JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-054466- -00005-0000
Fecha: 2011-03-15 17:41:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 339

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"**.-Clase **C07D 487/04**.-Expediente número **07-054.466-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 5 de Noviembre de 2010 y a mi memorial de plazo de 27 de Enero de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3893**, con respecto a la Claridad del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud en estudio, la presencia en dicho capítulo de reivindicaciones relacionadas a materia considerada exenta de patentabilidad y la Novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS-CAPÍTULO DESCRIPTIVO**.

Antes de entrar a discutir las mencionadas objeciones presentadas por el Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante enmendar errores involuntarios menores cometidos durante la redacción de la solicitud internacional, los cuales pueden llegar a restar claridad a dicho capítulo.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo de ninguna manera constituyen una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que estas únicamente pretenden hacer más precisa la revelación de los compuestos lactama objeto de la invención.

Las modificaciones realizadas son como se presentan a continuación:

(i) Debido a un error involuntario al momento de la presentación de la solicitud en fase nacional los ejemplos de la descripción fueron enumerados erróneamente, dicho error es evidente al observar el texto de la publicación internacional WO2006/053024 de la presente solicitud, en la cual se muestra claramente que los ejemplos 24, 25, 81 y 82 no existen.

Por lo tanto, en el nuevo texto de la descripción los ejemplos han sido reenumerados de conformidad con la solicitud internacional anteriormente mencionada. De igual forma, se han modificando las referencias de los ejemplos acorde con la nueva numeración.

(ii) En el paso 3 del Ejemplo 1 se cambió la isomería *Cis-Trans* (o isomería geométrica) del compuesto 4-aminociclohexanol a cis-, quedando el compuesto nombrado correctamente como *cis*-4-aminociclohexanol.

El sustento para esta modificación se encuentra en el paso 3 del mismo ejemplo en donde se muestra claramente que el compuesto sintetizado a partir de 4-aminociclohexanol tiene isomería cis-, por lo que una persona versada en la materia entendería que para llegar a dicho producto por la ruta de síntesis mencionada se debe partir de un reactivo con la misma isomería cis-.

(iii) En los ejemplos ahora numerados como 14, 34 y 40 se especificaron los parámetros experimentales de la cromatografía liquida quiral preparativa y sus resultados con el fin de dar mayor claridad al capitulo descriptivo.

(iv) En los ejemplos reenumerados como 15, 26, 93, 169, 279, 281, 297-299, 399, 400, 420 y 514 se modificaron los ejemplos a los cuales se hace referencia.

(v) En los ejemplos ahora numerados como 35 y 41 se han cambiado los ejemplos referenciados. Adicionalmente se ha señalado a que pico de la Cromatografía Líquida corresponde el compuesto de cada ejemplo.

(vi) En los ejemplos reenumerados como 56, 78, 122, 172, 292, 302, 352, 369, 386, 435, 440, 454, 477 y 522-a se ha corregido el valor del ión molecular $(M+H)^+$ de los compuestos mostrados.

El sustento para esta modificación se encuentra en las estructuras químicas enseñadas para los compuestos en dichos ejemplos, en donde el valor del ión molecular $(M+H)^+$ se obtiene sumando una unidad al peso molecular del compuesto mostrado, según la siguiente ecuación:

$$\mathbf{(M+H)^+ = PM + 1}$$

Donde $(M+H)^+$ es el valor del ión molecular del compuesto y PM es el peso molecular del compuesto químico en g/mol.

Igualmente, para una persona versada en la materia sería claro que PM puede ser calculado con base en las estructuras químicas mostradas para los compuestos en los ejemplos.

(vii) Por otra parte, debido a un error involuntario al momento de la redacción del texto de la solicitud, algunos compuestos fueron presentados con las configuraciones estereoquímicas R/S incorrectas.

Por lo tanto, en los ejemplos de la descripción ahora numerados como 92, 96-101, 105-141, 164-174, 180-201, 207-216, 235, 252-255, 256, 257-376, 378, 379, 381, 383-391, 394-398, 409-413, 420-471,472-a, 473-521, 522-a, 522-b, 523-535, 536-a, 536-b y 537-565 se ha corregido la estereoquímica R/S de los compuestos en los nombres o en las estructuras mostradas para estos.

(viii) En el ejemplo reenumerado como 92 se especificaron los parámetros experimentales de la HPLC quiral.

