of 5-30 % methanol in dichloromethane. The collected fractions were evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane and washed twice with 1N NaOH. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 58 mg (rac,cis)-2-isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as an off-white solid: MS (ISP): 432.4 MH^+.

Example 6

(rac,cis)-2-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared analogously to Example 5, starting from 2-benzyl-8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. (rac,cis)-2-benzyl-1-

phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one is obtained as an off-white solid: MS (ISP): 480.5 MH^+.

Example 7

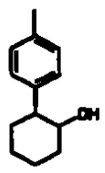
(rac,cis)-1,2-Diphenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared analogously to Example 5, starting from 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1,2-diphenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. (rac,cis)-1,2-diphenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one is obtained as an off-white solid: MS (ISP): 466.6 MH^+.

Procedure A1 modification of Procedure A

Example 8

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The 2-aryl-cyclohexanones needed for the synthesis of the compounds described in the following examples were prepared from cyclohexene oxide and either an aryl-magnesium halide or an aryl-lithium reagent which provides a 2-aryl-cyclohexanol. The latter was oxidised with Dess-Martin reagent to the required 2-aryl-cyclohexanone.

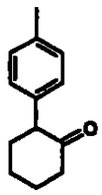
rac-2-p-Tolyl-cyclohexanol



A solution of p-tolyl-magnesium bromide, prepared from 17.1 g (100 mmol) p-tolyl bromide and 2.43 g (100 mmol) magnesium, in 100 ml abs. tetrahydrofuran was cooled to –20 °C and 1 g CuBr-dimethylsulfid complex was added and the mixture stirred at -20 °C for 10 min. To this a solution of 10 ml (9.80 g, 100 mmol) cyclohexene oxide in 10 ml abs. tetrahydrofuran was added drop-wise and the reaction warmed to 0 °C at which an exothermic reaction starts. With cooling the temperature was maintained below 25 °C. The reaction mixture was stirred at 0 to 5 °C for additional 2h, then quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with tert.-butyl methyl ether. The organic extract was washed with water, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue, 18.25 g slightly yellow crystals was re-crystallizes from n-

hexane: 9.91 g rac-2-p-tolyl-cyclohexanol as colourless crystals: m.p. 72.5-73°C, MS (EI): 190.1 M^+.

rac-2-p-Tolyl-cyclohexanone



To a solution of 3.00 g (15.8 mmol) rac-2-p-tolyl-cyclohexanol in 60 ml dichloromethane were added drop-wise 51.84 g (18.3 mmol) of a 15 % solution of Dess-Martin periodinane [1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one] in dichloromethane, and then drop-wise a solution of 300 µl water in 300 ml dichloromethane within 30 min. The resulting solution was stirred for further 30 min. at ambient temperature. Then the reaction mixture was diluted with 350 ml tert.-butyl methyl ether and evaporated to a quarter of the initial volume. The residue was diluted with 800 ml tert.-butyl methyl ether, washed with a total of 600 ml of a 1:1 mixture of saturated $NaHCO_3$ solution and a 10 % $Na_2S_2O_3$ solution and with brine. The combined aqueous extracts were re-extracted with tert.-butyl methyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, died over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash-chromatography on silica gel with dichloromethane as eluent: 2.39 g rac-2-p-tolyl-cyclohexanone as colourless powder: MS (ISP): 189.3 MH^+.

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one

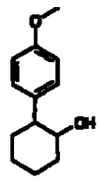
To a solution of 350 mg (18.6 mmol) rac-2-p-tolyl-cyclohexanone and 452 mg (19.5 mmol) 1-phenyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one in 10 ml EtOH were added dropwise 634 mg (0.66 ml, 22.3 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide and the mixture heated to reflux for 7h. Then the reaction mixture was cooled to ambient temperature, 165 mg $NaBH_4$ added portion wise and stirred for 16 h at ambient temperature. The slurry was filtered over a Dicalite pad, which was carefully washed with EtOH, the filtrate evaporated and the residue taken up in dichloromethane and 1N NaOH and stirred for 20 min. The organic phase was separated, washed with brine, dried with Na_2SO_4 and evaporated. The resulting crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol/conc. ammonia 140:10:1 as eluent. Re-crystallisation of the pure fractions from ethyl acetate provided 110 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 174-176 °C, MS (ISP): 404.5 MH^+.

In analogy to Example 8 the following spiropiperidines of Example 9 - 39 were prepared from the given starting material that was commercially available, described in the literature or prepared in analogy to the procedure provided for the synthesis of rac-2-p-tolyl-cyclohexanone.

Example 9

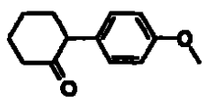
(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystalls: MS (EI): 206.1 M^+.

rac-2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: MS (EI): 204.1 M^+.

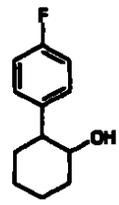
(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexanone: yellow oil, MS (ISP): 420.3 MH^+.

Example 10

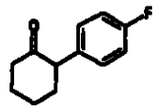
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystalls: MS (EI): 194.2 M^+.

rac-2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: MS (EI): 192.2 M^+.

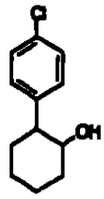
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 198-200 °C, MS (ISP): 408.4 MH^+.

Example 11

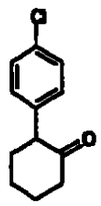
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 84-86°C, MS (EI): 210.2 M^+.

rac-2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless solid: m.p. 78-79°C, MS (EI): 208.0 M^+.

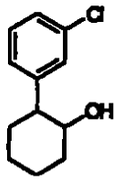
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 204-206° C, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 12

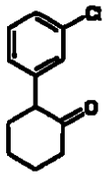
(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 47-49°C, MS (EI): 210.1 M^+.

rac-2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless oil: MS (EI): 208.0 M^+.

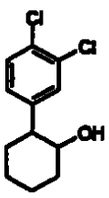
(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(3-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 210-212° C, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 13

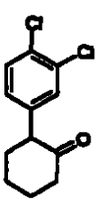
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 81-82.5°C, MS (EI): 244.0 M^+.

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 47-49°C, MS (EI): 242.0 M^+.

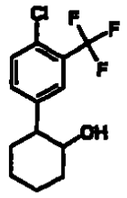
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, m.p. 198-200° C, MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 14

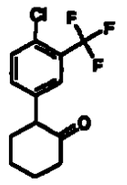
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



Colourless solid: m.p. 73-74°C, MS (EI): 278.0 M^+.

rac-2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Light yellow oil: MS (EI): 276.0 M^+.

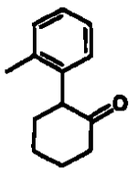
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 492.2 MH^+.

Example 15

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-o-tolyl-cyclohexanone



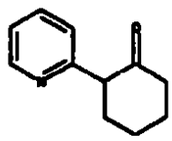
(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-o-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from rac-2-o-tolyl-cyclohexanone: slightly yellow crystals, MS (ISP): 404.4 MH^+.

Example 16

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

2-Pyridin-2-yl-cyclohexanone



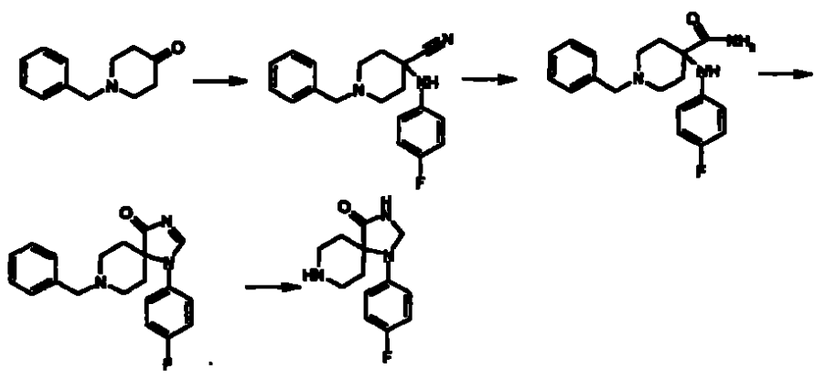
(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 2-pyridin-2-yl-cyclohexanone: off-white solid, MS(ISP): 391.2 MH^+.

Example 17

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



a) 1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile

A mixture of 120 g (634 mmol) 1-benzyl-4-piperidone, 77.5 g (697 mmol) 4-fluoroaniline and 62.9 g (634 mmol) trimethylsilyl cyanide in 400 ml acetic acid was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was poured onto 500 g ice, pH is adjusted to 9 by addition of 5N

NaOH and the aqueous mixture extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crystalline residue was re-crystallised from Et_2O: 152 g 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile as colourless crystals: MS (ISP): 310.1 MH^+.

b) 1-Benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide

To 500 ml 90 % sulfuric acid were slowly added at 0 °C 152 g (493 mmol) 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carbonitrile. The mixture was stirred at ambient temperature for 16 h, then cooled to 0 °C, diluted with 200 ml water, pH was adjusted to 9 by addition of 5N NaOH and the aqueous mixture extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 155 g 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light brown crystals: MS (ISP): 328.3 MH^+.

c) 8-Benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one

A solution of 155 g (473 mmol) 1-benzyl-4-(4-fluoro-phenylamino)-piperidine-4-carboxylic acid amide in 200 ml triethyl orthoformate and 100 ml acetic acid was irradiated by microwaves in a sealed reactor to 150 °C for 10 min. and then to 200 °C for further 10 min. The reaction mixture was diluted with water, made alkaline with conc. ammonia, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was crystallised from Et_2O: 85 g 8-benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one: light brown crystals.

d) 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 81 g 8-benzyl-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 960 ml methanol and 24 ml acetic acid were added 21.2 g 10 % Pd on charcoal and stirred for 16 h under a hydrogen atmosphere at ambient temperature. The reaction mixture was filtered, concentrated, diluted with 100 ml water, made alkaline with sat $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue, 23 g crude product, was crystallised from AcOEt: 6.6 g 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 250.2 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 442.4 MH^+.

Example 18

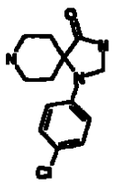
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 17d) and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 406.3 $[M-H]^+$.

Example 19

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 1-(4-Chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a mixture of 1.5 g.(2.97 mmol) 8-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl)-1-(4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 4.5 ml THF, 4.5 ml water and 4.5 ml methanol were added 0.85 g (35.6 mmol) powdered LiOH. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 48 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was stirred in water. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to provide the title compound (0.55 g) as a colourless solid; MS (ISP): 266.1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 20

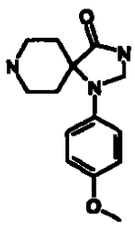
(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (EP921125) and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 404.5 MH^+.

Example 21

(rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 1-(4-Methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



This compound was prepared from 1-benzyl-4-piperidone and 4-methoxy-phenyl amine in analogy of the procedure described for the synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. 1-(4-Methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid: MS (ISP): 262.1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(phenyl)-cyclohexanone: colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 22

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-p-tolyl-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 422.5 MH^+.

Example 23

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 438.5 MH^+, 455.6 $(M+NH_4)^+$.

Example 24

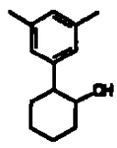
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 426.3 MH^+.

Example 25

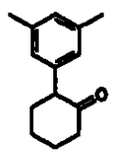
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 51-51.5°C, MS (EI): 204.2 M^+.

rac-2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexanone



Off-white crystals: m.p. 55-56.5°C, GC/LC-MS (EI): 202 M^+.

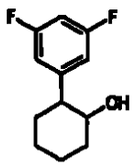
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 26

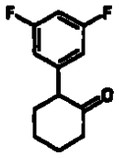
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 80-82 °C, MS (EI): 212.1 M^+.

rac-2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 61.5-62.5 °C, MS (EI): 210.1 M^+.

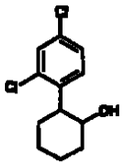
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless crystals, MS (ISP): 444.9 MH^+.

Example 27

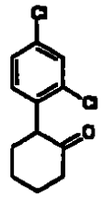
(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 72-72.5°C, MS (EI): 244.1 M^+.

rac-2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless powder: m.p. 94.7-95.5°C, MS (EI): 242.1 M^+.

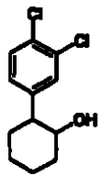
(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(2,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 28

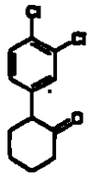
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 81-82.5°C, MS (EI): 244.0 M^+.

rac-2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 47-49°C, MS (EI): 242.0 M^+.

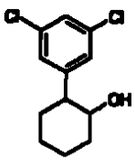
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 29

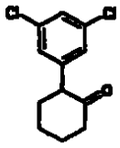
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanol



Colourless crystals: m.p. 90-90.3 °C, MS (EI): 244.1 M^+.

rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 76-77 °C, MS (EI): 242.1 M^+.

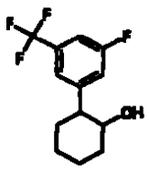
rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 476.2 MH^+.

Example 30

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

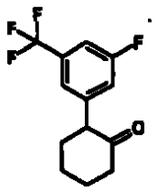
rac-2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



A stirred solution of 8.00 g (32.9 mmol) 3-fluoro-5-trifluoromethyl-bromo-benzene in 40 ml Et_2O under nitrogen was cooled to -78 °C and drop-wise 20.56 ml (32.9 mmol) of a 1.6 M butyl lithium solution in hexane were added. The reaction was strongly exothermic and the temperature was kept below -70 °C. Then after 30 min. at -78 °C 2.66 ml (2.58 g, 26.3 mmol) cyclohexene oxide were added followed by 3.75 ml (4.2 g, 29.6 mmol) boron trifluoride diethyl etherate. The latter has to be added drop-wise to keep the temperature below -70 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then quenched with 40 ml saturated aqueous $KHSO_4$ solution, warmed up to ambient temperature and extracted with tert.-butyl methyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated.

The crude product, 7.53 g light yellow crystals, was purified by re-crystallisation from n-heptane: 4.90 g rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol as colourless crystalls: m.p. 76.5-77.4 °C, MS (EI): 262.1 M^+.

rac-2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Oxidation with Dess-Martin periodinane as described for rac-2-p-tolyl-cyclohexanone provided rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone as light yellow crystals: m.p. 56.5-58.5 °C, MS (EI): 260.1 M^+.

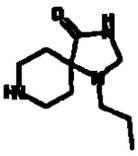
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 495.0 MH^+.

Example 31

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

1-Propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



This compound was prepared from 1-benzyl-4-piperidone and propylamine in analogy of the procedure described for the synthesis of 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one. 1-Propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless powder: MS (ISP): 198.1 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 390.3 MH^+.

Example 32

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3-chloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 390.3 MH^+.

Example 33

(rac,cis)-1-Propyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-Propyl-8-(2-p-tolyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-p-tolyl-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 34

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(4-fluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 374.4 MH^+.

Example 35

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 384.5 MH^+.

Example 36

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-difluoro-phenyl)-cyclohexanone: colourless gum, MS (ISP): 393.0 MH^+.

Example 37

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,4-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 424.5 MH^+.

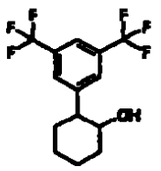
Example 38

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Dichloro-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-dichloro-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISP): 424.3 MH^+.

Example 39

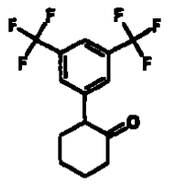
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

rac-2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanol



Light yellow viscous oil: MS (EI): 312.1 M^+.

rac-2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone



Colourless crystals: m.p. 48-50°C, MS (EI): 310.1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

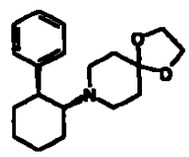
(rac,cis)-8-[2-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from 1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and rac-2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexanone: colourless powder, MS (ISN): 490.4 $(M-H)^-$; MS (ISP): 493.1 MH^+.

Procedure B

Example 40

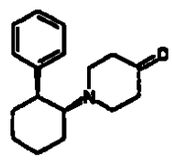
Preparation of (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane



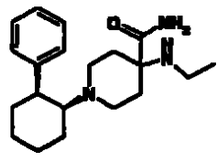
To a solution of 46.0 g 2-phenyl-cyclohexanone (264 mmol) and 31.5 g (220 mmol) 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane in 380 ml toluene were added 4.18 g (22 mmol) $pTsOH \cdot H_2O$ and the mixture heated to reflux in an apparatus equipped with a Dean-Stark trap for 24 h. Then the reaction mixture was evaporated and the resulting crude enamine dissolved in 900 ml 1,2-dichloroethane and 8 ml acetic acid. To this solution were added in portion 69.0 g (308 mmol) sodium triacetoxyborohydride. After a total reaction time of 2.5 h the reaction mixture was treated with 250 ml 2N NaOH and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Purification of the crude product over a silica gel plug (10:1) with n-heptane/AcOEt 10:1 then n-heptane/AcOEt 9:1 and finally AcOEt as eluent provided 44.85 g (68 %) (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane as a yellow oil. MS (ISP): 302.4 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(2-Phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one



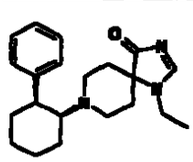
A solution of 44.85 g (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decane in 100 ml methanol and 445 ml 6N HCl was heated to reflux for 16 h. Then the reaction mixture was made basic with solid Na_2CO_3, extracted with dichloromethane, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel with n-heptane as eluent: 28.85 g (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one as sticky yellow oil: MS (ISP): 258.3 MH^+.

c) (rac,cis)-4-Ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 300 mg (1.17 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 2 ml EtOH and 106 mg (1.29 mmol) ethylamine hydrochloride dissolved in 0.126 ml (1.58 mmol) 70 % aqueous triethylamine solution were added portion-wise 84 mg (1.29 mmol) KCN and the suspension stirred at ambient temperature for 2.75 days. The reaction mixture was diluted with 25 % aqueous ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 0.38 g (rac,cis)-4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, a yellow oil, were dissolved in 2.6 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 16 h. Then the mixture was poured onto iced 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with 2:1 AcOEt/MeOH: 0.16 (rac,cis)-4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light yellow oil: MS (ISP): 330.4 MH^+.

d) (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one

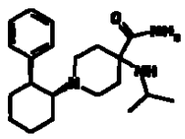


A solution of 0.16 g (4.9 mmol) 4-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, 5.5 ml (15 mmol) triethyl orthoformate and 0.5 ml acetic acid in 8.5 ml toluene were heated to reflux for 20 h. At ambient temperature the mixture was diluted with 20 ml water, made alkaline with 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC over a reverse phase column with a H_2O/MeCN gradient: 90 mg (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as light yellow oil, which was crystallised from Et_2O: (ISP): 340.4 MH^+.
This cyclization step d) could also be performed under microwave irradiation as described for examples 58 - 63.

e) (rac,cis)-1-Ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
To a solution of 90 mg (0.265 mmol) (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 10 ml methanol were added portion-wise 16 mg (0.398 mmol) $NaBH_4$ and the mixture stirred at ambient temperature for 1 h and at 60 °C for another hour. The mixture was evaporated and the residue taken up in 20 ml dichloromethane and 20 ml 12 % ammonia. The slurry was stirred at ambient temperature for 2 h, the organic phase separated and the aqueous phase extracted carefully with dichloromethane. The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 81.3 mg (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: (ISP): 342.4 MH^+.

Example 41

(rac,cis)-1-Isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-4-Isopropylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 230 mg (0.89 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 2 ml EtOH were added 94 mg (0.98 mmol) isopropyl amine hydrochloride and the mixture stirred at ambient temperature until a solution was obtained (5 min.). Then 1 ml water and 64 mg (0.98 mmol) KCN were added and the suspension stirred at ambient temperature for 24 h. The reaction mixture was poured onto iced water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 245 mg (rac,cis)-4-isopropylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, a yellow oil,

were dissolved in 1.5 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 20 h. Then the mixture was poured onto iced 25 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with 3:1 AcOEt/MeOH as eluent: 142 mg (rac,cis)-4-isopropylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as light yellow oil: MS (ISP): 344.6 MH^+.

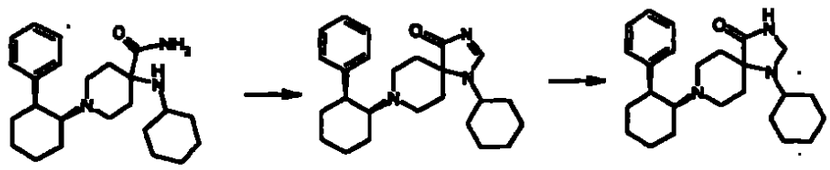
(rac,cis)-1-Isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The last two steps (ring closure and reduction of imine) of the synthesis were carried out in analogy to Example 40d) and 40e) and provided (rac,cis)-1-isopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 132-134 °C, MS (ISP): 356.4 MH^+.