(ix) Adicionalmente, en los ejemplos ahora numerados como 93-95, 102, 103, 142-161, 163, 175-179, 202-206, 218a, 218b, 219-234, 236-251, 377, 380, 382, 392, 393, 408 y 414-419 se cambiaron las estructuras químicas mostradas, por estructuras sin una configuración absoluta R/S definida, esto con el fin de dar congruencia a las estructuras químicas con los nombres originalmente mostrados para estos compuestos en los ejemplos, los cuales no definen una configuración absoluta R/S para los compuestos.

(x) En el ejemplo reenumerado como 104 se presentan los nombres y las estructuras de los dos enantiómeros que conforman la mezcla racémica descrita en dicho ejemplo con el fin de dar mayor claridad al texto de la descripción.

Adicionalmente, se referencia el ejemplo reenumerado como 92 para referirse a las condiciones de la cromatografía realizada.

(xi) En los ejemplos ahora numerados como 110-114, 143, 170-174, 180, 188, 207-209, 212-214, 216, 235, 238, 240, 245, 249-255, 257, 273, 276, 283, 290, 296, 301, 302, 314, 367-373, 375, 378, 379, 381, 383, 387-389, 398, 408, 410, 416-419, 437-443, 454-463, 472-a, 492-494, 503, 549-552 y 555-560 se han especificado aún más las condiciones de la síntesis con el propósito de dar mayor claridad a la solicitud de patente de invención. Dichas especificaciones permiten a una persona versada en la materia reproducir más fácilmente el objeto de la presente invención.

(xii) En el ejemplo reenumerado como 162 se ha eliminado la estereoquímica R/S del compuesto presentado, tanto en su nombre como en su estructura.

Para una persona versada en la materia, sería claro que dicho cambio es necesario para dar mayor claridad a la solicitud, toda vez que al no especificarse la quiralidad del compuesto de partida (3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo-3-etilo) es de esperarse que el producto obtenido sea una mezcla racémica de los compuesto (R) y (S).

(xiii) El ejemplo reenumerado como 256 ha sido restringido presentando únicamente el compuesto con isomería trans-.

Adicionalmente, se especificaron aun más las condiciones de su síntesis.

(xiv) Por ultimo, los ejemplos 56, 58 y 213 actualmente presentados han sido eliminados del texto de la descripción.

En consecuencia de lo anterior el capítulo descriptivo es aún más claro al revelar correctamente los compuestos lactama objeto de la presente solicitud, así como al describir mas detalladamente los métodos de síntesis y purificación de dichos compuestos.

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**.

Ahora bien, en el mencionado Concepto Técnico No. **3893** el señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de claridad toda vez que en la formula Markush (I) de la reivindicación 1 existe un alto número de posibles sustituyentes cuyas permutaciones generarían un gran número compuestos, algunos de los cuales podrían no resolver el problema sobre el cual se basa la presente invención.

Tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante, modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada los compuestos objeto de la presente invención.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo de modo significativo el número de compuestos reclamados acorde con las realizaciones preferidas de la invención, como se discute a continuación:

Nueva reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 originalmente presentada en la que se han realizado las siguientes modificaciones:

- La referencia a profármaco ha sido eliminada del encabezado de la reivindicación.
- Cy ha sido restringido a arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido de acuerdo con lo enunciado en la reivindicación 2 originalmente presentada.
- Las definiciones de -W-X-Y-Z han sido restringidas a las presentadas en las líneas 21 a 27 de la pagina 28 del texto de la descripción originalmente presentada.
- L y q1 han sido restringidos a la definición dada en la reivindicación 24 originalmente presentada.
- Q ha sido restringido a ciclohexilo como se enuncia en la reivindicación 37 originalmente presentada.

2

- E ha sido restringido a etileno como se enuncia en la reivindicación 44 originalmente presentada.
- R^4 a R^{11} han sido restringidos a hidrógeno como se enuncia en la reivindicación 51 originalmente presentada.
- En las definiciones de R^a y $R^{a'}$ se ha eliminado la frase "heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo" con el fin de corregir un error involuntario cometido al momento de la redacción del texto de la solicitud para su presentación en fase internacional.
- r ha sido restringido a 1 como se enuncia en la reivindicación 53 originalmente presentada.
- Las demás definiciones y condiciones que ahora no son necesarias también han sido eliminadas de la nueva reivindicación 1.

Reivindicación 2: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicación 3: Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicaciones 4 a 10 (Nuevas reivindicaciones 2 a 8): En las nuevas reivindicaciones se ha adicionado la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" la cual hace referencia a los compuestos de la nueva reivindicación 1.