In analogy to Example 41 the following spiropiperidines of Example 42 - 46 were prepared from the given starting material that is either commercially available or described in the literature:

Example 42

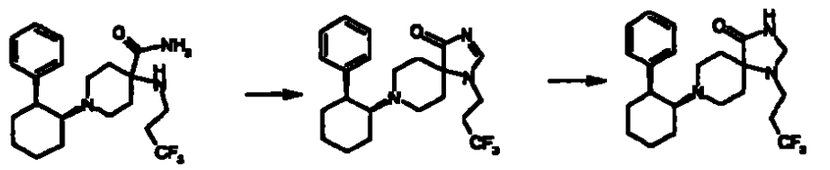
(rac,cis)-1-Cyclohexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



(rac,cis)-1-Cyclohexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylamine hydrochloride: colourless solid, m.p. 183-185° C, MS (ISP): 396.5 MH^+.

Example 43

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 2,2,2-trifluoropropyl-amine hydrochloride: colourless solid, m.p. 154-156 ° C, MS (ISP): 410.3 MH^+.

Example 44

(rac,cis)-1-(2-Methoxy-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(2-Methoxy-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 2-methoxyethylamine hydrochloride: colourless gum, MS (ISP): 372.4 MH^+.

Example 45

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)-piperidine hydrochloride: colourless gum, MS (ISP): 425.5 MH^+, 442.5 $(M+NH_4)^+$.

Example 46

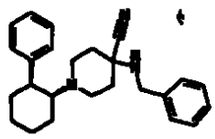
(rac,cis)-1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)-morpholine hydrochloride: colourless crystals, MS (ISP): 427.6 MH^+.

Example 47

(rac,cis)-1-Benzyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

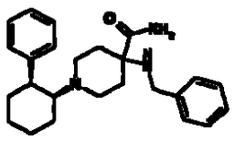
a) (rac,cis)-4-Benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile .



To a stirred solution of 232 mg (0.90 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 4 ml acetic acid were added at ambient temperature 0.270 mg (276 ml, 2.52 mmol) benzylamine. The mixture was cooled to 0 °C, then a solution of 168 mg (2.58 mmol) KCN in 0.7 ml water was added and the solution stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of conc. ammonia and extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue

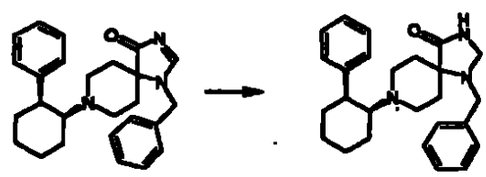
was purified by flash-chromatography on silica gel with n-hexane/AcOEt 5:1 as eluent: 270 mg (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile as a yellow oil, MS (ISP): 374.5 MH^+.

b) (rac,cis)-4-Benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



A solution of 255 mg (6083 mmol) (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile in 1.7 ml 90 % H_2SO_4 was stirred at ambient temperature for 20 h. Then the mixture was poured onto iced 12 % ammonia and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 2:1 as eluent: 176 mg (rac,cis)-4-benzylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as off-white amorphous solid: MS (ISP): 392.4 MH^+.

c) (rac,cis)-1-Benzyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The last two steps (ring closure and reduction of imine) of the synthesis were carried out in analogy to Example 40d) and 40e) and provided (rac,cis)-1-benzyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 185 °C, MS (ISP): 404.6 MH^+.

In analogy to Example 47 the following spiropiperidines of Example 48 - 57 were prepared from the given starting material that was either commercially available or described in the literature:

Example 48

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and propylamine: colourless solid, MS (ISP): 356.3 MH^+.

Example 49

(rac,cis)-1-Cyclopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclopropyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclopropylamine: colourless oil, MS (ISP): 354.3 MH^+.

Example 50

(rac,cis)-1-Butyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Butyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and butylamine: colourless solid, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 51

(rac,cis)-1-Isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and isobutylamine: colourless gum, MS (ISP): 370.3 MH^+.

Example 52

(rac,cis)-1-Cyclobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Cyclobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclobutylamine: colourless gum, MS (ISP): 368.2 MH^+.

Example 53

(rac,cis)-1-Pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-Pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and pentylamine: colourless gum, MS (ISP): 384.3 MH^+.

Example 54

(rac,cis)-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and isopentylamine: colourless gum, MS (ISP): 384.3 MH^+.

Example 55

(rac,cis)-1-Cyclopentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-Cyclopentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclopentylamine: colourless foam, MS (ISP): 382.3 MH^+.

Example 56

(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexanemethylamine: colourless solid, MS (ISP): 410.4 MH^+.

Example 57

(rac,cis)-1-Phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-Phenethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and phenethylamine: colourless solid, MS (ISP): 418.4 MH^+.

Example 58

(rac,cis)-1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
In the penultimate step of the synthesis of this example microwave irradiation was utilized as heating source:
A solution of (rac,cis)-4-cyclohexyl-ethylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, prepared analogously to Example 40c) from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylethylamine, in a mixture of triethyl orthoformate / acetic acid 95:5 was irradiated by microwaves in a sealed tube to 120 °C for 20 minutes. The reaction mixture was then made alkaline with conc. ammonia, extracted with dichloromethane, the combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude (rac,cis)-

1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one was directly used for the last step, the reduction with $NaBH_4$ as described for Example 40e).

(rac,cis)-1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and cyclohexylethylamine hydrochloride: colourless solid, MS (ISP): 424.5 MH^+.

In analogy to Example 58 the following spiropiperidines of Example 59 – 64 were prepared from the given starting material that is either commercially available or described in the literature.

Example 59

(rac,cis)-1-(3,4-Dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-(3,4-Dichloro-phenyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 3,4-dichloroaniline: colourless powder, MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 60

(rac,cis)-1-Hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-1-Hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-hexylamine hydrochloride: colourless powder, MS (ISP): 398.5 MH^+.

Example 61

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 4-aminobenzotrifluoride: colourless powder, MS (ISP): 458.5 MH^+.

Example 62

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 3,3,3-trifluoroethylamine hydrochloride: colourless oil, MS (ISP): 396.3 MH^+.

Example 63

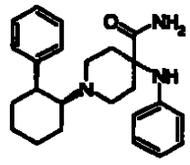
(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1-(2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared from (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and 1-(2-aminoethyl)thiomorpholine hydrochloride: colourless solid, MS (ISP): 443.4 MH^+.

Example 64

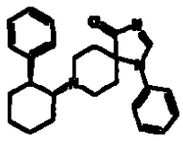
(rac,cis)-2-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,cis)-4-Phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 2.00 g (7.78 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one (Example 40b) in 30 ml acetic acid were added 2.03 g (21.8 mmol) aniline and at 0 °C slowly a solution of 1.42 g (21.8 mmol) potassium cyanide in 5 ml water. The mixture was stirred at ambient temperature for 60 h. The reaction mixture was poured onto 75 ml water and extracted with dichloromethane. The pooled extracts were washed with aqueous half saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 2.90 g (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile as yellow oil. The latter was dissolved in 20 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was poured onto 50 ml iced water, the solution made alkaline with conc. NaOH and extracted with dichloromethane. The pooled extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography over silica gel with an AcOEt/MeOH gradient: 0.862 g (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as a colourless solid: MS (ISP): 378.3 MH^+.

b) (rac,cis)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one



A solution of 85 mg (2.25 mmol) of (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide, 1.2 ml triethyl orthoformate and 0.24 ml AcOH in 4 ml toluene were heated to reflux for 24 h. The reaction mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of conc. ammonia and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt as eluent: 119 mg (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as light yellow oil, which on crystallisation from pentane provided an off-white powder: MS (ISP): 388.3 MH^+.

c) (rac,cis)-2-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 100 mg (0.258 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one in 10 ml THF was cooled to -78 °C and 0.300 ml of a 3M methyl magnesium chloride solution in THF was added drop-wise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min. and then allowed to warm to 0 °C. The reaction was quenched by addition of NH_4OH (25 %) at 0 °C and the mixture then extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash-chromatography with an AcOEt/MeOH gradient as eluent: 67 mg 2-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one were obtained as a colourless foamy solid: MS (ISP): 404.6 MH^+.

Example 65

(rac,cis)-2-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 100 mg (0.258 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (Example 64a)) in 10 ml THF was cooled to -78 °C and 0.800 ml of a 1M solution of ethyl magnesium bromide was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to 0 °C. The reaction was quenched by addition of NH_4OH (25 %) at 0 °C and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by-flash chromatography with an AcOEt/MeOH gradient as eluent: 52 mg (rac,cis)-2-ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one were obtained as an off-white foamy solid: MS (ISP): 418.6 MH^+.

Example 66

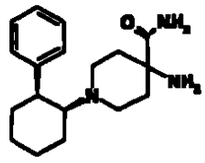
(rac,cis)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
A suspension of 90 mg (0.238 mmol) (rac,cis)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide (Example 64a) in 1 ml toluene were treated with 1.7 g (23.6 mmol) 2-methoxypropene. 220 mg (1.16 mmol) pTsOH·H_2O were added in portions of about 50 mg at ambient temperature. An exothermic reaction took place. After completion of the last addition, the reaction mixture was treated with 1N NaOH and extracted several times with dichloromethane. The combined organic phases were dried on Na_2SO_4, filtered and evaporated to a yellow oil, which was purified by flash-chromatography with a dichloromethane/methanol gradient as eluent. The collected fractions were re-columned with toluene/diisopropylamine 9:1, yielding 28 mg
(rac,cis)-2,2-dimethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a colourless foamy solid: MS (ISP): 418.4 MH^+.

Procedure B1

Example 67

Preparation of (rac,cis)-1-Cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

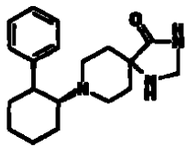
a) (rac,cis)4-Amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide



To a solution of 1.29 g (5.0 mmol) (rac,cis)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one in 11 ml EtOH was added 0.295 g (5.5 mmol) ammonium chloride, the reaction mixture stirred for 5 min. and then 0.359 g KCN (5.5 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 20 h. Then the reaction mixture was diluted with 10 ml water, extracted with dichloromethane, the combined organic phases washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue, 1.45 g (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile, was dissolved in 15 ml 90 % H_2SO_4 and stirred at ambient temperature for 2 h. Then the mixture was poured onto iced water, made alkaline by addition of 45 ml conc. ammonia and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with a dichloromethane/methanol

gradient. The purified product crystallized at ambient temperature and was triturated in Et_2O, filtered and dried: 1.04 g (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide as off-white crystals: MS (ISP): 302.3 MH^+.

b) (rac,cis)-8-(2-Phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A suspension of 220 mg (0.73 mmol) of (rac,cis)-4-amino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carboxylic acid amide in 1.2 ml triethyl orthoformate and 0.05 ml AcOH was heated by microwave irradiation to 120 ° C for 10 min. The reaction mixture was poured onto water and extracted with dichloromethane, the organic phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue ((rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one as a light brown oil) was dissolved in 5 ml methanol. To this solution were added portion-wise 206 mg (5.44 mmol) $NaBH_4$ and stirred at ambient temperature for 1.5 h. Then the solvent was evaporated, the residue distributed between dichloromethane and diluted ammonia (1:1 H_2O/conc. ammonia), the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with an AcOEt/MeOH gradient: 170 mg (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 126-128 ° C (from pentane/Et_2O 5:1), MS (ISP): 314.1 MH^+.

c) (rac,cis)-1-Cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 37 mg (0.12 mmol) (rac,cis)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml EtOH were added 0.013 ml (12.4 mg, 0.18 mmol) cyclopropane-carboxaldehyde and 0.059 ml (57 mg, 0.23 mmol) titanium(IV) tetraisopropoxide. The stirred mixture was heated to 60 °C for 5 h. Then the reaction mixture was cooled to 40 °C, 15 mg (0.24 mmol) $NaCNBH_3$ added and the mixture kept at this temperature for an additional hour. After keeping the reaction mixture over night at ambient temperature, it was evaporated, the residue took up in 10 ml dichloromethane and 5 ml 1N NaOH and stirred at ambient temperature for 10 min. The slurry was filtered through a Dicalite pad, extracted with dichloromethane, the organic phase washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting yellow oil (47 mg) were purified by flash-chromatography over silica gel with AcOEt/ MeOH 9 :1 as eluent: 19.1 mg starting material were recovered and 4.7 mg (rac,cis)-1-cyclopropylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless oil: MS (ISP): 368.4 MH^+.

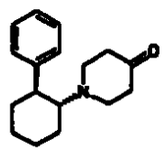
438

Procedure C

Example 68

Preparation of (rac,trans)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,trans)-1-(2-Phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one



To a solution of 500 mg (2.85 mmol) (rac,trans)-2-phenyl-cyclohexylamine and 40 mg (0.29 mmol) potassium carbonate in 5 ml EtOH was added drop-wise a solution of 1.15 g (4.27 mmol) 1-ethyl-1-methyl-4-oxo-piperidinium iodide in 2 ml water and the mixture heated to reflux for 45 min. Then water was added, cooled to ambient temperature and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting crude product was purified by flash-chromatography on silica gel with hexane/AcOEt 5:1: 540 mg (rac,trans)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one as yellow oil: MS (ISP): 258.3 MH^+.

(rac,trans)-1-Phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

Starting with (rac,trans)-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-one and aniline following in analogy the reaction sequence given for (rac,cis)-1-ethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one provided via the intermediates (rac, trans)-4-phenylamino-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidine-4-carbonitrile (MS (ISP): 360.4 MH^+), and (rac, trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-2-en-4-one (MS (ISP): 388.4 MH^+), (rac,trans)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 254-256 °C, MS (ISP): 390.4 MH^+.

Procedure D

Example 69

(rac,cis)-3-Methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a solution of 100 mg (0.26 mmol) (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) in 5 ml DMF were added 10 mg (0.42 mmol) sodium hydride and the mixture stirred under Argon at ambient temperature for 30 minutes. Then 60 mg (0.43 mmol) methyl iodide were added to the yellowish solution and stirred for further 2h at ambient temperature. The resulting reaction mixture was evaporated, dissolved in water and extracted

with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude product (160 mg yellow oil) was purified by flash-chromatography on silica gel with a gradient of dichloromethane/methanol 95:5 to 90:10 as eluent: 27.1 mg (rac,cis)-3-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 404.6 MH^+.

In analogy to Example 69 the following spiropiperidines of Example 70 – 72 were prepared from (rac,cis)-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 1) and the corresponding alkyl halide.

Example 70

(rac,cis)-3-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-3-Ethyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with ethyl iodide: colourless solid: MS (ISP): 418.4 MH^+.

Example 71

(rac,cis)-3-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,cis)-3-Isopropyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with isopropyl iodide: colourless solid: MS (ISP): 432.6 MH^+.

Example 72

(rac,cis)-3-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

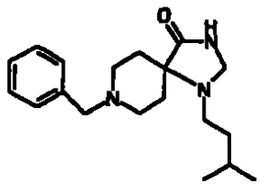
(rac,cis)-3-Benzyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was prepared by alkylation with benzyl bromide: off-white solid: MS (ISP): 480.5 MH^+.

Procedure E

Example 73

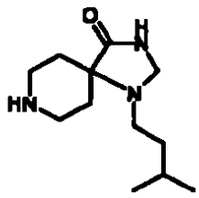
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 8-Benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



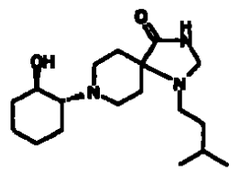
To a solution of 100 mg (0.408 mmol) 8-benzyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one (m.p. 164-166 °C) and 0.062 ml (49.2 mg, 0.571 mmol) isovaleraldehyde in 3 ml 1,2-dichloroethane were added 130 mg (0.611 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 16 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 128 mg 8-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: m.p. 139-140 °C, MS (ISP): 316.4 MH^+.

b) 1-(3-Methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A solution of 130 mg (0.412 mmol) 8-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml methanol was debenzylated with hydrogen in presence of 30 mg 10 % Pd/C at ambient temperature over night. Then the reaction mixture was filtered through a silica gel pad and the filtrate evaporated: 70 mg 1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 103-105 °C, MS (ISP): 226.3 MH^+.

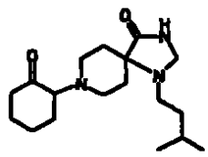
c) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 225 mg (1.0 mmol) 1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml EtOH were added 0.11 ml (162 mg, 1.65 mmol) cyclohexene oxide and the reaction mixture heated to reflux temperature for 16 h, then further 0.5 ml (0.5 mmol) cyclohexene oxide were added and the mixture refluxed for additional 6h. Then the reaction mixture was evaporated and the resulting 404 mg colourless oil purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/ MeOH 9:1 as eluent. Triturating the pure fractions in pentane/Et_2O 1:1 provided 79 mg

(rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 140-142 °C, MS (ISP): 324.3 MH^+.

d) rac-1-(3-Methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a cooled solution of 165 mg (0.51 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 3 ml dichloromethane, 1.7 ml DMSO and 0.355 ml (258 mg, 2.55 mmol) triethylamine was added at 0 °C drop-wise a solution of 250 mg (1.57 mmol) sulfur trioxide-pyridine complex in 1.5 ml DMSO. The mixture was stirred at ambient temperature for 1h. Then the reaction mixture was poured onto 15 ml water and extracted extensively with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 186 mg brown oil were purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 9:1 as eluent: 123 mg rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as yellowish crystals. Re-crystallisation of a sample from Et_2O provided a colourless compound: m.p. 144-146 °C, MS (ISP): 322.3 MH^+.

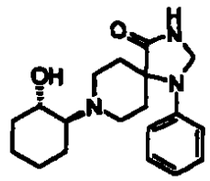
e) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

To a cooled solution of 108 mg (0.336 mmol) rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 3 ml abs. THF was added at -70 °C dropwise 0.43 ml of a 1.7 M phenyllithium solution in THF and, after 1 h at -70 °C, further 0.2 ml (total of 90 mg, 1.07 mmol) 1.7 M phenyl-lithium solution in THF were added. After 1 h at -70 °C the reaction was quenched by addition of 5 ml 20 % aqueous NH_4Cl-solution. The mixture was extracted with dichloromethane, the combined organic extracts washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting 157 mg brown oil was purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 9:1 as eluent: 60 mg (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as amorphous powder which could be crystallised from Et_2O: m.p. 192-194°C, MS (ISP): 400.4 MH^+.

Example 74

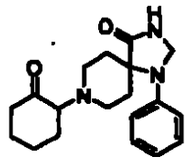
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a)(rac, trans) 8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac, trans) 8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 330.3 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac, trans) 8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow solid, MS (ISP): 328.4 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyllithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 406.5 MH^+.

Example 75

(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-

1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 424.4 MH^+.

Example 76

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and o-tolyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-o-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 77

(rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 4-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 78

(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 440.4 MH^+.

Example 79

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-

spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as pale yellow solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 80

(rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 2-pyridyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis) 8-(2-Hydroxy-2-pyridin-2-yl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 407.4 MH^+.

Example 81

(rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and m-chlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(3-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 440.4 MH^+.

Example 82

(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and m-methoxyphenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)- 8-[2-Hydroxy-2-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 83

(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-p-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-tolyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-p-tolyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 84

(rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3,4-dichlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 474.3 M^+.

Example 85

(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-methoxyphenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid, MS (ISP): 436.5 MH^+.

Example 86

(rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

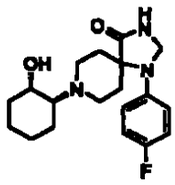
The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-trifluoromethylphenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-Hydroxy-2-(4-trifluoromethyl-

phenyl)-cyclohexyl]-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 420.4 MH^+.

Example 87

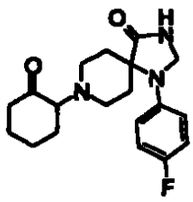
(rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 348.4 MH^+.

b) rac-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 346.3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-Fluoro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-

hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid, MS (ISP): 442.4 MH^+.

Example 88

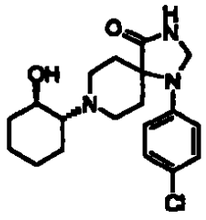
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-fluoro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chlorophenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 458.5 MH^+.

Example 89

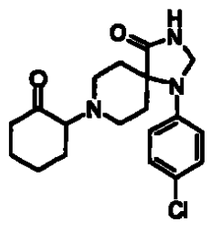
(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-chloro-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 364.2 MH^+.

b) rac-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 362.2 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 458.4 MH^+.

Example 90

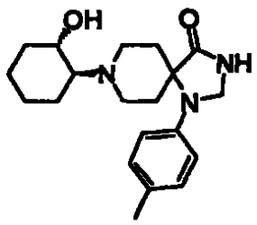
(rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-chloro-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(4-Chloro-phenyl)-8-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 474.3 M^+.

Example 91

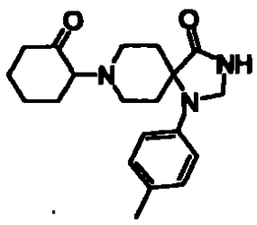
(rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 344.4 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow foam; MS (ISP): 342.3 MH^+.

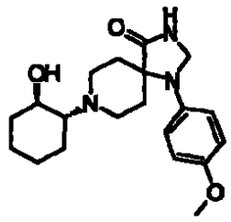
c) (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-fluoro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-[2-(4-Fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-p-tolyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as off-white solid; MS (ISP): 438.4 MH^+.

Example 92

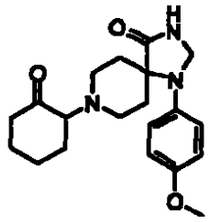
(rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one .



The title compound was prepared from cyclohexene oxide and 1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 360.3 MH^+.

b) rac-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(4-Methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 358.2 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(4-methoxy-phenyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and p-chloro-phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)- 8-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-

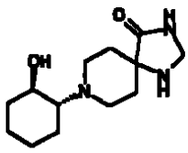
1-(4-methoxy-phenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 470.3 MH^+.

Procedure F

Example 93

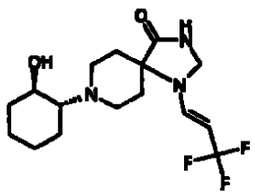
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



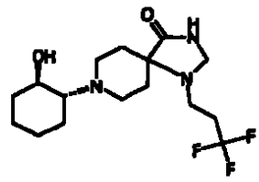
To a solution of 400 mg (2.58 mmol) 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 5 ml EtOH were added 417 mg (4.25 mmol) cyclohexene oxide and the mixture heated to reflux for 16h. The resulting suspension was evaporated and the residue purified by flash-chromatography on silica gel with methanol as eluent: 547 mg of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid. A sample triturated in Et_2O showed m.p. 244-245 °C and MS (ISP): 254.4 MH^+.

b) (rac,trans)-(E)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



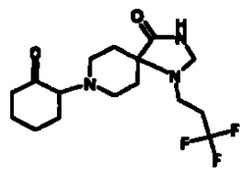
To a solution of 400 mg (1.58 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 247 mg (2.20 mmol) 3,3,3-trifluoropropionaldehyde in 60 ml 1,2-dichloroethane were added 500 mg (2.36 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 64 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 490 mg (rac,trans)-(E)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless amorphous solid: MS (ISP): 348.4 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 490 mg (1.41 mmol) (rac,trans)-(E)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propenyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 40 ml methanol were added 20 mg 10 % Pd/C and stirred under a hydrogen atmosphere at ambient temperature for 1 h. Then the reaction mixture was filtered, evaporated and the residue purified by flash-chromatography on silica gel with AcOEt/MeOH 8:2 as eluent: 373 mg (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a colourless oil which could be crystallised from Et_2O: 304 mg colourless crystals of m.p. 185-187 °C, MS (ISP): 350.4 MH^+.

d) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



Oxidation of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one with sulfur trioxide-pyridine complex as described for (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d) provided rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one colourless solid: m.p. 196-198 °C, MS (ISP): 348.4 MH^+.

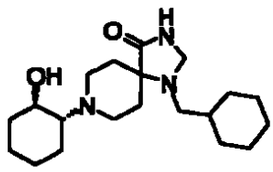
e) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

Prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy to (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e) provided (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: m.p. 197-198 °C, MS (ISP): 426.2 MH^+.

Example 94

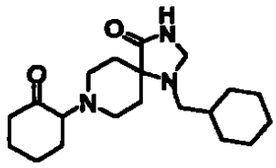
(rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



To a solution of 150 mg (0.59 mmol) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 93a) and 98 mg (0.83 mmol) cyclohexanecarboxaldehyde in 3.5 ml 1,2-dichloroethane were added 198 mg (0.889 mmol) sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at ambient temperature for 2.5 h. Then the reaction mixture was quenched with 10 ml saturated aqueous $NaHCO_3$-solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 219 mg (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid: MS (ISP): 350.4 MH^+.

b) rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 348.3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

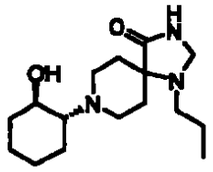
The title compound was prepared from rac-1-cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-

cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 426.3 MH^+.

Example 95

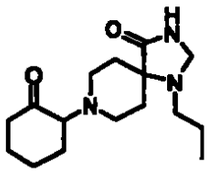
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and propionaldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 296.3 MH^+.

b) rac-8-(2-Oxo-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-Cyclohexylmethyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow gum; MS (ISP): 294.3 MH^+.

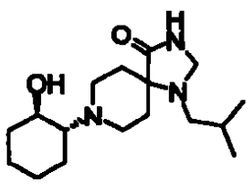
c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-propyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow foam; MS (ISP): 372.3 MH^+.

Example 96

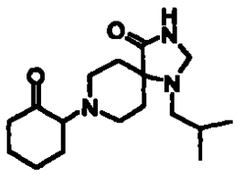
(rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and isobutyraldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 310.3 MH^+.

b) rac-1-iso-Butyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-iso-butyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow foam; MS (ISP): 308.3 MH^+.

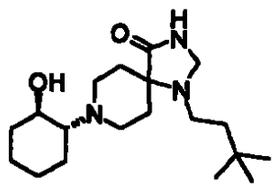
c) (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-isobutyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-isobutyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 386.4 MH^+.

Example 97

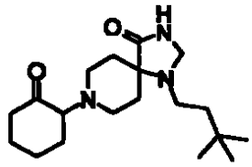
(rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) (rac,trans)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 3,3-dimethylbutyraldehyde in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 94a). (rac,trans)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 338.3 MH^+.

b) rac-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow solid; MS (ISP): 336.3 MH^+.

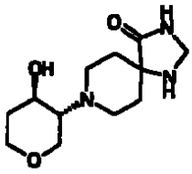
c) (rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-1-(3,3-dimethyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as yellow oil; MS (ISP): 414.3 MH^+.

Example 98

(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

(rac,trans)-8-(4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A solution of 550 mg (3.54 mmol) 1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and 390 mg (3.90 mmol) 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane in 8 ml EtOH was heated by microwave irradiation to 150 °C for 30 min. Then the reaction mixture was evaporated and the residue purified by prep. HPLC on reverse phase (YMC, ODS-AQ, C_{18}) with a gradient of AcOEt/MeOH with 0 % to 60 % methanol: 180 mg (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals; MS (ISP): 256.2 MH^+.

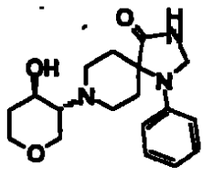
(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the sequence described for (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 93): (a) Alkylation with 3,3,3-trifluoropropane (Example 93b), b) hydrogenation (Example 93c), c) oxidation (Example 93d), and d) reaction with phenyl-lithium (Example 93e) provided (rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless crystals: MS (ISP): 428.3 MH^+.

Example 99

(rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

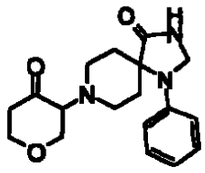
a) (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) and 1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(4-Hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-

1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 332.3 MH^+.

b) rac-8-(4-Oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(4-Oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 330.3 MH^+.

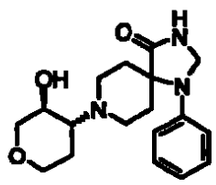
c) (rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(4-oxo-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(4-Hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 408.4 MH^+.

Example 100

(rac,cis)-8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

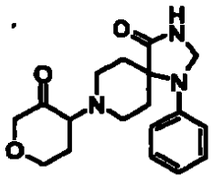
a) (rac,trans)-8-(3-Hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



The title compound was prepared from 3,7-dioxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-

triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(3-Hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 332.3 MH^+.

b) rac-8-(3-Oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one



The title compound was prepared from (rac,trans)-8-(3-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of rac-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73d). rac-8-(3-Oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as light yellow solid; MS (ISP): 330.3 MH^+.

c) (rac,cis)- 8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-one

The title compound was prepared from rac-8-(3-oxo-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-8-(3-Hydroxy-3-phenyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 408.4 MH^+.

Procedure G

Example 101

(rac,trans)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

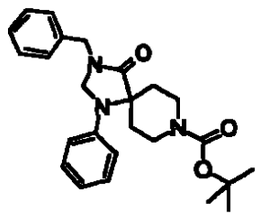
The title compound was prepared from rac-1-phenyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane (Tetrahedron (1965), 21, 3277-83) and 1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,trans)-8-(2-hydroxy-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73c). (rac,trans)-8-(2-Hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless solid; MS (ISP): 406.5 MH^+.

Procedure H

Example 102

(rac,cis)-3-Benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

a) 3-Benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester

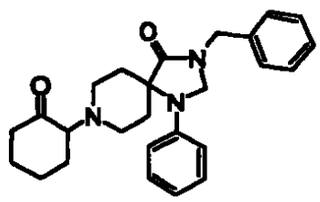


The title compound was prepared from 4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (J. Med. Chem. (1992), 35, 423-30) and benzylbromide in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-3-methyl-1-phenyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 69) by using potassium bis(trimethylsilyl)amide as base instead of sodium hydride. 3-Benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester was obtained as colourless solid; MS (ISP): 322.6 $[M-(CO_2+isobutylene)]^+$.

b) 3-Benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

A solution of 2.16 g (5.12 mmol) 3-benzyl-4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid tert-butyl ester in 43 ml ethyl acetate and 25 ml of a saturated solution of HCl in ether was stirred at ambient temperature for 90 min. The resulting suspension was filtered, the filtrate was dissolved in water and treated with saturated $NaHCO_3$ and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to provide 3-benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a brown solid; MS (ISP): 322.5 MH^+.

c) rac-3-Benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one



A solution of 0.30 g (0.93 mmol) 3-benzyl-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, 0.14 g (1.0 mmol) 2-chlorocyclohexane, and 0.2 ml (1.4 mmol) triethylamine in ethanol was refluxed overnight. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, concentrated and then quenched with saturated $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. Purification of the crude product over a silica gel plug (10:1) with n-heptane/AcOEt as eluent provided 0.14 g rac-3-benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as a light yellow oil; MS (ISP): 418.4 MH^+.

d) (rac,cis)-3-Benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

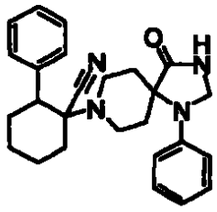
The title compound was prepared from rac-3-benzyl-8-(2-oxo-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one and phenyl-lithium in analogy of the procedure described for the synthesis of (rac,cis)-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-(3-methyl-butyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one (Example 73e). (rac,cis)-3-benzyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one was obtained as colourless oil; MS (ISP): 496.3 MH^+.

Procedure I

Example 103

8-(1-Methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

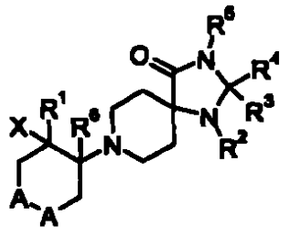
a) 1-(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexanecarbonitrile



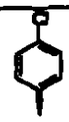
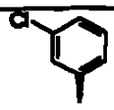
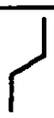
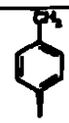
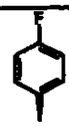
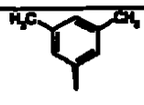
To a mixture of 0.26 g (1.15 mmol) 1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one in 2 ml AcOH were added 0.2 g (1.15 mmol) rac-2-phenylcyclohexanone followed by the dropwise addition of 0.86 ml (5.75 mmol) trimethylsilyl cyanide. The resulting mixture was heated to 80 °C overnight. The reaction mixture was poured onto 200 ml iced sodium hydroxide (25 %,) and the resulting colourless solid filtered off. The solid was dissolved in 50 ml dichloromethane and washed with 40 ml water, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated: 52 mg 1-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexane-carbonitrile as colourless solid; MS (ISP): 415.4 MH^+.

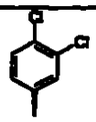
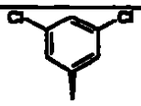
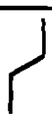
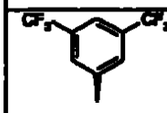
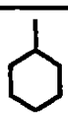
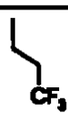
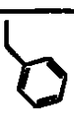
b) 8-(1-Methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one

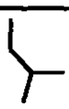
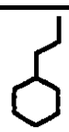
To a solution of 20 mg (0.048 mmol) 1-(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-2-phenyl-cyclohexane-carbonitrile in 1.5 ml dry THF under argon at 0 °C were added 0.03 ml (0.096 mmol) methyl magnesium bromide (3M solution in THF) and the resulting mixture heated to reflux for 3.5h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, quenched by the addition of water and the product extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were then washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate: 10 mg 8-(1-methyl-2-phenyl-cyclohexyl)-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one as colourless solid; MS (ISP): 404.6 MH^+.

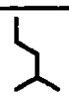
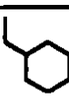
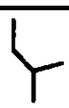
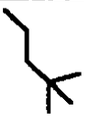


I

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Expl.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	31 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	32 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	33 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	34 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	35 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	36 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	37 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	38 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	39 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	40 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	41 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	42 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	43 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	44 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	45 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	46 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	47 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	48 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	49 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	50 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	51 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	52 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	53 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	54 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	55 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	56 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	57 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	58 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	60 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	62 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	63 rac/cis

		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	67 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	73 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	93 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	94 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	95 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	96 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	97 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	98 rac/cis

Tablet Formulation (Wet Granulation)

Item	Ingredients	mg/tablet			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anhydrous DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Microcrystalline Cellulose	30	30	30	150
5.	Magnesium Stearate	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2, 3 and 4 and granulate with purified water.
2. Dry the granules at 50°C.
3. Pass the granules through suitable milling equipment.
4. Add item 5 and mix for three minutes; compress on a suitable press.

Capsule Formulation

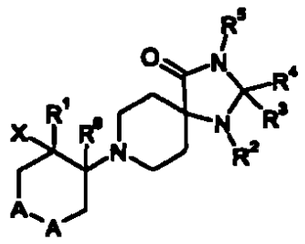
Item	Ingredients	mg/capsule			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compound of formula I	5	25	100	500
2.	Hydrous Lactose	159	123	148	---
3.	Corn Starch	25	35	40	70
4.	Talc	10	15	10	25
5.	Magnesium Stearate	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Manufacturing Procedure

1. Mix items 1, 2 and 3 in a suitable mixer for 30 minutes.
2. Add items 4 and 5 and mix for 3 minutes.
3. Fill into a suitable capsule.

Claims

1. Compounds of the general formula



I

wherein

A-A is $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-$;

X is hydrogen or hydroxy;

R^1 is aryl or heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

R^2 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, or is lower alkyl, $-(CH_2)_n$-cycloalkyl, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_p-NR'R''$, wherein R' and R" form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine;

R^3, R^4 are independently from each other hydrogen, lower alkyl, phenyl or benzyl;

R^5 is hydrogen, lower alkyl or benzyl;

R^6 is hydrogen or lower alkyl;

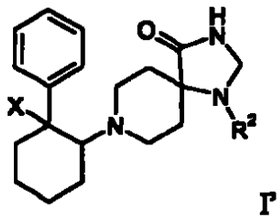
n is 0, 1 or 2; and

p is 2 or 3;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-CH_2-CH_2-$.

3. Compounds of formula I'



I'

wherein X is hydrogen or hydroxy and R^2 is lower alkyl or $-(CH_2)_n$-cycloalkyl..

4. Compounds of formula I' in accordance with claim 3, wherein the compounds are (rac,cis)-1-isobutyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-pentyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(3-methyl-butyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, (rac,cis)-1-hexyl-8-(2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one or (rac,cis)-1-cyclohexylmethyl-8-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

5. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-O-CH_2-$.

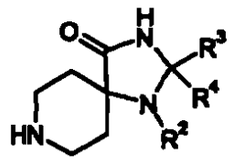
6. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-CH_2-O-$.

7. Compounds of formula I in accordance with claim 6, wherein the compounds is (rac,cis)-8-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one.

8. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein A-A is $-(CH_2)_3-$.

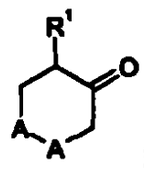
9. Processes for preparation of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of formula



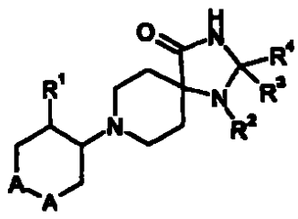
2

with a compound of formula



3

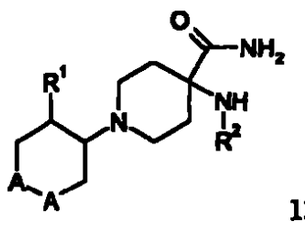
to a compound of formula



Ia

wherein the substituents are as defined above, or

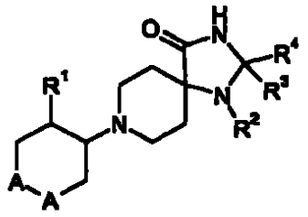
b) reacting a compound of formula



13

with corresponding acetals or ketals

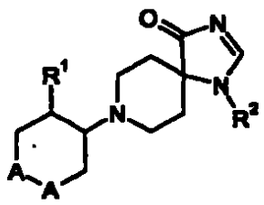
to a compound of formula



Ia

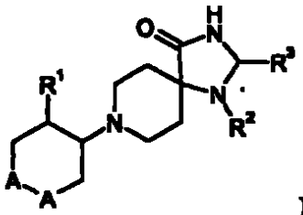
wherein the substituents are as defined above, or

c) reacting a compound of formula



14

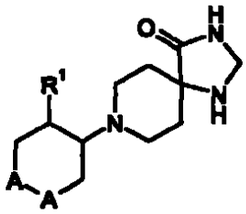
with a Grignard reagent R^3MgX to a compound of formula



Ic

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

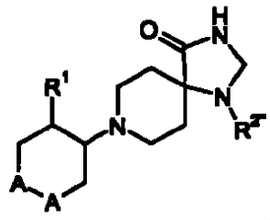
d) reacting a compound of formula



Id

with a compound of formula $R^{2'}CHO$

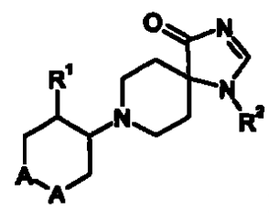
to a compound of formula



Ib'

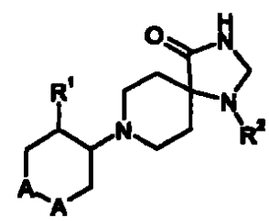
wherein $R^{2'}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{0,1}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-lower alkyl, or is $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine and
$R^{2''}$ is lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-cycloalkyl, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-lower alkyl, $-(CH_2)_{1,2}$-phenyl, optionally substituted by halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl, or is $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, wherein R' and R'' form together with the N-atom a heterocyclic ring, selected from the group consisting of piperidine, morpholine, thiomorpholine or 1,1-dioxo-thiomorpholine, and the other substituents are as defined above, or .

e) reducing a compound of formula



14

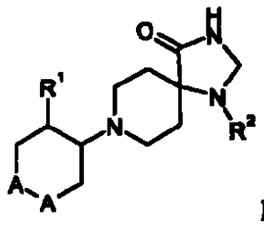
to a compound of formula



Ib

wherein the substituents are as defined above, or

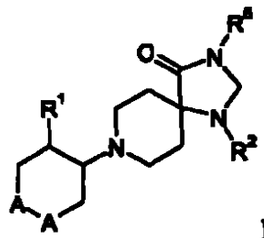
f) reacting a compound of formula



Ib

with a compound of formula R^5X

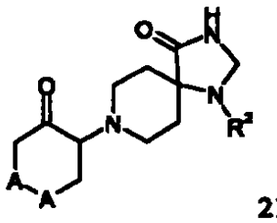
to a compound of formula



Ie

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

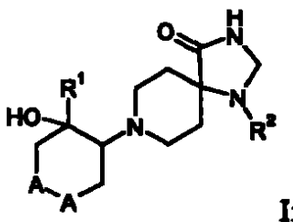
g) reacting a compound of formula



21

with a compound of formula LiR^1

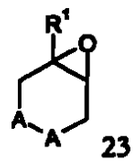
to a compound of formula



If,

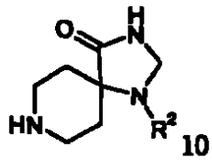
wherein the substituents are as described above, or

h) reacting a compound of formula



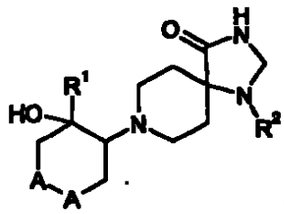
23

with a compound of formula



10

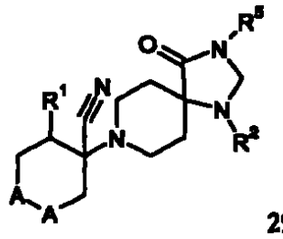
to a compound of formula



If,

wherein the substituents are as described above, or

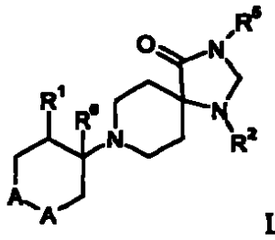
i) reacting a compound of formula



29

with R^6MgX

to a compound of formula



Ih

wherein X is halogen and R^6 is lower alkyl and the other substituents are as described above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

10. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 9 or by an equivalent method.

11. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.