Reivindicaciones 11 a 23: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicación 24: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicaciones 25 a 36: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicación 37: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicaciones 38 a 43: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicación 44: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicaciones 45 a 50: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicaciones 51 y 53: La materia contenida en estas reivindicaciones ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicaciones 52 y 54 a 63: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Reivindicación 64 (Nueva reivindicación 9): En la nueva reivindicación se ha eliminado una cantidad significativa de compuestos que no están dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 ahora presentada.

Reivindicación 65 (Nueva reivindicación 10): En la nueva reivindicación se ha especificado que la composición reivindicada es una composición farmacéutica.

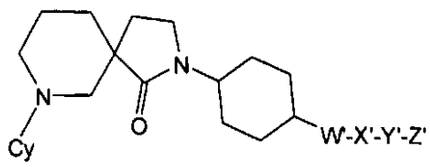
Adicionalmente ha sido ajustada su dependencia a las nuevas reivindicaciones 1 a 9.

Por último, se ha adicionado la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" haciendo referencia a los compuestos de las reivindicaciones 1 a 9.

Reivindicaciones 66 a 69: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capitulo reivindicatorio.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **10** reivindicaciones, que tienen como base las originalmente presentadas, en las cuales se ha restringido de manera significativa el número de compuestos reclamados en virtud de las modificaciones expuestas anteriormente.

En vista de las modificaciones ya mencionadas, cabe resaltar que ahora la formula Markush (I) de la reivindicación 1 está enfocada a reclamar compuestos con la siguiente estructura:



En donde ahora Cy se ha restringido a arilo o heteroarilo, L no existe, Q ha sido restringido a ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos uno de -W'-X'-Y'-Z', E ha sido fijado como etileno, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} han sido fijados como hidrógeno y r es 1.

Por lo tanto, es evidente que los compuestos ahora reclamados son mucho más restringidos dado que ahora las porciones fijas de la Formula (I) son mayores y las porciones variables han sido notoriamente limitadas tal como lo solicitaba el señor Examinador en el Concepto Técnico antes mencionado.

3

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones tal como han sido modificadas presentan una generalización aun más razonable de los ejemplos dados en la descripción y se encuentran plenamente sustentadas en el texto de la descripción. Así, los 565 ejemplos mostrados proveen compuestos con una variedad de anillos aromáticos y heteroaromáticos que corresponden a los anillos representados por Cy. De la misma forma, los compuestos de los ejemplos presentan una variedad de sustituyentes en la posición 4 del ciclohexilo que corresponden a los posibles significados de -W'-X'-Y'-Z'.

En conexión con lo anterior, las definiciones dadas en las reivindicaciones para los sustituyentes de los compuestos están plenamente sustentadas por los ejemplos de la descripción, en donde, por ejemplo, si consideramos los anillos aromáticos sustituidos, los sustituyentes en los ejemplos al igual que como se muestra en las reivindicaciones incluyen sustituyentes pequeños como flúor (ver ejemplo 21), sustituyentes grandes como 4-piridiloxi (ver ejemplo 385), sustituyentes electrodonores como metoxi (ver ejemplo 181) y sustituyentes electroatractores como ciano (ver ejemplo 46) así como una variedad de patrones de sustitución de los anillos aromáticos y heteroaromáticos.

Por lo tanto, tomando en consideración las revelaciones de la descripción de la solicitud, para una persona versada en la materia sería claro que el número de posibles sustituyentes de Cy y -W'-X'-Y'-Z' en las reivindicaciones modificadas es razonable, toda vez que estos se encuentran plenamente sustentados por los ejemplos presentados en la descripción.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos preferidos de la presente invención y se ajusta así totalmente a lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otra parte, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 66 y 67 (nombradas erróneamente como reivindicaciones 6 y 7 en el Concepto Técnico No. **3893**) se refieren a un método de tratamiento para el cuerpo humano lo cual no es considerado materia patentable de acuerdo con la legislación Andina.