12. A medicament according to claim 11 for the treatment of illnesses based on the glycine transporter 1 inhibitor.

13. A medicament according to claims 11 and 12, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

14. The use of a compound as claimed in claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

15. The invention as herein before described.

***

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LA DESCRIPCION Y LAS REIVINDICACIONES

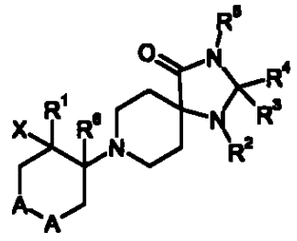
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que la descripción y el capitulo reivindicatorio tal como fueron presentados originalmente en Fase Internacional han sido modificados.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

Derivados de triaza-espiropiperidina para usarlos como inhibidores de GLYT-1 en el tratamiento de desordenes neurológicos y neuropsiquiatricos

Resumen-Objeto y finalidad de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n-$cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p-O-$alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}-$fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2; y

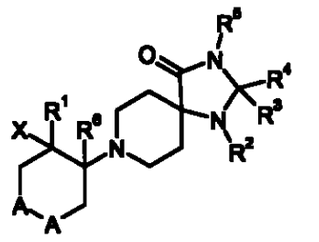
p es el número 2 ó 3;

y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa de la memoria o del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

478

Derivados de triaza-espiropiperidina para usarlos como inhibidores de GLYT-1 en el tratamiento de desordenes neurológicos y neuropsiquiatricos

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina o 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2; y

p es el número 2 ó 3;

y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención incluye además todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a una composición farmacéutica que los contengan y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y tienen buena selectividad con respecto a los inhibidores de transportadores de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episódicos, por ejemplo delusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes por ejemplo afecto aplanado, trastornos de atención y retraimiento social y trastornos cognitivos (Lewis D.A. y Lieberman J.A., *Neuron., 28:325-33, 2000*). La investigación se ha centrado durante décadas en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que se ha traducido en intervenciones tera-

péuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg R.J. y Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001*; Nakazato A. y Okuyama S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*). Este enfoque farmacológico apenas tiene en cuenta los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores indicativos del resultado funcional (Sharma T., *Br. J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51, 1999)*.

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicoticomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato mediante compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competidores del receptor NMDA. Resultó interesante observar en voluntarios sanos que la acción psicoticomimética inducida por la PCP incluía síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, que de este modo se asemejaban en gran manera a la esquizofrenia sufrida por los pacientes (Javitt D.C. y col., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan comportamientos anormales, similares a los observados en los modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, lo cual viene a confirmar un modelo en el que la actividad reducida del receptor NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn A.R. y col., *Cell, 98: 427-236,* 1999).

La neurotransmisión de glutamato, en especial la actividad del receptor NMDA, desempeña un papel crítico en la

plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de modo que los receptores NMDA parecen estar al servicio de un cambio gradual de la apertura del umbral de plasticidad sináptica y de formación de memoria (Wiley, N.Y.; Bliss T.V. y Collingridge G.L., *Nature, 361: 31-39,* 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NMDA NR2B presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior en cuanto al aprendizaje y a la memoria (Tang J.P. y col., *Nature, 401: 63-69, 1999*).

Por lo tanto, si en la patofisiología de la esquizofrenia interviene un déficit de glutamato, la mejora en la transmisión del glutamato, en especial mediante la activación del receptor NMDA, podría suponerse que daría lugar a una mejora de los efectos tanto antipsicóticos como cognitivos.

La glicina es un aminoácido conocido por tener por lo menos dos importantes funciones en el SNC. Actúa como aminoácido inhibidor, que fija los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influye además en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). Los terminales sinápticos liberan el glutamato de una manera dependiente de la actividad, mientras que la glicina está presente al parecer en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Uno de los métodos más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Sacando los neurotransmisores del espacio extracelular, los transportadores

neurotransmisores pueden controlar su período de vida extracelular y, de este modo, regular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo sodio y cloruro de los transportadores neurotransmisores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones post-sinápticas glicinérgicas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina mediante la reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y rodeando procesos gliálicos finos.

Se han clonados dos genes distintos de transportador de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con ~50 % de homología en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen del empalme alternativo y del uso alternativo del promotor (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente dos de dichas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también cierto grado de heterogeneidad. Las dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) se han identificado en cerebros de roedores. El GlyT-1 es con cido por alojarse en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en el exterior de estas zonas, en las que se ha postulado que interviene en la modulación de la función del receptor de NMDA (Lopez-Corcuera

B. y col., *Mol. Mem. Bi l., 18: 13-20, 2001*). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad del receptor de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergereon R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734,* 1998; Chen L. y col., *J. Neurophysiol., 89(2): 691-703,* 2003).

Los transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayor parte de los estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001)*, trastornos de índole psicótica, por ejemplo un trastorno depresivo grave, trastornos de humor asociados a trastornos psicóticos, por ejemplo manía grave o depresión, asociados a trastornos bipolares y trastornos de humor asociados a la esquizofrenia, (Pralong E.T. y col., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002*), trastornos autistas (Carlsson M.L., *J. Neural Trans., 105: 525-535, 1998*), trastornos cognitivos por ejemplo demencias, incluida la demencia relativa a la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en un mamífero, incluidos los humanos, los trastornos de déficit de atención y el dolor (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*).

Por tanto, el incremento de la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 puede conducir a agentes para tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que exista un

trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentes destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control y prevención de enfermedades del tipo psicosis, disfunción de la memoria y del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo" significa un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que tienen 1 - 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" significa un anillo saturad o parcialmente saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptе-

nilo.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

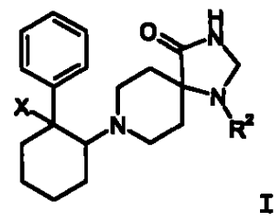
El término "arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consta de uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de índole aromática, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

El término "heteroarilo" significa un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que A-A es $-CH_2-CH_2-$.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I'



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi y

R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I en la que A-A es $-CH_2-O-$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos para la fórmula I anterior. Es compuesto de este grupo

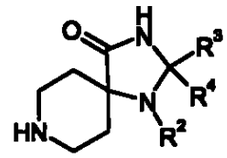
(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Están comprendidos también dentro de la presente invención aquellos compuestos en los que A-A es $-(CH_2)_3-$.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya

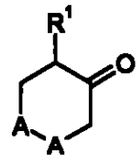
conocidos de la técnica, por ejemplo por los procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



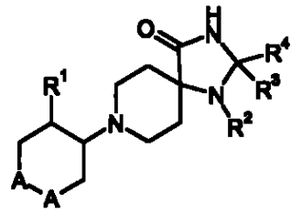
2

con un compuesto de la fórmula



3

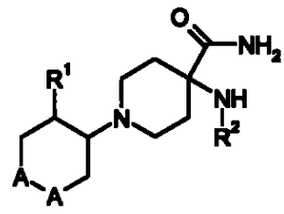
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

b) la reacción de un compuesto de la fórmula

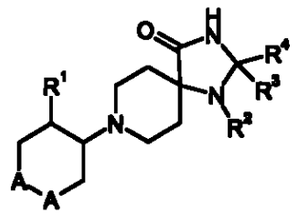


13

con los acetales o cetales correspondientes

para obtener un compuesto de la fórmula

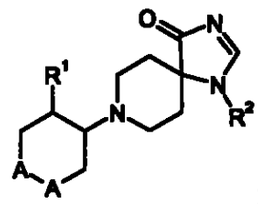
488



Ia

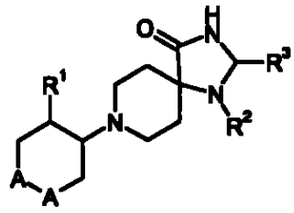
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

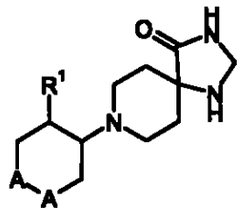
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

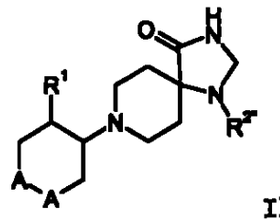
d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$ para obtener un compuesto de la fórmula

491

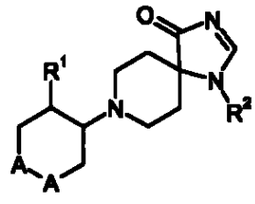


Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y

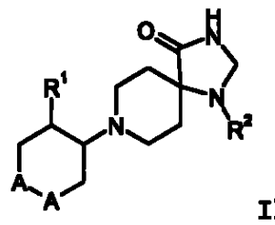
$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

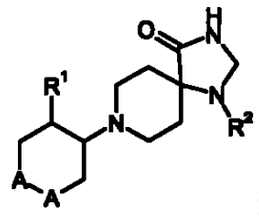
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

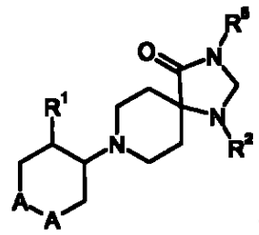
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

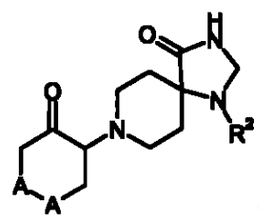
para obtener un compuesto de la fórmula



Ie

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

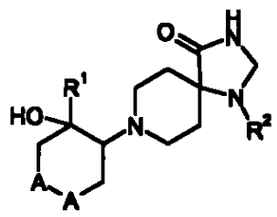
g) la reacción de un compuesto de la fórmula



21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

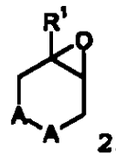
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

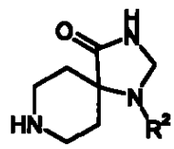
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



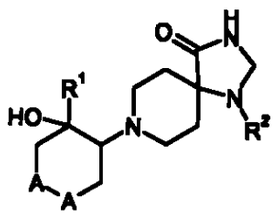
23

con un compuesto de la fórmula



10

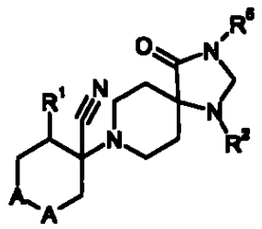
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

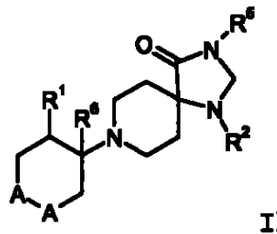
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^6MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de proceso de a) a i), a los siguientes esquemas de 1 a 11 y con arreglo a los métodos descritos en los ejemplos de 1 a 103.

El material de partida es un producto comercial o puede obtenerse con arreglo a métodos conocidos.

Los compuestos de esta invención pueden obtenerse por procedimientos similares a los ya conocidos de la técnica.

1. Obtención de los compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento A

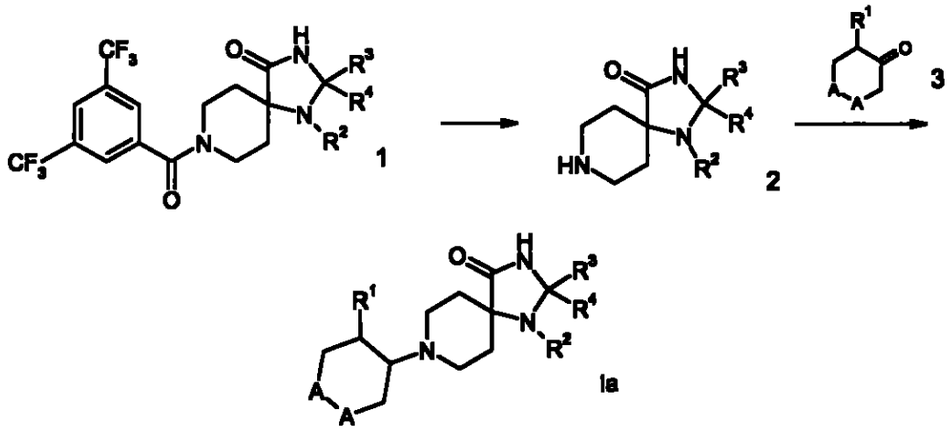
Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1-R^4 tienen los significados definidos anteriormente y A-A es $-(CH_2)_{2,3}-$ se obtienen por aminación reductora de 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanona o de 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanona (3) y de una 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (2) debidamente sustituida aplicando los procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo la reacción de dos componentes en

493

presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) en un disolvente orgánico, p.ej. EtOH o THF, a temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo durante un tiempo de 1 a 48 h, con preferencia durante 20 h, y posterior reducción del producto intermedio con un agente reductor, con preferencia con un borhidruro tal como el $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, con preferencia entre 20 y 50°C.

Procedimiento A

Esquema 1

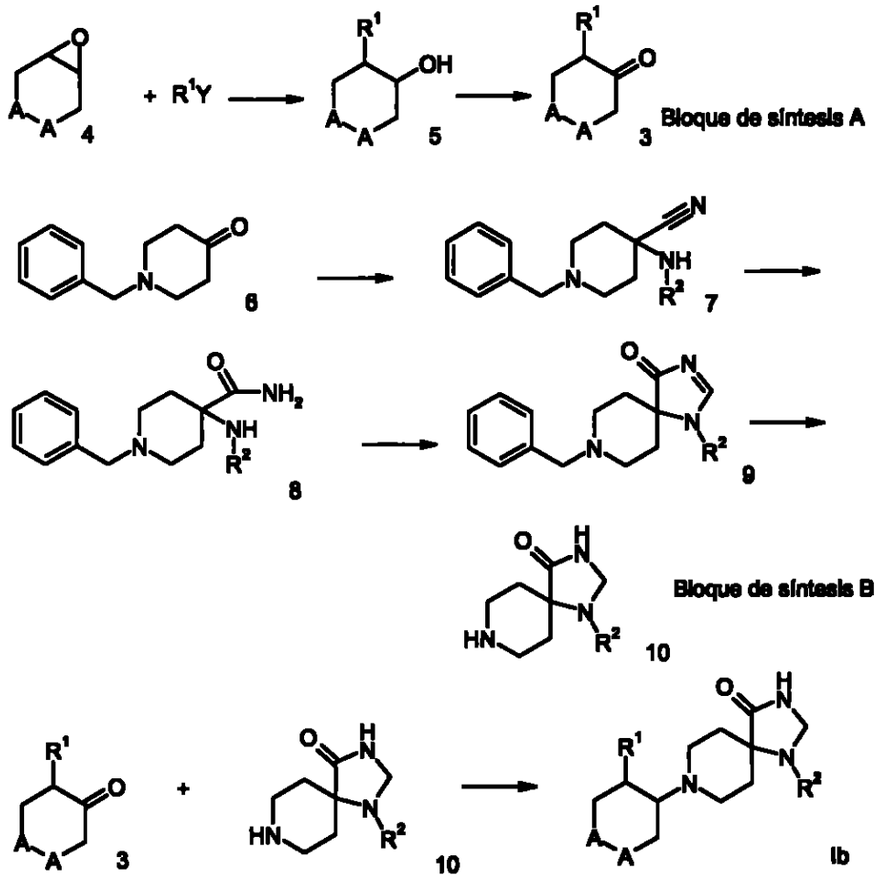


Las 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-onas sustituidas (2) en las que R^2, R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente pueden obtenerse a partir de las 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas debidamente sustituidas (1) (descritas en el documento WO 01/94346) por hidrólisis del material de partida con una base inorgánica, p.ej. el NaOH o el LiOH.

Procedimiento A1

496

Esquema 2



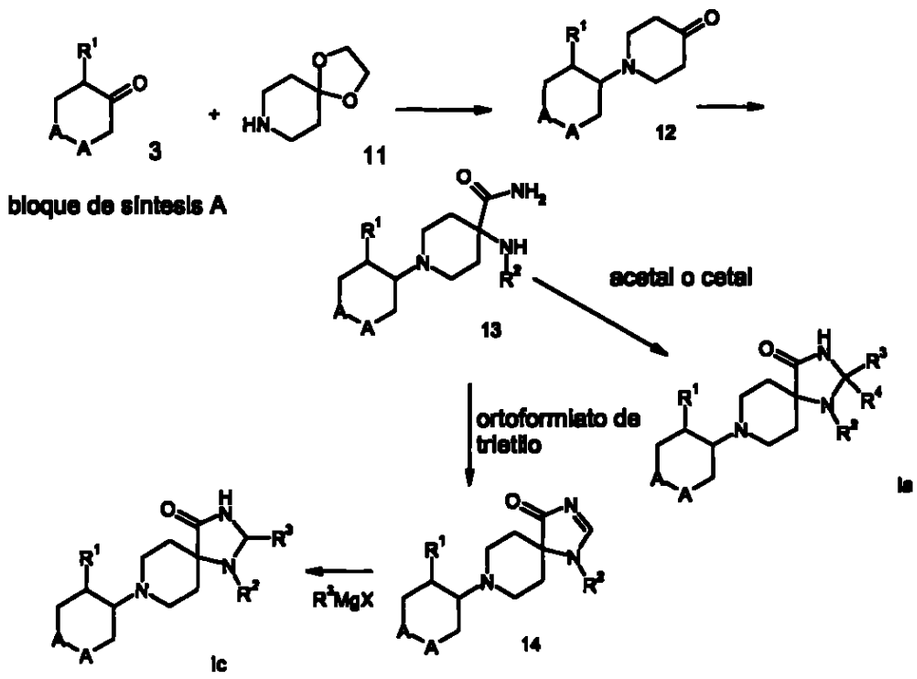
Las nuevas 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanonas o las 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanonas (3) (bloque de síntesis A) se obtienen de modo similar a compuestos análogos ya descritos en la bibliografía técnica. La primera etapa, la reacción del óxido de ciclohexeno o el óxido de cicloheptano con cloro-, bromo- o yodo-magnesio o los derivados litio-arilo (R^1Y), permite obtener los correspondientes 2-aril-ciclohexanoles (5) (Tetrahedron: Asymmetry 5, 223, 1994 y J. Am. Chem. Soc. 106, 3693, 1984), que se oxidan con peryodinano (reactivo de Dess-Martin) con arreglo a la bibliografía técnica conocida (J. Org. Chem. 59, 7549, 1994).

Las nuevas 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas (10) (bloque de síntesis B) se obtienen de modo similar a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica para la síntesis de este tipo de compuestos partiendo de piperidin-4-onas de N protegido (6). La 1-bencil-4-piperidona se somete en primer lugar a una síntesis de tipo Strecker que permite obtener el derivado 4-ciano-4-amino (7), que se trata con ácido sulfúrico del 90 % durante un tiempo de 1 h a 40 h, con preferencia de 2 h a 4 h, a temperatura ambiente para obtener el compuesto 4-amido-4-amino (8). A continuación se calienta este compuesto a la temperatura de reflujo con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido acético durante un tiempo de 20 a 72 h, con preferencia de 24 a 48 h, o se somete a irradiación en microondas a una temperatura de 120 a 200°C, con preferencia de 150 a 200°C, durante un período de tiempo de 10 a 30 min, con preferencia de 15 a 20 min. Seguidamente se hidrogena la 1-bencil-espiro-imina (9) resultante en presencia de Pd sobre carbón en un disolvente adecuado, obteniéndose las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-onas desprotegidas y saturadas (10).

Los bloques de síntesis A y B se someten a una aminación reductora del modo descrito en el procedimiento A.

2. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento B</u>

<u>Esquema 3</u>



Se sintetizan las piperidonas (12) en dos etapas partiendo de la 2-aril- o 2-heteroaril-ciclohexanona o de la 2-aril- o 2-heteroaril-cicloheptanona (3) y del 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (11). La aminación reductora puede llevarse a cabo con arreglo a los procedimientos ya mencionados en el procedimiento A o a través de las correspondientes enaminas que se obtienen por condensación de los materiales de partida en condiciones ácidas, p.ej. con ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente que forma un azeótropo, por ejemplo el tolueno, a la temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 48 horas, con preferencia durante 24 horas, en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. Se reducen las enaminas con arreglo al procedimiento A. La hidrólisis del cetal en condiciones ácidas, con preferencia en HCl acuoso 6 N en metanol, a la temperatura de reflujo

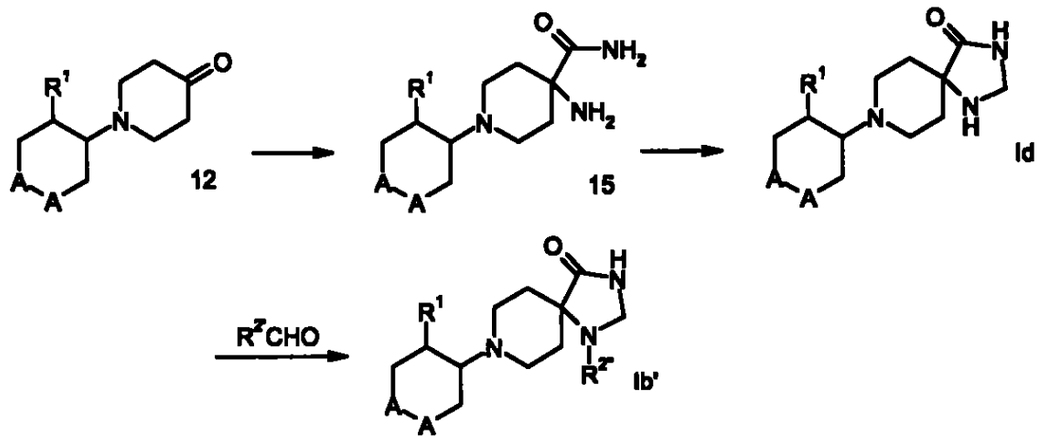
497

durante un tiempo de 1 a 16 horas, con preferencia de 2 a 4 horas, y posteriores procedimientos ya descritos en los manuales permiten obtener las piperidonas (12). Con arreglo al procedimiento A1 para el producto intermedio (8) de la síntesis del bloque B se obtiene el producto intermedio (13) en el procedimiento B. Las reacciones de (13) con el ortoformiato de trietilo proporcionan la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (14) que después de reaccionar con el reactivo de Grignard R^3MgX da lugar al producto final Ic.

Los compuestos Ia se sintetizan por condensación en medio ácido del producto intermedio (13) con acetales o cetales. La reacción se lleva a cabo normalmente en tolueno, en el que se disuelven los materiales de partida. Para controlar la reacción exotérmica se añade el ácido, por lo general el ácido p-toluenosulfónico, en porciones.

Procedimiento B1

Esquema 4



En el esquema 4 se describe la síntesis de los compuestos de las fórmulas Id y Ib',

500

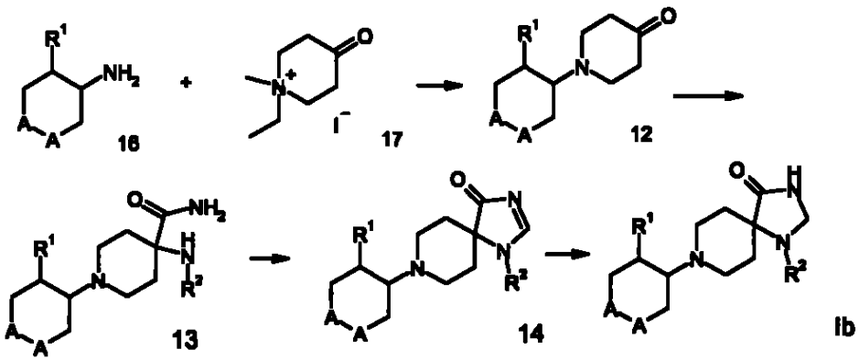
en las que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y

$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes.

Las 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona Id sin sustituir en N(1) se obtienen con arreglo a la secuencia de reacciones descrita en el procedimiento B utilizando un equivalente del amoníaco, por ejemplo el cloruro amónico. La aminación reductora de Id según métodos ya conocidos conduce a la espiropiperidina Ib' alquilada sobre N. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de un borhidruro, con preferencia del $NaBH(OAc)_3$ o del $NaBH_3CN$ o, para aldehídos menos reactivos, se realiza en dos etapas: en primer lugar la adición del aldehído sobre la amina en presencia de tetraisopropóxido de titanio (IV) y en segundo lugar la reducción del producto intermedio con un borhidruro.

3. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento C</u>

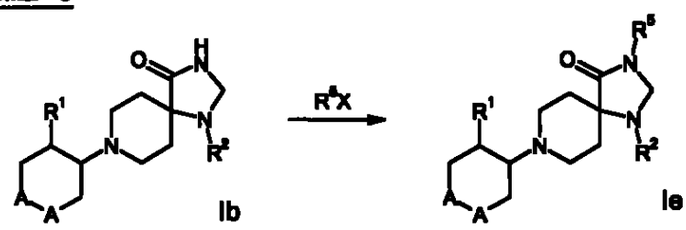
Esquema 5



Se hace reaccionar la 2-aril-ciclohexilamina (16) o la 2-aril-cicloheptilamina o el 3-amino-4-aril-tetrahidro-pirano o el 4-amino-3-aril-tetrahidro-pirano con el yoduro de 1-etil-1-metil-piperidinio-4-ona (17) con arreglo a un procedimiento de la bibliografía técnica (J. Org. Chem. 60, 4324, 1995) para obtener las 1-(2-aril-ciclohexil)-piperidin-4-onas (12) racémicas. A continuación se someten estas a la secuencia de reacciones ya descrita en el procedimiento B para obtener los compuestos de la fórmula Ib.

4. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento D

Esquema 6

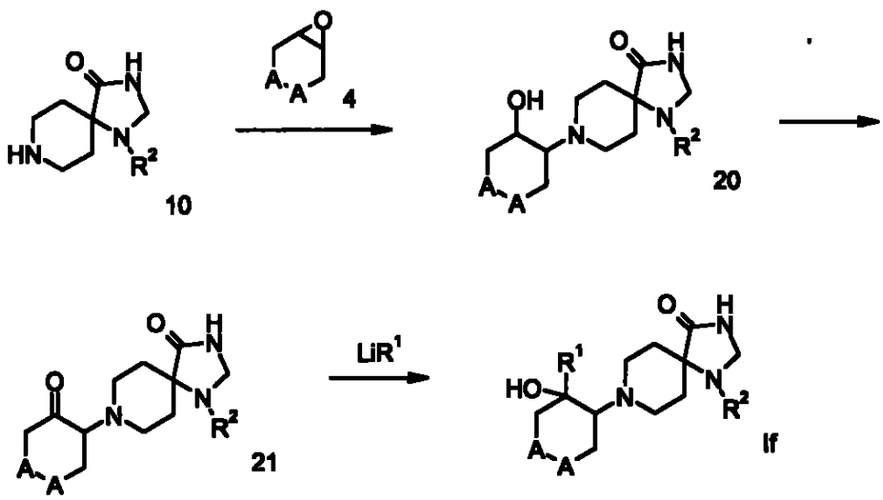


Se desprotona la 8-(2-aril-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (Ib) sustituida en N(1) con una base fuerte, p.ej. el hidruro sódico o la bis(trimetilsilil)amida potásica y después se hace reaccionar con el correspondiente

haluro de alquilo R^5X. Las reacciones se efectúan en un disolvente aprótico polar, con preferencia la DMF, a temperatura ambiente.

5. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento E

Esquema 7

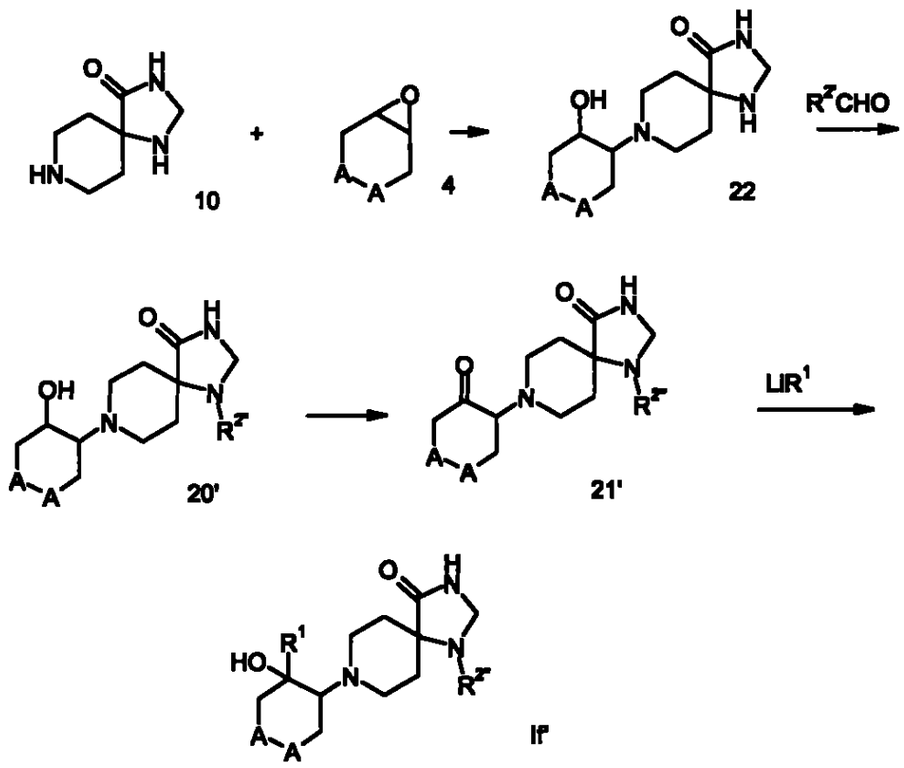


Por la reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. el etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con preferencia de 24 horas, o por irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (20). Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros. Por oxidación del compuesto (20) p.ej. con un complejo de trióxido de azufre y piridina se obtiene la aminocetona (21) que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 permite obtener el producto final If.

401

6. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento F

Esquema 8



En estas fórmulas $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y

$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido

804

entre el grupo formado por la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina y la 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

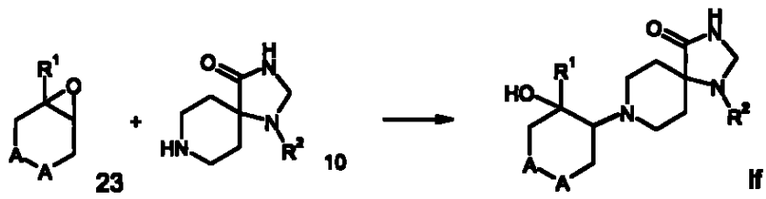
Por reacción de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) con el óxido de ciclohexeno (4) o con el 3,7-di xabiciclo[4.1.0]heptano (4) en un disolvente polar, p.ej. etanol, a temperatura de reflujo durante un tiempo de 16 a 35 horas, con preferencia de 16 a 24 horas, o con irradiación en microondas a 150°C durante 30 minutos se obtiene la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (22).

Por reacción con el 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano se obtiene una mezcla de regioisómeros.

Por reacción del compuesto (22) con un aldehído $R^{2'}CHO$ en presencia de un agente reductor (aminación reductora) se obtiene los derivados (20') alquilados sobre N(1). Por oxidación de los compuestos (20') con un complejo de trióxido de azufre y piridina se obtiene la aminocetona (21') que por reacción con un reactivo de aril-litio LiR^1 conduce al producto final If.

7. <u>Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento G</u>

<u>Esquema 9</u>



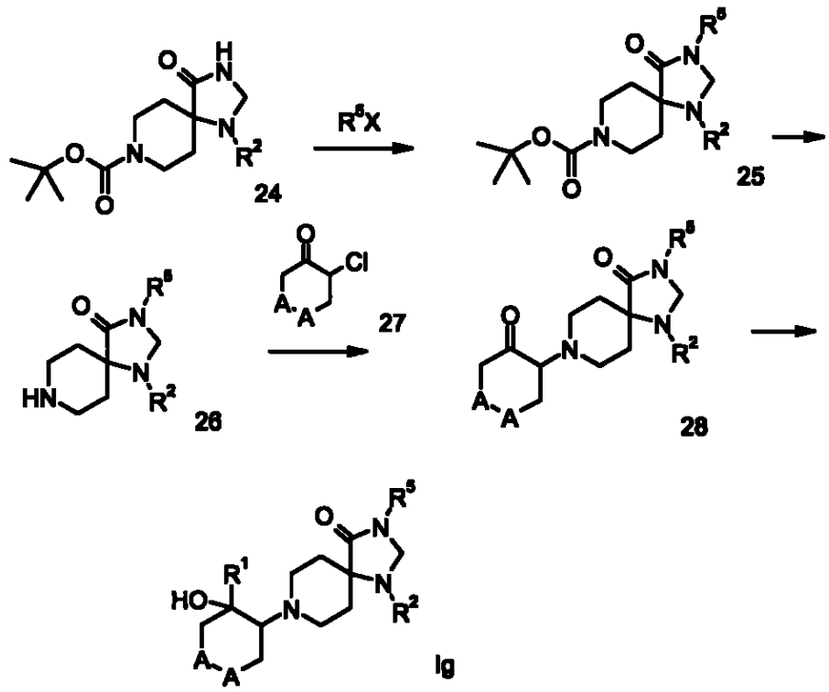
Por reacción del 1-aril-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (A-A = CH_2-CH_2) o su análogo tetrahidropirano (A-A = CH_2-O) (23)

503

con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (10) se obtiene el producto final (If) en una sola etapa.

8. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento H

Esquema 10



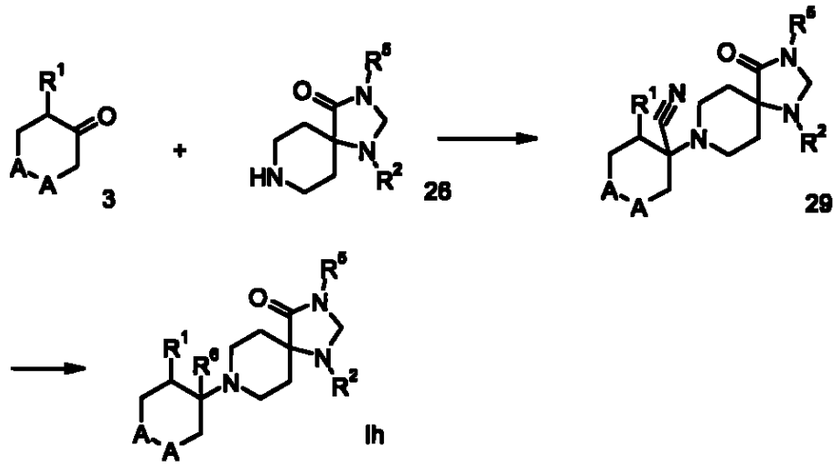
Por alquilación del compuesto (24) aplicando el método ya descrito en el procedimiento D se obtiene el compuesto (25). Por desprotección del compuesto (25) en condiciones ácidas se obtiene la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 que por reacción con la 2-cloro-ciclo-hexanona (27) o con la 3-cloro-tetrahidro-piran-4-ona (27) o con la 4-cloro-tetrahidro-piran-3-ona (27) permite obtener la cetona (28). Por tratamiento de esta cetona con un reactivo de aril-litio LiR^1 con arreglo a las etapas mencionadas en el

506

procedimiento E o en el procedimiento F permite obtener el producto final Ig.

9. Obtención de compuestos de la fórmula I con arreglo al procedimiento I

Esquema 11



Por reacción de los compuestos de la fórmula (3) con la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (26) disustituida en 1,3 en presencia de cianuro de trimetilsililo en ácido acético a 80°C durante un tiempo de 16 a 20 horas se obtiene el 1-(4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-aril-ciclohexano-carbonitrilo (29). Por tratamiento de este último con un haluro de alquil-magnesio de la fórmula R^5MgX, en la que R^6 = alquilo inferior, en un éter como disolvente, con preferencia el THF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, se obtiene el producto final Ih.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el

hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en particular que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador 1 de la glicina (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de captación (UB): NaCl 150 mM, hepes-tris 10 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 2,5 mM, $MgSO_4$ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen, cat.-nº R758-07) transfectadas de modo estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de captación de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se extienden sobre placas de cultivo de 96 hoyos células de mamífero (Flp-in™-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en un medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de captación (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min ya sea (i) sin competidor

potencial, ya sea (ii) con glicina 10 mM no radiactiva, ya sea (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza una gama de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que se traduce en un 50 % del efecto (p.ej. IC_{50}, la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). A continuación se añade de inmediato una solución que contiene glicina-[H^3] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina 25 µM no radiactiva. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se someten las células a una lisis con líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se hace el recuent de la radiactividad de las células empleando un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos presentan una IC_{50} del GlyT-1 de < 0,10 µM.

Ejemplo n°	IC_{50} <0,10 µM
51	0,096
53	0,034
54	0,052
56	0,065
57	0,024
58	0,025
60	0,049
94	0,05

Los compuestos de la fórmula I y las sales farma-

céuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico y sus sales, y similares, por ejemplo, en calidad de excipientes de tabletas, de tabletas recubiertas, de grageas y de cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, glicerol, los aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, suborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su fabricación que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervïoso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, de trastornos cognitivos y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios márgenes y, obviamente, se ajustará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para un adulto puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en f rma

de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior puede rebasarse si el facultativo lo considera oportuno.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados. Los compuestos de los ejemplos 1-30, 59, 61, 64-66, 68-72, 74-92 y 99-103 no están abarcados en la fórmula I presente, pero ilustran la preparación de nuevos compuestos específicos

Procedimiento A

Ejemplo 1

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 10,0 g (57,4 mmoles) de rac-2-fenil-ciclohexanona en 200 ml de THF se le añaden 13,27 g (57,4 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 16,3 g (17,0 ml, 57,4 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se agita la mezcla en atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se eliminan los compuestos volátiles por destilación a 40-50°C/15 mbar (1500 Pa) y se disuelve el residuo en 100 ml de EtOH y 20 ml de THF. A esta solución agitada se le añaden en atmósfera de argón 2,41 g (38,5 mmoles) de $NaBH_3CN$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 25 ml de agua y se agita la suspensión formada durante 30 min. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite que se lava cuidadosamente con EtOH. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran por evaporación y se disuelve el

residuo en EtOH y un pequeño volumen de $CHCl_3$ y se añade una solución saturada de HCl/EtOH. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se recoge el precipitado y se lavan los cristales con metanol. Se reparte el sólido, el clorhidrato de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona entre NaOH 0,1 N y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se recristaliza el residuo obtenido, de color ligeramente amarillo, en Et_2O: se obtienen 5,97 g de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 205-208°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Ejemplo 2

(1S,2S)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se separan los dos diastereoisómeros de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna ChiralPak AD empleando como eluyente una mezcla de iPrOH/heptano (= 3/97). El pico aislado en primer lugar es el de la (1S,2S)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (pureza > 98 %; para elucidar la estereoquímica absoluta: ver a continuación) en forma de polvo incoloro. RMN ($CDCl_3$): 2,86 m (1H, $CHN_{piperidina}$), 3,18 m (1H, CH-fenilo), 4,66 d y 4,68 d (2H, sistema AB: N-CH_2-N), 6,42 s (1H, NH), 6,79-6,86 m (3H, fenilo) y 7,17 t (1H, fenilo) y 7,25-7,30 m (4H, fenilo) y 7,51 d (2H, fenilo); IR-M: 1706 cm^{-1} (C=O); EM (ISP): 390,4 MH^+.

511

Elucidación de la estereoquímica absoluta: A una solución de 24 mg de la (cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 2) en metanol se le añaden 14 mg del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico y se agita la solución a temperatura ambiente durante 10 min. Se concentra la suspensión de la sal resultante y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Con el análisis estructural radiológico de cristal simple de la sal del ácido 1R-(-)-alcanforsulfónico se establece la configuración absoluta del anillo ciclohexano como 1S y 2S.

Ejemplo 3

(1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se aísla el segundo pico (ver ejemplo 2) que es de la (1R,2R)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (pureza > 95 %), que presenta espectros RMN, IR-M y EM idénticos a los del compuesto del ejemplo 2.

Ejemplo 4

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se calienta por irradiación en microondas a 200°C durante 20 min una mezcla de 300 mg (1,6 mmoles) de rac-2-fenilcicloheptanona, 387 mg (1,7 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona y 544 mg (1,9 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución 1 N de NaOH en diclorometano. Se filtra la suspensión a través de un cartucho de gel de sílice (5 g) que se lava cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen

814

las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en 2 ml de EtOH, se le añaden 38 mg (3,7 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto (124 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de hexano/AcOEt. Por recristalización de las fracciones puras se obtienen 17 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-cicloheptil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 404,5 MH^+.

Ejemplo 5

(rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una solución de 200 mg (0,389 mmoles) de rac-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de THF/MeOH (= 1/1) con 1 ml de agua y 196 mg (4,67 mmoles) de $LiOH \cdot H_2O$. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 5 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano y con NaOH 1 N, se separan las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene como residuo la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona que se procesa en la etapa siguiente.

Se trata una solución de 100 mg (0,366 mmoles) de la rac-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

en bruto en 1 ml de etanol con 81 mg (0,466 mmoles) de 2-fenil-ciclohexanona y 133 mg (0,468 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 3 h, después se enfría a 40°C y se agita durante 14 h. Se enfría a temperatura ambiente, se añaden 37 mg (0,589 mmoles) de cianoborhidruro sódico y se calienta la mezcla a 50°C durante 1 h, después se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade gel de sílice (1 g) a la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente a sequedad. Se carga el polvo resultante, de color anaranjado pálido, a una columna cromatográfica y se eluye con un gradiente de metanol al 5-30 % en diclorometano. Se concentran las fracci nes recogidas y se disuelve el residuo en diclorometano y se lava dos veces con NaOH 1 N. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación: 58 mg de (rac,cis)-2-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 432,4 MH^+.

Ejemplo 6

(rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 2-bencil-8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-2-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

514.

Ejemplo 7

(rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al descrito en el ejemplo 5, partiendo de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1,2-difenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la (rac,cis)-1,2-difenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 466,6 MH^+.

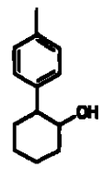
Procedimiento A1, modificación del procedimiento A

Ejemplo 8

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Las 2-aril-ciclohexanonas que se requieren para la síntesis de los compuestos descritos en los ejemplos siguientes se obtienen a partir del óxido de ciclohexeno ya sea con un reactivo de haluro de aril-magnesio, ya sea con aril-litio, obteniéndose el 2-aril-ciclohexanol. Se oxida este último con un reactivo de Dess-Martin para obtener la 2-aril-ciclohexanona deseada.

rac-2-p-tolil-ciclohexanol

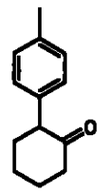


Se enfría a -20°C una solución de bromuro de p-tolil-magnesio, obtenida a partir de 17,1 g (100 mmoles) de bromuro de p-tolilo y 2,43 g (100 mmoles) de magnesio, en 100 ml de

519

tetrahidrofurano abs. y se le añade 1 g de un complejo de CuBr-sulfuro de dimetilo y se agita la mezcla a -20°C durante 10 min. A esta solución se le añaden por goteo una solución 10 ml (9,80 g, 100 mmoles) de óxido de ciclohexeno en 10 ml de tetrahidrofurano abs. y se calienta la mezcla reaccionante a 0°C, iniciándose una reacción exotérmica. Con enfriamiento se mantiene la temperatura por debajo de 25°C. Se agita la mezcla reaccionante de 0 a 5°C durante 2 h más, después se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. El residuo, 18,25 g de cristales de color ligeramente amarillo, se recristaliza en n-hexano, obteniéndose 9,91 g del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 72,5-73°C, EM (EI): 190,1 M^+.

rac-2-p-tolil-ciclohexanona



A una solución de 3,00 g (15,8 mmoles) del rac-2-p-tolil-ciclohexanol en 60 ml de diclorometano se le añaden por goteo 51,84 g (18,3 mmoles) de una solución del peryodinano de Dess-Martin, la 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3-(1H)-ona, al 15 % en diclorometano y después por goteo durante 30 min una solución de 300 µl de agua en 300 ml de diclorometano. Se agita la solución resultante durante otros 30 min a temperatura ambiente. Después se diluye la mezcla reaccionante con 350 ml de ter-butil metil

éter y se concentra por evaporación hasta un cuarto del volumen inicial. Se diluye el residuo con 800 ml de ter-butil metil, se lava con un total de 600 ml de una mezcla 1:1 de una solución saturada de $NaHCO_3$ y una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y con salmuera. Se reúnen los extractos acuosos y se vuelven a extraer con ter-butil metil. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el diclorometano. Se obtienen 2,39 g de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 189,3 MH^+.

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 350 mg (18,6 mmoles) de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona y 452 mg (19,5 mmoles) de 1-fenil-1,2,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en 10 ml de EtOH se le añaden por goteo 634 mg (0,66 ml, 22,3 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV) y se calienta la mezcla a reflujo durante 7 h. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añaden en porciones 165 mg de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtra la suspensión a través de un lecho de Dicalite, que se lava cuidadosamente con EtOH, se concentra el líquido filtrado por evaporación y se recoge el residuo en diclorometano y NaOH 1 N y se agita durante 20 min. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía

517

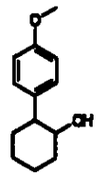
flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol/amoníaco conc. (= 140/10/1). Se recristalizan las fracciones puras en acetato de etilo, obteniéndose 110 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 174-176°C, EM (ISP): 404,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 8 se obtienen las espiropiperidinas de los siguientes ejemplos 9 a 39 partiendo de un material determinado que es un producto comercial, que se ha descrito en la bibliografía técnica o que puede obtenerse por un método similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona.

Ejemplo 9

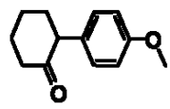
(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 206,1 M^+.

rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 204,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohe-

520

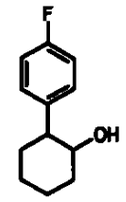
518

xil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona partiendo de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: aceite amarillo, EM (ISP): 420,3 MH^+.

Ejemplo 10

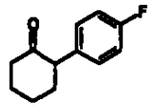
(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, EM (EI): 194,2 M^+.

rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, EM (EI): 192,2 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

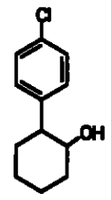
Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200 °C, EM (ISP): 408,4 MH^+.

Ejemplo 11

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

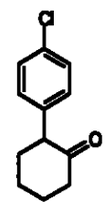
rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanol

519



Sólido incoloro, de p.f. 84-86°C, EM (EI): 210,2 M^+.

rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona



Sólido incoloro, de p.f. 78-79°C, EM (EI): 208,0 M^+.

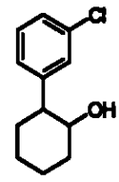
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 204-206° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 12

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

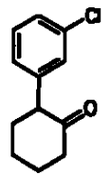
rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 210,1 M^+.

rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona

522



Aceite incoloro, EM (EI): 208,0 M^+.

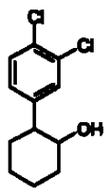
(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 210-212° C, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 13

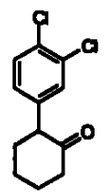
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-

521

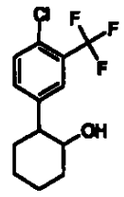
1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, de p.f. 198-200° C, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 14

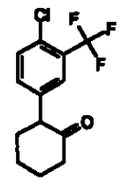
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Sólido incoloro, de p.f. 73-74°C, EM (EI): 278,0 M^+.

rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Aceite amarillo claro, EM (EI): 276,0 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 492,2 MH^+.

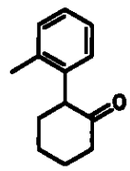
Ejemplo 15

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-tri-

524

aza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-o-tolil-ciclohexanona



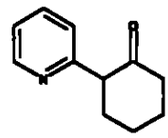
(rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-o-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la rac-2-o-tolil-ciclohexanona: cristales ligeramente amarillos, EM (ISP): 404,4 MH^+.

Ejemplo 16

(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

2-piridin-2-il-ciclohexanona



(rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

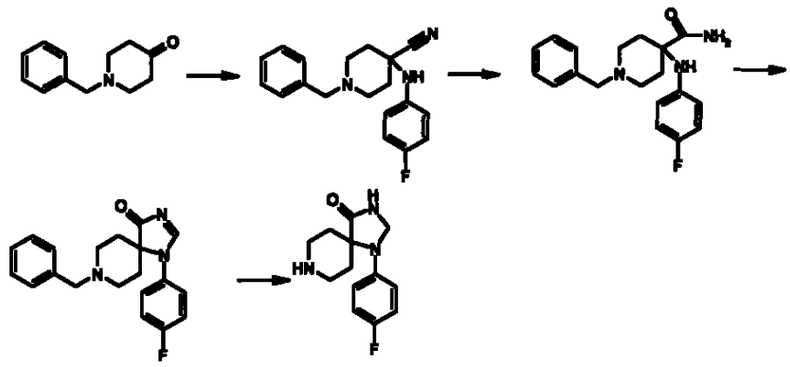
Se obtiene la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-piridin-2-il-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 2-piridin-2-il-ciclohexanona: sólido blanco mate, MS(ISP): 391,2 MH^+.

Ejemplo 17

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

523

1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



a) 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de 120 g (634 mmoles) de 1-bencil-4-piperidona, 77,5 g (697 mmoles) de 4-fluoranilina y 62,9 g (634 mmoles) de cianuro de trimetilsililo en 400 ml de ácido acético. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 500 g de hielo, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se recristaliza el residuo cristalino en Et_2O, obteniéndose 152 g del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 310,1 MH^+.

b) amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico

Se añaden lentamente a 500 ml de ácido sulfúrico del 90 % a 0°C 152 g (493 mmoles) del 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carbonitrilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, después se enfría a 0 °C,

526

524.

se diluye con 200 ml de agua, se ajusta el pH a 9 por adición de NaOH 5N y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 155 g de amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales ligeramente marrones, EM (ISP): 328,3 MH^+.

c) 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-dec-2-en-4-ona

En un reactor sellado se irradia en un microondas a 150°C durante 10 min. una solución de 155 g (473 mmoles) de la amida del ácido 1-bencil-4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-4-carboxílico en 200 ml de ortoformiato de trietilo y 100 ml de ácido acético y después a 200 °C durante 10 min. más. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se basifica con amoníaco conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se cristaliza el residuo en Et_2O, obteniéndose 85 g de la 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona, cristales ligeramente marrones.

d) 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 81 g de 8-bencil-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 960 ml metanol y 24 ml de ácido acético se le añaden 21,2 g de Pd al 10 % sobre carbón y se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se

527

525

concentra, se diluye con 100 ml de agua, se basifica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se cristaliza el residuo, 23 g de producto en bruto, en AcOEt, obteniéndose 6,6 g de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 250,2 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona, goma incolora, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 18

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

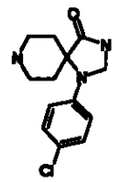
Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 17d) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 406,3 $[M-H]^+$.

Ejemplo 19

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

526



A una mezcla de 1,5 g (2,97 mmoles) de la 8-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona in 4,5 ml THF, 4,5 ml de agua y 4,5 ml de metanol se le añaden 0,85 g (35,6 mmoles) de LiOH en polvo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente con vacío. Se agita el residuo con agua. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,55 g) en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 266,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 20

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

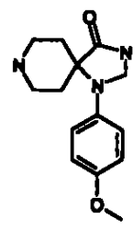
Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (EP921125) y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 404,5

MH^+.

Ejemplo 21

(rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la 4-metoxi-fenil-amina de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 262,1 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(fenil)-ciclohexanona: sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 22

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-p-tolil-

528

ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 422,5 MH^+.

Ejemplo 23

(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4- na a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 438,5 MH^+, 455,6 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 24

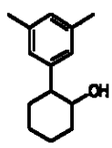
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 25

(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

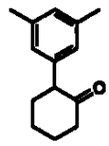
rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanol



531

Cristales incoloros, de p.f. 51-51,5°C, EM (EI): 204,2 M^+.

rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales de color blanco mate, de p.f. 55-56,5°C, CG/LC-EM (EI): 202 M^+.

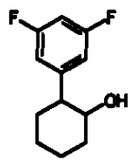
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 26

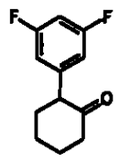
(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 80-82°C, EM (EI): 212,1 M^+.

rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 61,5-62,5°C, EM (EI): 210,1 M^+.

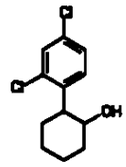
(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: cristales incoloros, EM (ISP): 444,9 MH^+.

Ejemplo 27

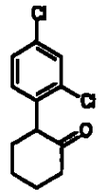
(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 72-72,5°C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Polvo incoloro, de p.f. 94,7-95,5°C, EM (EI): 242,1 M^+.

531

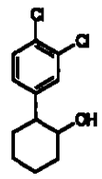
(rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 28

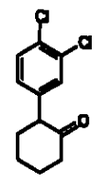
(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 81-82,5°C, EM (EI): 244,0 M^+.

rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 47-49°C, EM (EI): 242,0 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-

534

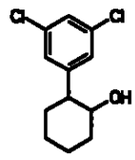
532

4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 29

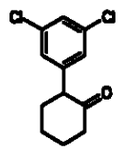
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanol



Cristales incoloros, de p.f. 90-90,3 °C, EM (EI): 244,1 M^+.

rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 76-77 °C, EM (EI): 242,1 M^+.

rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 476,2 MH^+.

Ejemplo 30

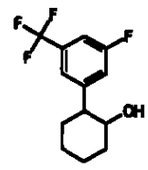
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluorme-

536

533

til-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4- na

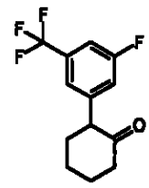
rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución agitada de 8,00 g (32,9 mmoles) de 3-fluor-5-trifluormetil-bromo-benceno en 40 ml de Et_2O y se le añaden por goteo 20,56 ml (32,9 mmoles) de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano. La reacción es muy exotérmica y se mantiene la temperatura por debajo de -70 °C. Pasados 30 min. a -78 °C se añaden 2,66 ml (2,58 g, 26,3 mmoles) de óxido de ciclohexeno y después 3,75 ml (4,2 g, 29,6 mmoles) de eterato de dietilo del trifluoruro de boro. Este último tiene que añadirse por goteo para mantener la temperatura por debajo de -70 °C. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a -78 °C y seguidamente se interrumpe la reacción por adición de 40 ml de una solución acuosa saturada de $KHSO_4$, se deja calentar hasta temperatura ambiente y se extrae con ter-butil metil éter. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto, 7,53 g de cristales ligeramente amarillos, por recristalización en n-heptano, obteniéndose 4,90 g del rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol en forma de cristales incoloros, de p.f. 76,5-77,4 °C, EM (EI): 262,1 M^+.

rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona

536



Por oxidación con el peryodinano de Dess-Martin del modo descrito para la rac-2-p-tolil-ciclohexanona permite obtener la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona en forma de cristales ligeramente amarillos, de p.f. 56,5-58,5 °C, EM (EI): 260,1 M^+.

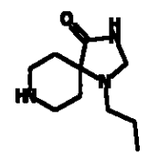
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-fluor-5-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 495,0 MH^+.

Ejemplo 31

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene este compuesto a partir de la 1-bencil-4-piperidona y de la propilamina de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona. Se obtiene la 1-propil-

1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo incoloro, EM (ISP): 198,1 MH^+.

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 390,3 MH^+.

Ejemplo 32

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3-cloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 390,3 MH^+.

Ejemplo 33

(rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-propil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-p-tolil-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 34

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-ciclohe-

xil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(4-fluor-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 374,4 MH^+.

Ejemplo 35

(rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dimetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 384,5 MH^+.

Ejemplo 36

(rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-difluor-fenil)-ciclohexanona: goma incolora, EM (ISP): 393,0 MH^+.

Ejemplo 37

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

Ejemplo 38

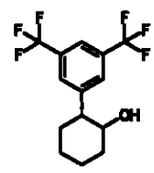
(rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-dicloro-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, EM (ISP): 424,3 MH^+.

Ejemplo 39

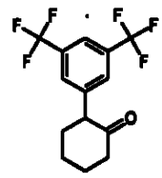
(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanol



Aceite viscoso ligeramente amarillo, EM (EI): 312,1 M^+.

rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona



Cristales incoloros, de p.f. 48-50°C, EM (EI): 310,1 M^+.

(rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

538

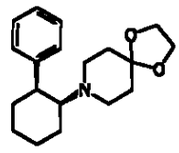
a partir de la 1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y de la rac-2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-ciclohexanona: polvo incoloro, MS (ISN): 490,4 $(M-H)^-$; EM (ISP): 493,1 MH^+.

Procedimiento B

Ejemplo 40

Obtención de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano

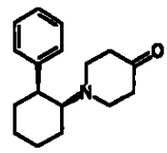


A una solución de 46,0 g de 2-fenil-ciclohexanona (264 mmoles) y 31,5 g (220 mmoles) de 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano en 380 ml de tolueno se le añaden 4,18 g (22 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h en un aparato equipado con una trampa de Dean-Stark. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y la enamina en bruto resultante se disuelve en 900 ml de 1,2-dicloroetano y 8 ml de ácido acético. A esta solución se le añaden en porciones 69,0 g (308 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico. Después de un tiempo total de reacción de 2,5 h se trata la mezcla reaccionante con 250 ml de NaOH 2 N y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de gel de sílice (10:1) empleando como eluyente una mezcla n-

EM

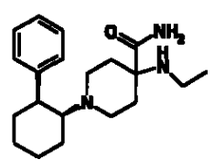
heptano/AcOEt (= 10/1) y después n-heptano/AcOEt (= 9/1) y finalmente con AcOEt, obteniéndose 44,85 g (68 %) del (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano en forma de aceite amarillo. EM (ISP): 302,4 MH^+.

b) (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona



Se calienta a reflujo durante 16 h una solución de 44,85 g (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 100 ml de metanol y 445 ml de HCl 6 N. Seguidamente se basifica la mezcla reaccionante con Na_2CO_3, se extrae con diclorometano, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el n-heptano: se obtienen 28,85 g de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en forma de aceite amarillo pegajoso. EM (ISP): 258,3 MH^+.

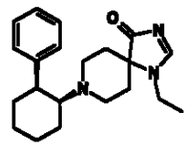
c) amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 300 mg (1,17 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH y 106 mg (1,29 mmoles) de clorhidrato de etilamina disueltos en 0,126 ml (1,58 mmoles) de una solución acuosa al 70 % de

trietilamina se le añaden en porciones 84 mg (1,29 mmoles de KCN y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2,75 días. Se diluye la mezcla reaccionante con amoníaco al 25 % en agua y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 0,38 g del (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo que se disuelve en 2,6 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después se vierte la mezcla sobre amoníaco del 25 % en agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con una mezcla 2/1 de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,16 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de aceite amarillo claro, EM (ISP): 330,4 MH^+.

d) (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 20 h una solución de 0,16 g (4,9 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 5,5 ml (15 mmoles) de ortoformiato de trietilo y 0,5 ml de ácido acético

en 8,5 ml de tolueno. Se diluye la mezcla a temperatura ambiente con 20 ml de agua, se basifica con amoníaco del 25 % y se extrae con diclorometano. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía HPLC preparativa con una columna de fase inversa y aplicando un gradiente de H_2O/MeCN, de este modo se obtienen 90 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite ligeramente amarillo, que se cristaliza en Et_2O, EM (ISP): 340,4 MH^+.

Esta etapa de ciclación d) puede llevarse también a cabo por irradiación en microondas, del modo descrito en los ejemplos 58-63.

e) <u>(rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona</u>

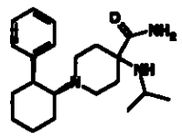
A una solución de 90 mg (0,265 mmoles) de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de metanol se le añaden en porciones 16 mg (0,398 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y a 60°C durante una hora más. Se concentra la mezcla por evaporación y se recoge el residuo en 20 ml de diclorometano y 20 ml de amoníaco del 12 %. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuidadosamente con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose 81,3 mg de la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-

ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 342,4 MH^+.

Ejemplo 41

(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



A una solución de 230 mg (0,89 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 94 mg (0,98 mmoles) de clorhidrato de isopropilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta obtener una solución (5 min.). Después se añade 1 ml de agua y 64 mg (0,98 mmoles) de KCN y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se disuelven 245 mg resultantes del (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, un aceite amarillo, en 1,5 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se vierte la mezcla sobre amoníaco al 25 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como

eluyente una mezcla 3:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 142 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-isopropilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de aceite de color amarillo claro, EM (ISP): 344,6 MH^+.

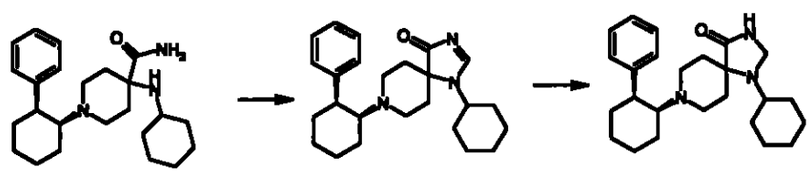
(rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-isopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 132-134°C, EM (ISP): 356,4 MH^+.

De modo similar al ejemplo 41 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 42-46 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 42

(rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



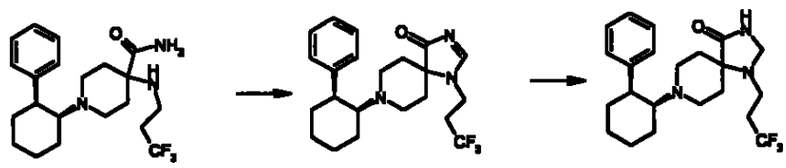
Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y clorhidrato de ciclohexilamina: sólido incoloro, de p.f. 183-185° C,

544

EM (ISP): 396,5 MH^+.

Ejemplo 43

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2,2,2-trifluorpropil-amina: sólido incoloro, de p.f. 154-156 ° C, EM (ISP): 410,3 MH^+.

Ejemplo 44

(rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-metoxi-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 2-metoxietilamina: goma incolora, EM (ISP): 372,4 MH^+.

Ejemplo 45

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)-piperidina: goma

547

545

incolora, EM (ISP): 425,5 MH^+, 442,5 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 46

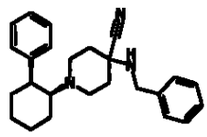
(rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)-morfolina: cristales incoloros, EM (ISP): 427,6 MH^+.

Ejemplo 47

(rac,cis-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo

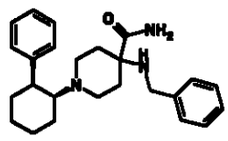


A una solución agitada de 232 mg (0,90 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 4 ml de ácido acético se le añaden a temperatura ambiente 0,270 mg (276 ml, 2,52 mmoles) de bencilamina. Se enfría la mezcla a 0°C, después se agrega una solución de 168 mg (2,58 mmoles) de KCN en 0,7 ml de agua y se agita la solución a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoníaco concentrado y se extrae con AcOEt. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel

548

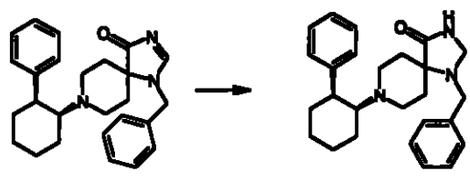
de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de n-hexano/AcOEt: se obtienen 270 mg del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 374,5 MH^+.

b) amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución de 255 mg (6083 mmoles) del (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en 1,7 ml de H_2SO_4 del 90 %. A continuación se vierte la mezcla sobre amoníaco al 12 % en hielo y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 2:1 de AcOEt/MeOH, se obtienen 176 mg de la amida del ácido (rac,cis)-4-bencilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido amorfo de color blanco mate, EM (ISP): 392,4 MH^+.

c) (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se llevan a cabo las dos últimas etapas de la síntesis (cierre del anillo y reducción de la imina) de modo similar a los ejemplos 40d) y 40e), obteniéndose la (rac,cis)-1-bencil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 185°C, EM (ISP): 404,6 MH^+.

De modo similar al ejemplo 47 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 48-57 partiendo de un material determinado, ya sea de un producto comercial, ya sea de un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 48

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la propilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 356,3 MH^+.

Ejemplo 49

(rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopropil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopropilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 354,3 MH^+.

Ejemplo 50

(rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-butil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-

548

1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la butilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 51

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 370,3 MH^+.

Ejemplo 52

(rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclobutilamina: goma incolora, EM (ISP): 368,2 MH^+.

Ejemplo 53

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la pentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 54

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de

551

549

la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la isopentilamina: goma incolora, EM (ISP): 384,3 MH^+.

Ejemplo 55

(rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclopentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclopentilamina: espuma incolora, EM (ISP): 382,3 MH^+.

Ejemplo 56

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la ciclohexanometilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 410,4 MH^+.

Ejemplo 57

(rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-fenetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la fenetilamina: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 58

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

En la penúltima etapa de síntesis de este ejemplo se utiliza la irradiación en microondas como foco de calor.

582

550

Una solución de la amida del ácido (rac,cis)-4-ciclohexil-etilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, obtenida de modo similar al descrito en el ejemplo 40c) a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de ciclohexiletilamina, en una mezcla de ortoformiato de trietilo/ácido acético (= 95/5) en un tubo sellado se irradia en microondas a 120°C durante 20 minutos. Se basifica la mezcla reaccionante con amoníaco conc., se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en bruto que se emplea directamente en la última etapa, la reducción con $NaBH_4$, del modo descrito en el ejemplo 40e).

Se obtiene la (rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y clorhidrato de la ciclohexiletilamina, en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,5 MH^+.

De modo similar al ejemplo 58 se obtienen las siguientes espiropiperidinas de los ejemplos 59-64 partiendo de un material determinado, ya sea un producto comercial, ya sea un compuesto descrito en la bibliografía técnica.

Ejemplo 59

(rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,4-dicloro-fenil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir

553

551

de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y de la 3,4-dicloroanilina: polvo incoloro, EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 60

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-hexilamina: polvo incoloro, EM (ISP): 398,5 MH^+.

Ejemplo 61

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y 4-aminobenzo-trifluoruro: polvo incoloro, EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 62

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 3,3,3-trifluoretilamina: aceite incoloro, EM (ISP): 396,3 MH^+.

Ejemplo 63

(rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

554

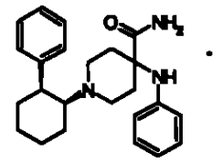
552

Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona a partir de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona y del clorhidrato de la 1-(2-aminoetil)tiomorfolina: sólido incoloro, EM (ISP): 443,4 MH^+.

Ejemplo 64

(rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico



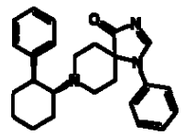
A una solución de 2,00 g (7,78 mmoles) de (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (ejemplo 40b) en 30 ml de ácido acético se le añaden 2,03 g (21,8 mmoles) de anilina y lentamente a 0°C una solución de 1,42 g (21,8 mmoles) de cianuro potásico en 5 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de agua y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, se obtienen 2,90 g del (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de aceite amarillo. Se disuelve este último en 20 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de agua-

555

553

hielo, se basifica la solución con NaOH conc. y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de AcOEt/MeOH, obteniéndose 0,862 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 378,3 MH^+.

b) (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona



Se calienta a reflujo durante 24 horas una solución de 85 mg (2,25 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico, 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,24 ml de AcOH en 4 ml de tolueno. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de amoníaco concentrado y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando AcOEt como eluyente: se obtienen 119 mg de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite amarillo claro, que se cristaliza en pentano para obtener un polvo blanco mate, EM (ISP): 388,3 MH^+.

886

554

c) (rac,cis)-2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,300 ml de una solución 3 M de cloruro de metil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 67 mg de la 2-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 404,6 MH^+.

Ejemplo 65

(rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfría a -78°C una solución de 100 mg (0,258 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (ejemplo 64a) en 10 ml de THF y se le añaden por goteo 0,800 ml de una solución 1 M de cloruro de etil-magnesio en THF. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y después se deja calentar a 0°C. Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4OH (del 25 %) a 0°C y después se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen las capas orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran.

555

Se purifica el residuo por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de AcOEt/MeOH. Se obtienen 52 mg de la (rac,cis)-2-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso de color blanco mate, EM (ISP): 418,6 MH^+.

Ejemplo 66

(rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se trata una suspensión de 90 mg (0,238 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-fenilamino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico (ejemplo 64a) en 1 ml de tolueno con 1,7 g (23,6 mmoles) de 2-metoxipropeno. Se añaden a temperatura ambiente 220 mg (1,16 mmoles) de $pTsOH \cdot H_2O$ en porciones de unos 50 mg. Se produce una reacción exotérmica. Una vez finalizada la última adición se trata la mezcla reaccionante con NaOH 1 N y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía flash empleando como eluyente un gradiente de diclorometano/metanol. Se recogen las fracciones, se cromatografían de nuevo en columna empleando como eluyente una mezcla 9:1 de tolueno/diisopropilamina, de este modo se obtienen 28 mg de la (rac,cis)-2,2-dimetil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido espumoso incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

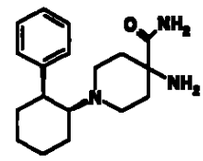
Procedimiento B1

Ejemplo 67

556

Obtención de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico

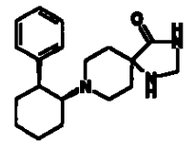


A una solución de 1,29 g (5,0 mmoles) de la (rac,cis)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona en 11 ml de EtOH se le añaden 0,295 g (5,5 mmoles) de cloruro amónico, se agita la mezcla reaccionante durante 5 min y después se añaden 0,359 g de KCN (5,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con 10 ml de agua, se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se disuelve el residuo, 1,45 g del (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo, en 15 ml de H_2SO_4 del 90 % y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica por adición de 45 ml de amoníaco conc. y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol. El producto purificado cristaliza a temperatura ambiente y se tritura en Et_2O, se filtra y se seca, obteniéndose 1,04 g de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-

559

1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en forma de cristales de color blanco mate, EM (ISP): 302,3 MH^+.

b) (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta por irradiación en microondas a 120°C durante 10 min una suspensión de 220 mg (0,73 mmoles) de la amida del ácido (rac,cis)-4-amino-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carboxílico en 1,2 ml de ortoformiato de trietilo y 0,05 ml de AcOH. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo ((rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona en forma de aceite marrón claro) en 5 ml de metanol. A esta solución se le añaden en porciones 206 mg (5,44 mmoles) de $NaBH_4$ y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre diclorometano y amoníaco diluido (H_2O/amoníaco conc. = 1/1), se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando un gradiente de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 170 mg de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-

560

decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 126-128°C (desde pentano/Et_2O = 5/1), EM (ISP): 314,1 MH .

c) (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

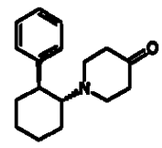
A una solución de 37 mg (0,12 mmoles) de la (rac,cis)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,013 ml (12,4 mg, 0,18 mmoles) de ciclopropano-carboxaldehído y 0,059 ml (57 mg, 0,23 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio (IV). Se calienta la mezcla agitada a 60°C durante 5 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 40°C, se le añaden 15 mg (0,24 mmoles) de $NaCNBH_3$ y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante una hora más. Se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se concentra, se recoge el residuo en 10 ml de diclorometano y 5 ml de NaOH 1 N y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se filtra la suspensión a través de un tapón de Dicalite, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite amarillo resultante (47 mg) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, recuperándose 19,1 mg del material de partida y obteniéndose 4,7 mg de la (rac,cis)-1-ciclopropilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro, EM (ISP): 368,4 MH^+.

Procedimiento C

Ejemplo 68

Obtención de la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

(rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona



A una solución de 500 mg (2,85 mmoles) de la (rac,trans)-2-fenil-ciclohexilamina y 40 mg (0,29 mmoles) de carbonato potásico en 5 ml de EtOH se le añade por goteo una solución de 1,15 g (4,27 mmoles) de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxo-piperidinio en 2 ml de agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 45 min. Se añade agua, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con AcOEt. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 5:1 de hexano/AcOEt, de este modo se obtienen 540 mg de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona en forma de aceite amarillo, EM (ISP): 258,3 MH^+.

(rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Partiendo de la (rac,trans)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-ona y de anilina con arreglo a la secuencia de reacciones ya descrita para la (rac,cis)-1-etil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y pasando a través de los productos intermedios (rac,trans)-4-fenilamino-

1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidina-4-carbonitrilo (EM (ISP): 360,4 MH^+) y (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-2-en-4-ona (EM (ISP): 388,4 MH^+), se obtiene la (rac,trans)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 254-256°C, EM (ISP): 390,4 MH^+.

Procedimiento D

Ejemplo 69

(rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 100 mg (0,26 mmoles) de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) en 5 ml de DMF se le añaden 10 mg (0,42 mmoles) de hidruro sódico y se agita la mezcla en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añaden 60 mg (0,43 mmoles) de yoduro de metilo a la solución amarillenta y se agita a temperatura ambiente durante 2 h más. Se concentra la mezcla reaccionante formada, se disuelve en agua y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica el producto en bruto (160 mg de aceite amarillo) por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de 95/5 a 90/10 de diclorometano/metanol, de este modo se obtienen 27,1 mg de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 404,6 MH^+.

561

De modo similar al ejemplo 69 se obtienen las espiro-piperidinas siguientes de los ejemplos 70-72 partiendo de la (rac,cis)-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 1) y del correspondiente haluro de alquilo.

Ejemplo 70

(rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-etil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de etilo: sólido incoloro, EM (ISP): 418,4 MH^+.

Ejemplo 71

(rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-isopropil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con yoduro de isopropilo: sólido incoloro, EM (ISP): 432,6 MH^+.

Ejemplo 72

(rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona por alquilación con bromuro de bencilo: sólido blanco mate, EM (ISP): 480,5 MH^+.

Procedimiento E

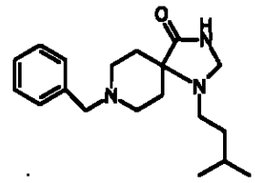
Ejemplo 73

564

562

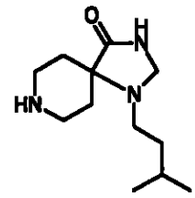
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona



A una solución de 100 mg (0,408 mmoles) de 8-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (p.f. 164-166°C) y 0,062 ml (49,2 mg, 0,571 mmoles) de isovaleraldehído en 3 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 130 mg (0,611 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se obtienen 128 mg de la 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, de p.f. 139-140°C, EM (ISP): 316,4 MH^+.

b) 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

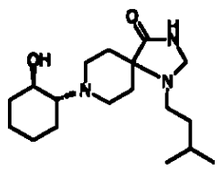


Se desbencila una solución de 130 mg (0,412 mmoles) de 8-bencil-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de metanol con hidrógeno en presencia de 30 mg de

566

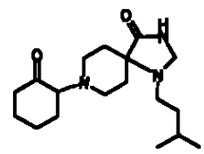
Pd al 10 % sobre C a temperatura ambiente durante una noche. Seguidamente se filtra la mezcla reaccionante a través de un tapón de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado: se obtienen 70 mg de la 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 103-105°C, EM (ISP): 226,3 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 225 mg (1,0 mmoles) de 1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de EtOH se le añaden 0,11 ml (162 mg, 1,65 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h, después se le añaden otros 0,5 ml (0,5 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 6 h más. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se purifican los 404 mg de aceite incoloro por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH. Se trituran las fracciones puras en una mezcla 1:1 de pentano/Et_2O, obteniéndose 79 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 140-142°C, EM (ISP): 324,3 MH^+.

d) rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución enfriada de 165 mg (0,51 mmoles) de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de diclorometano, 1,7 ml de DMSO y 0,355 ml (258 mg, 2,55 mmoles) de trietilamina se le añade por goteo a 0°C una solución de 250 mg (1,57 mmoles) de un complejo de trióxido de azufre-piridina en 1,5 ml de DMSO. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre 15 ml de agua y se extraen extensamente con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 186 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 123 mg de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales amarillentos. Por recristalización de una muestra en Et_2O se obtiene un compuesto incoloro, de p.f. 144-146°C, EM (ISP): 322,3 MH^+.

e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

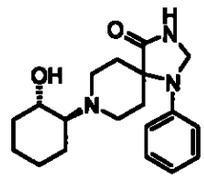
A una solución enfriada de 108 mg (0,336 mmoles) de rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 3 ml de THF abs. se le añaden por goteo a -70°C 0,43 ml de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF y, después de 1 h a -70°C, otros 0,2 ml (total: 90 mg, 1,07

mmoles) de una solución 1,7 M de fenil-litio en THF. Después de 1 h a -70°C se interrumpe la reacción por adición de 5 ml de una solución acuosa de NH_4Cl al 20 %. Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifican los 157 mg de aceite marrón resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 9:1 de AcOEt/MeOH, de este modo se obtienen 60 mg de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de polvo amorfo que puede cristalizarse en Et_2O, p.f. 192-194°C, EM (ISP): 400,4 MH^+.

Ejemplo 74

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

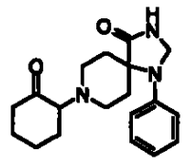


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y de 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac, trans) 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido

566

incoloro, EM (ISP): 330,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo, EM (ISP): 328,4 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 406,5 MH^+.

Ejemplo 75

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

569

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y p-fluorfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 424,4 MH^+.

Ejemplo 76

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y o-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 77

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 4-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-

decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 78

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 79

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 80

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 2-piridil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-piridin-2-il-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 407,4 MH^+.

Ejemplo 81

(rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-clorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 440,4 MH^+.

Ejemplo 82

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-

8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del m-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 83

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-tolil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 420,4 MH^+.

Ejemplo 84

(rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del 3,4-diclorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-

[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 85

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-metoxifenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 436,5 MH^+.

Ejemplo 86

(rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

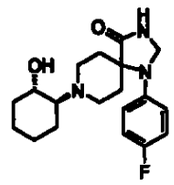
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-trifluormetilfenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluormetil-fenil)-ciclohexil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 420,4 MH^+.

572

Ejemplo 87

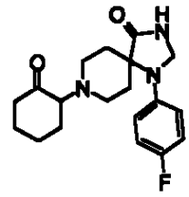
(rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 348,4 MH^+.

b) rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma

576

de sólido blanco mate; EM (ISP): 346,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-fluor-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro, EM (ISP): 442,4 MH^+.

Ejemplo 88

(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

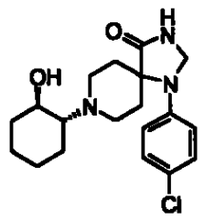
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-fluor-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-clorofenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,5 MH^+.

Ejemplo 89

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

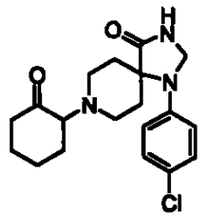
a) (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohe-

xil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 364,2 MH^+.

b) rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 362,2 MH^+.

575

c) (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 458,4 MH^+.

Ejemplo 90

(rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

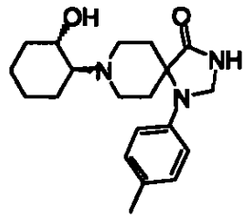
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-cloro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(4-cloro-fenil)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 474,3 M^+.

Ejemplo 91

(rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

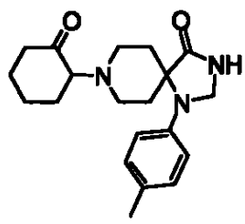
a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

576



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de óxido de ciclohexeno y 1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 344,4 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla clara; EM (ISP): 342,3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohe-

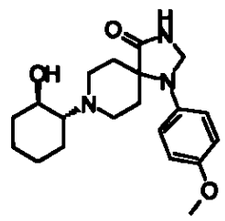
xil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del p-fluor-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-p-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido blanco mate; EM (ISP): 438,4 MH^+.

Ejemplo 92

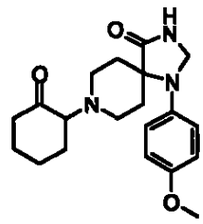
(rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del óxido de ciclohexeno y de la 1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 360,3 MH^+.

b) rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 358,2 MH^+.

c) (rac,cis)-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

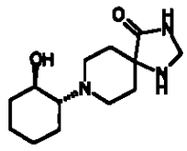
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(4-metoxi-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del p-cloro-fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis-8-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-1-(4-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 470,3 MH^+.

Procedimiento F

Ejemplo 93

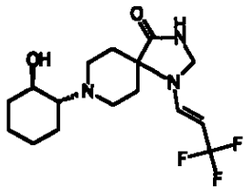
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 400 mg (2,58 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 5 ml de EtOH se le añaden 417 mg (4,25 mmoles) de óxido de ciclohexeno y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se concentra la suspensión resultante y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando metanol como eluyente, se obtienen 547 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro. Se tritura una muestra en Et_2O que presenta un p.f. de 244-245 °C y EM (ISP): 254,4 MH^+.

b) (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

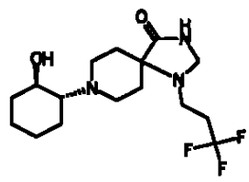


A una solución de 400 mg (1,58 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 247 mg (2,20 mmoles) de 3,3,3-trifluorpropionaldehído en 60 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 500 mg (2,36 mmoles) de

580

triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 64 h. A continuación se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 490 mg de la (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amorfo incoloro, EM (ISP): 348,4 MH^+.

c) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

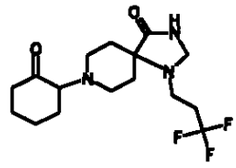


A una solución de 490 mg (1,41 mmoles) de (rac,trans)-(E)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 40 ml de metanol se le añaden 20 mg de Pd al 10 %/C y se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Después se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 8:2 de AcOEt/MeOH: se obtienen 373 mg de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de un aceite incoloro que se recristaliza en Et_2O: se obtienen 304 mg de cristales incoloros de p.f. 185-187 °C, EM (ISP): 350,4 MH^+.

583

581

d) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Por oxidación de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona con un complejo de trióxido de azufre-piridina del modo descrito para la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d) se obtiene la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 196-198 °C, EM (ISP): 348,4 MH^+.

e) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de un modo similar al descrito para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e) se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, de p.f. 197-198 °C, EM (ISP): 426,2 MH^+.

Ejemplo 94

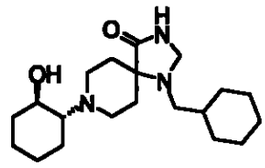
(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohe-

584

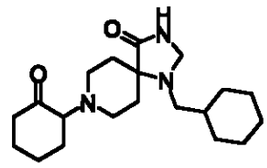
582

xil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de 150 mg (0,59 mmoles) de (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93a) y 98 mg (0,83 mmoles) de ciclohexanocarboxaldehído en 3,5 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden 198 mg (0,889 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Seguidamente se interrumpe la reacción añadiendo 10 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran: se obtienen 219 mg de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro, EM (ISP): 350,4 MH^+.

b) rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-

583

8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 348,3 MH^+.

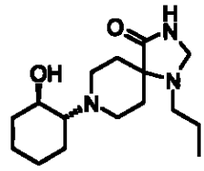
c) (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 426,3 MH^+.

Ejemplo 95

(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



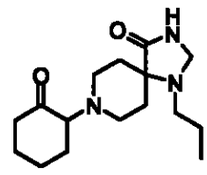
Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del propionaldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-

586

584

ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 296,3 MH^+.

b) rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-ciclohexilmetil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de goma amarilla; EM (ISP): 294,3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona en forma de espuma amarilla clara; EM (ISP):

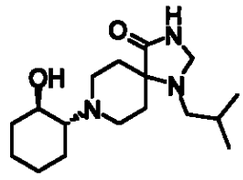
587

372,3 MH^+.

Ejemplo 96

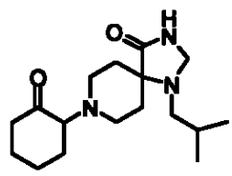
(rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del isobutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 310,3 MH^+.

b) rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-

ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-iso-butil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de espuma amarilla; EM (ISP): 308,3 MH^+.

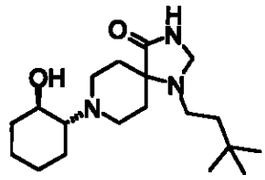
c) (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-isobutil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-isobutil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 386,4 MH^+.

Ejemplo 97

(rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

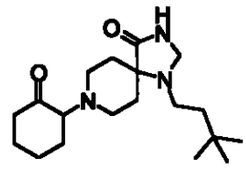


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del 3,3-dimetilbutiraldehído de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la

587

(rac,trans)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 94a). Se obtiene la (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 338,3 MH^+.

b) rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo; EM (ISP): 336,3 MH^+.

c) (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-1-(3,3-dimetil-butil)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-

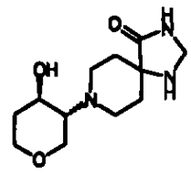
590

triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo; EM (ISP): 414,3 MH^+.

Ejemplo 98

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

(rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se calienta a 150°C por irradiación en microondas durante 30 min una solución de 550 mg (3,54 mmoles) de la 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 390 mg (3,90 mmoles) del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano en 8 ml de EtOH. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía HPLC prepar. en fase inversa (YMC, ODS-AQ, C_{18}) con un gradiente AcOEt/MeOH en el que el metanol pasa del 0 % al 60 %: se obtienen 180 mg de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros; EM (ISP): 256,2 MH^+.

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar a la secuencia descrita para la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-

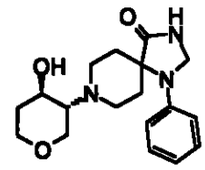
589

1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 93): (a) alquilación con 3,3,3-trifluorpropano (ejemplo 93b), b) hidrogenación (ejemplo 93c), c) oxidación (ejemplo 93d) y d) reacción con fenil-litio (ejemplo 93e), de este modo se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de cristales incoloros, EM (ISP): 428,3 MH^+.

Ejemplo 99

(rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

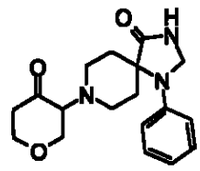


Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

592

590



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 330,3 MH^+.

c) (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

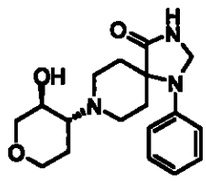
Ejemplo 100

(rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

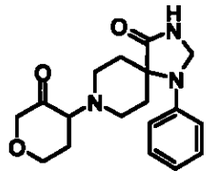
593

591



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1974), 30(22), 4013-20) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 332,3 MH^+.

b) rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (rac,trans)-8-(3-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la rac-1-(3-metil-butil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73d). Se obtiene la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido amarillo claro; EM (ISP): 330,3 MH^+.

c) (rac,cis-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-

694

il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-8-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y del fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-8-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahidro-piran-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 408,4 MH^+.

Procedimiento G

Ejemplo 101

(rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del rac-1-fenil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (Tetrahedron (1965), 21, 3277-83) y de la 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73c). Se obtiene la (rac,trans)-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 406,5 MH^+.

Procedimiento H

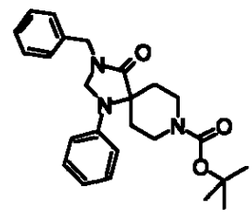
Ejemplo 102

(rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-

593

1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ter-butil éster del ácido 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (J. Med. Chem. (1992), 35, 423-30) y del bromuro de bencilo de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-3-metil-1-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 69) empleando como base la bis(trimetilsilil)amida potásica en lugar del hidruro sódico. Se obtiene el ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 322,6 $[M-(CO_2+isobutileno)]^+$.

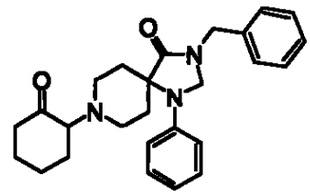
b) 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se agita a temperatura ambiente durante 90 min una solución de 2,16 g (5,12 mmoles) de ter-butil éster del ácido 3-bencil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en 43 ml de acetato de etilo y 25 ml de una solución saturada de HCl en éter. Se filtra la suspensión resultante, se disuelve el filtrado en agua, se trata con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran, obteniéndose la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma

596

de sólido marrón; EM (ISP): 322,5 MH^+.

c) rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de 0,30 g (0,93 mmoles) de la 3-bencil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, 0,14 g (1,0 mmoles) del 2-clorociclohexano y 0,2 ml (1,4 mmoles) de trietilamina en etanol. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra, después se interrumpe la reacción añadiendo una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran. Por purificación del producto en bruto a través de un tapón de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla (10:1) de n-heptano/AcOEt se obtienen 0,14 g de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite amarillo claro; EM (ISP): 418,4 MH^+.

d) (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la rac-3-bencil-8-(2-oxo-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]decan-4-ona y de fenil-litio de modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la (rac,cis)-8-(2-

595

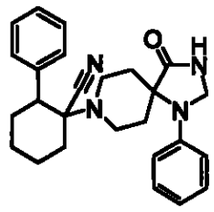
hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-(3-metil-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (ejemplo 73e). Se obtiene la (rac,cis)-3-bencil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de aceite incoloro; EM (ISP): 496,3 MH^+.

Procedimiento I

Ejemplo 103

8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

a) 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexanocarbonitrilo



A una mezcla de 0,26 g (1,15 mmoles) de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en 2 ml de AcOH se le añaden 0,2 g (1,15 mmoles) de rac-2-fenilciclohexanona y a continuación se añaden por goteo 0,86 ml (5,75 mmoles) de cianuro de trimetilsililo. Se calienta la mezcla resultante a 80 °C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de hidróxido sódico al 25 % en hielo y se filtra el sólido incoloro resultante. Se disuelve el sólido en 50 ml de diclorometano y se lava con 40 ml de agua, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra: se obtienen 52 mg del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexano-carbonitrilo en forma de sólido incoloro; EM (ISP):

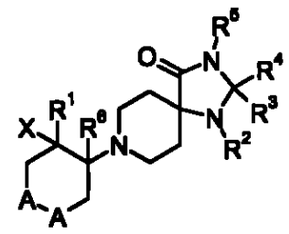
596

596

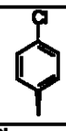
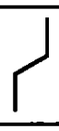
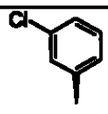
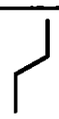
415,4 MH^+.

b) 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

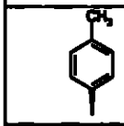
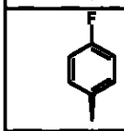
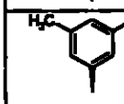
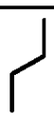
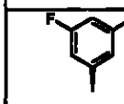
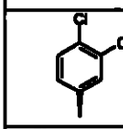
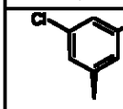
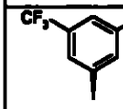
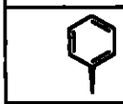
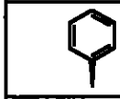
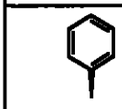
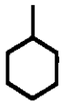
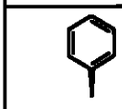
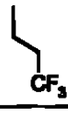
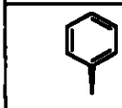
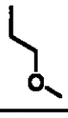
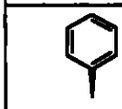
A una solución de 20 mg (0,048 mmoles) del 1-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-fenil-ciclohexano-carbonitrilo en 1,5 ml de THF seco se le añaden a 0°C en atmósfera de argón 0,03 ml (0,096 mmoles) de bromuro de metil-magnesio (solución 3M en THF) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se interrumpe la reacción por adición de agua y se extrae el producto con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo: se obtienen 10 mg de la 8-(1-metil-2-fenil-ciclohexil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona en forma de sólido incoloro; EM (ISP): 404,6 MH^+.



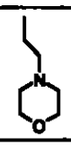
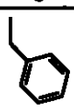
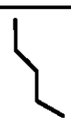
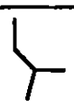
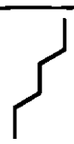
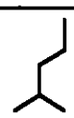
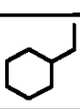
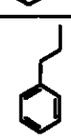
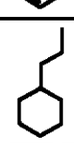
I

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	31 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	32 rac/cis

599

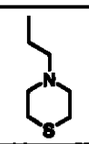
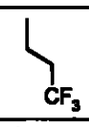
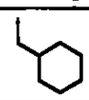
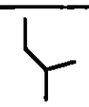
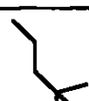
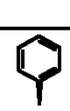
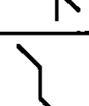
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	33 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	34 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	35 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	36 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	37 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	38 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	39 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	40 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	41 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	42 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	43 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	44 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	45 rac/cis

598

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	46 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	47 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	48 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	49 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	50 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	51 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	52 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	53 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	54 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	55 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	56 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	57 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	58 rac/cis

601

599

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	A-A	Ej.
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	60 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	62 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	63 rac/cis
		H	H	H	H	H	CH_2CH_2	67 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	73 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	93 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	94 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	95 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	96 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2CH_2	97 rac/cis
		H	H	H	H	OH	CH_2O	98 rac/cis

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150

602

3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un equipo idóneo de molienda.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	almidón de maíz	25	35	40	70
4.	talco	10	15	10	25
5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

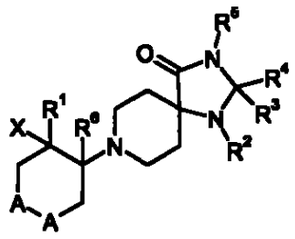
Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

601

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



I

en la que

A-A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-$;

X es hidrógeno o hidroxi;

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_p$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo, o es $-(CH_2)_p-NR'R''$, en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico, elegido entre el grupo formado por la piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina;

R^3, R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o bencilo;

604

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

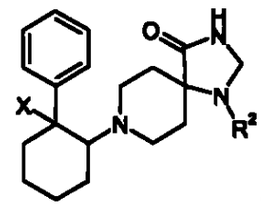
n es el número 0, 1 ó 2; y

p es el número 2 ó 3;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-CH_2-$.

3. Compuestos de fórmula I'



I'

en la que

X es hidrógeno o hidroxi y

R^2 es alquilo inferior o $-(CH_2)_n$-cicloalquilo.

4. Compuestos de la fórmula I' según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

(rac,cis)-1-isobutil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-pentil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(3-metil-butil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac,cis)-1-(2-ciclohexil-etil)-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

603

(rac,cis)-1-hexil-8-(2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona o (rac,cis)-1-ciclohexilmetil-8-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-O-CH_2-$.

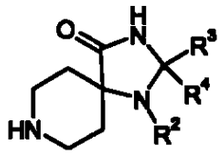
6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-CH_2-O-$.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en donde el compuesto es: (rac,cis)-8-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A-A es $-(CH_2)_3-$.

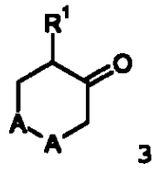
9. Procesos de obtención de compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula



2

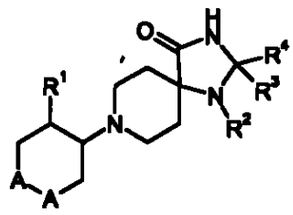
con un compuesto de la fórmula



3

para obtener un compuesto de la fórmula

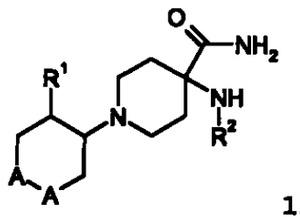
66



Ia

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

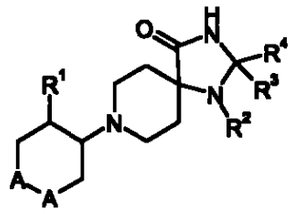
b) la reacción de un compuesto de la fórmula



13

con los acetales o cetales correspondientes

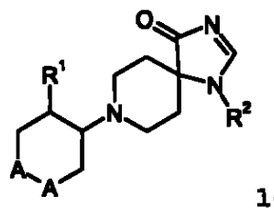
para obtener un compuesto de la fórmula



Ia

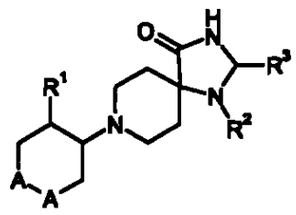
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

c) la reacción de un compuesto de la fórmula



14

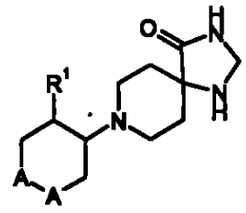
con un reactivo de Grignard R^3MgX para obtener un compuesto de la fórmula



Ic

en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

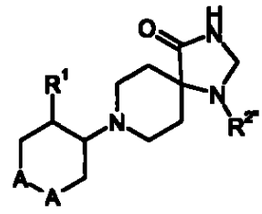
d) la reacción de un compuesto de la fórmula



Id

con un compuesto de la fórmula $R^{2'}CHO$

para obtener un compuesto de la fórmula



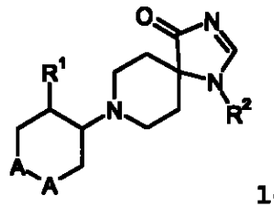
Ib'

en la que $R^{2'}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{0,1}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0,1}-CF_3$, $-(CH_2)_{1,2}$-O-alquilo inferior, o es $-(CH_2)_{1,2}-NR'R''$ en el que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y

$R^{2''}$ es alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1,2}-CF_3$, $-(CH_2)_{2,3}$-O-alquilo inferior, $-(CH_2)_{1,2}$-fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo; o es $-(CH_2)_{2,3}-NR'R''$, en la que R' y R'' junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico elegido

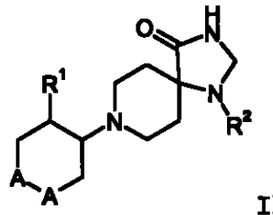
entre el grupo formado por piperidina, morfolina, tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o

e) la reducción de un compuesto de la fórmula



14

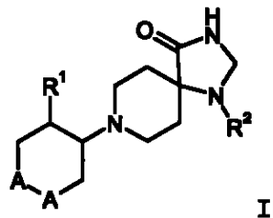
para obtener un compuesto de la fórmula



Ib

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

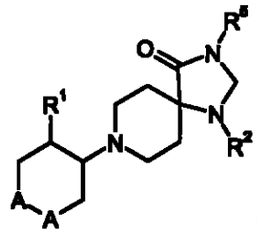
f) la reacción de un compuesto de la fórmula



Ib

con un compuesto de la fórmula R^5X

para obtener un compuesto de la fórmula

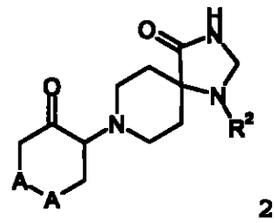


Ie

607

en las que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente; o bien

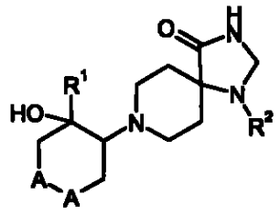
g) la reacción de un compuesto de la fórmula



21

con un compuesto de la fórmula LiR^1

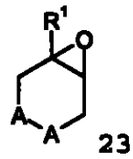
para obtener un compuesto de la fórmula



If,

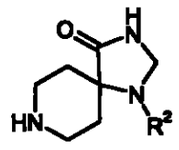
en las que los sustituyentes tienen los significados definidos antes, o bien

h) la reacción de un compuesto de la fórmula



23

con un compuesto de la fórmula

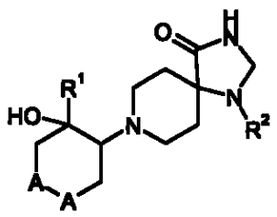


10

para obtener un compuesto de la fórmula

610

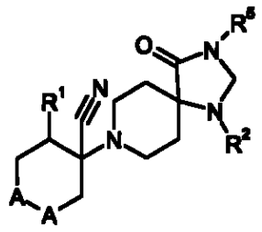
608



If,

en las que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o bien

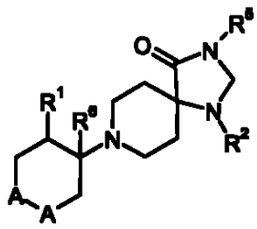
i) la reacción de un compuesto de la fórmula



29

con R^6MgX

para obtener un compuesto de la fórmula



Ih

en la que X es halógeno, R^6 es alquilo inferior y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, siempre que se prepare con un proceso reivindicado en la reivindicación 9 o con un método equivalente.

11. Un medicamento que contiene uno o mas compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y excipientes farmacéu-

611

609

ticamente aceptables.

12. Un medicamento según la reivindicación 11 para el tratamiento de enfermedades, basado en el inhibidor del transportador 1 de glicina.

13. Un medicamento según las reivindicaciones 11 y 12, en donde dichas enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos del proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

612

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CONTRATO DE CESIÓN DE INVENCIÓN

Legalización de un contrato de cesión de invención, documento escrito en inglés.

(firmas: ilegibles)

Certificado Notarial y Apostilla de la CANCILLERÍA DE ESTADO DEL CANTÓN DE BASILEA-CIUDAD (F. HOFFMANN – LA ROCHE AG), documentos escritos en inglés y alemán, respectivamente.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Basilea, Suiza
este día 16 de agosto de 2004
(firma: Dr. Peter Kuster)
Abogado y Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 30 días del mes de marzo de 2006.

G. Alexander Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0522
Minjusticia 1995

--0--

APOSTILLE

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. **País: Suiza**

   Este documento público

2. **está firmado por el Dr. (en derecho) P. Kuster**

3. **en su calidad de Notario Público**

4. **se halla provisto con sello del notario en Basilea**

Certificado

5. **en Basilea** **6. el 17 de agosto de 2004**

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0522
Minjusticia 1995

611

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el número 8729 / 13316

9. Sello/timbre 10. Firma

(fdo.) Heidi Fischer

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

--0--

Colombia Caso 22193

Declaración

Yo, el suscrito Notario público de Basilea/Suiza, por este medio declaro que la copia adjunta titulada "Cesión" es una copia auténtica del documento original que me ha sido presentado por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este 16-08-2004 (décimo sexto día de agosto de dos mil cuatro)

(fdo.) Dr. Peter Kuster, Notario, con aposición de su sello oficial redondo en altorrelieve

Dr. Peter Kuster, Abogado y Notario, Peterskirchplatz 12, Apartado Aéreo CH-4001 Basilea

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1936

614

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Gerhard Forster

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES IND C.P.O. S

2006 APR -4 A 11 13

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D C

612

Registrado en el protocolo de 2004 bajo el número 383

--0--

Caso 22193

Cesión

NOSOTROS, los suscritos

Simona Maria Ceccarelli, química, ciudadana italiana

Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basilea, Suiza

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés

7 rue de Pujo

F-68480 Linsdorf, Francia

Henri Stalder, químico, ciudadano suizo

St. Johanns-Ring 145

CH-4056 Basilea, Suiza

CEDENTES, declaramos por este medio que somos los inventores conjuntos de la invención titulada:

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

615

Derivados de triaza-espiropiperidina para usarlos como inhibidores de GLYT-1 en el Tratamiento de Desórdenes Neurológicos y Neuropsiquiátricos

para la cual la primera solicitud fue radicada como sigue:

País	Fecha de radicación	Número de serial
22193 EP	23.10.2003	03024415.6

y que, a cambio de una consideración buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado todos los derechos y título sobre y de dicha invención y de dichas solicitudes en todos los países del mundo a la CESIONARIA:

F. Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124,

CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas,

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0522
Minjusticia 1995

Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos de América, Venezuela.

En virtud de esta cesión, dicha CESIONARIA tiene pleno derecho de solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios propósitos y cuenta PATENTE DE PRIVILEGIO en todo el mundo, especialmente en los países mencionados más arriba, y para reivindicar por ello el derecho de prioridad de la(s) primera(s) solicitudes radicada(s) en los países mencionados más arriba de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmada en Basilea, Suiza, el 7 de noviembre de 2003

(fdo.) ilegible	Simona Maria Ceccarelli
(fdo.) ilegible	Emmanuel Pinard
(fdo.) ilegible	Henri Stalder

Legalización

Certificamos por este medio que la firma de los mencionados más arriba

Simona Maria Ceccarelli, química

Emmanuel Pinard, químico

Henri Stalder, químico

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficio
Resolución No 0522,
Minjusticia 1996

617

al servicio de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza

13 de noviembre de 2003

No. 16934

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

(fdo.) Ruedi Eggs

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

Si
616

Colombia Case 22193

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 16-08-2004 (sixteenth day of August two thousand and four)

Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2004 No. 363

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von ..... in .....
.....
3. in seiner Eigenschaft als .....
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) .....
.....

Bestätigt 17. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. am .....
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt .....
8. unter Nr. F 229/13 316
9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift:
.....
Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

619

Case 22193

617

Assignment

I/WE, the undersigned

Simona Maria Ceccarelli, chemist, an Italian citizen
~~Offenburgerstrasse 29~~ Unterer Rheinweg 62, CH-4057 Basel, Switzerland
CH-4057 Basel, Switzerland

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7 rue de Pujo
F-68480 Linsdorf, France

Henri Stalder, chemist, a Swiss citizen
St. Johanns-Ring 145
CH-4056 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

* ~~Triaza-spiropiperidine derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
22193 EP	23.10.2003	03024415.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Ruasia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland on November 7, 2003.

Simona M. Ceccarelli — Simona Maria Ceccarelli

Emmanuel Pinard — Emmanuel Pinard

Henri Stalder — Henri Stalder

* Triaza-spiropiperidine derivatives for use as GlyT-1 Inhibitors in the Treatment of Neurological and Neuropsychiatric Disorders

620

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-041532- -00000-0000 Fec: 2008-05-09 16:47:59
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 620

618
621

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]1
- Descripción de la invención [x]1379
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

619

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 622

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 41532
	Solicitud internacional	EP2004/011552
	Fecha inicio fase nacional	23/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1053
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá, DC, 11 AGO. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1