Sobre este particular me permito señalar que, tal como se expuso en el numeral anterior de este mismo memorial, las reivindicaciones 66 y 67 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio no hace referencia alguna a materia exenta de patentabilidad y por lo tanto cumple a cabalidad con lo preceptuado por los Artículos 14 y 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

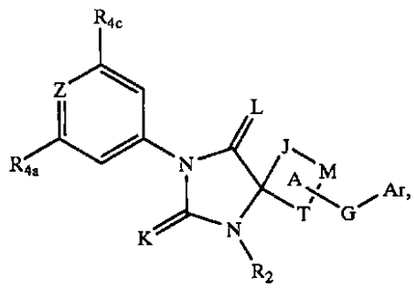
6. **NOVEDAD**

Por último, el señor Examinador señala que la invención carecería de novedad a la luz de las enseñanzas del documento ***US20040009998*** **(D1)**, asegurando que los

compuestos revelados en D1 anticiparían aquellos que son reclamados por la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito manifestar que si bien existen similitudes estructurales entre los compuestos que son objeto de D1 y las lactamas de la solicitud en estudio, las enseñanzas de D1 no revelan ninguno de los compuestos que son objeto de la presente invención.

Así, el documento D1 revela compuestos de la fórmula Markush (I):



En la cual, cada uno de los sustituyentes puede tener un gran número de significados, lo que hace que dicha fórmula incluya un amplio número de compuestos.

Sin embargo, **ninguno de los 290 ejemplos específicos revelados en las páginas 42 a 118 del citado documento D1 contiene exactamente todas las características estructurales de los compuestos que son reclamados por la presente solicitud**, hecho que es aún más evidente en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio que fueron expuestas en el numeral anterior de este mismo memorial.

Consecuentemente, es un hecho reconocido que aún cuando existan elementos de la invención revelados en el arte previo no puede considerarse afectada la novedad de una solicitud a menos que dicho arte previo revele específicamente todas las características de la invención reunidas exactamente de la misma manera. En relación con este hecho me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la novedad de una invención[•]:

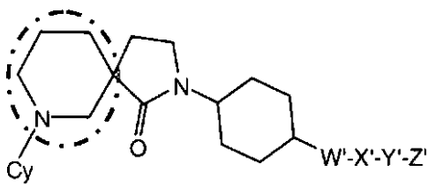
"Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento."

[•] Tribunal De Justicia de la Comunidad Andina PROCESO 089-IP-2008

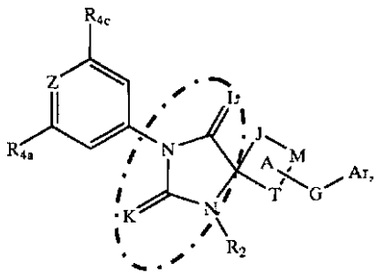
En este sentido, aún cuando las enseñanzas de D1 revelan compuestos similares a aquellos que hacen parte de la presente solicitud, ninguna de sus realizaciones contiene todas y cada una de las características de las lactamas de la invención. Este hecho es evidente si se observan los mencionados ejemplos específicos de las páginas 42 a 118 de D1.

De esta forma, **mientras que todos los compuestos específicos revelados en D1 son heterociclos espiro derivados de hidantoína, los compuestos de la invención son heterociclos espiro derivados de piperidina.**

Para ilustrar este hecho me permito referirme a la formula Markush (I) del documento D1 y a la formula que, de acuerdo con las modificaciones ya expuestas al capitulo reivindicatorio, presenta el núcleo central de todos los compuestos de la presente invención:

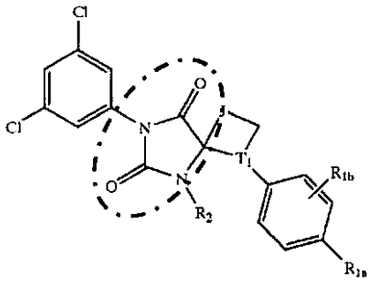


Formula con el núcleo central de los compuestos de la presente solicitud

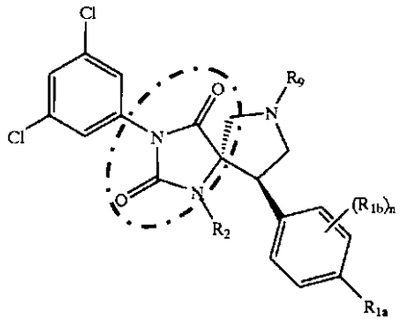


Formula (I), D1

Respecto a la formula (I) de D1, en el capitulo descriptivo del documento D1, K y L pueden ser independientemente O o S (ver párrafo [0014] de D1), y como se presenta en las estructuras químicas de los párrafos [0147] y [0160] (citadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico antes mencionado) tanto K como L son Oxigeno, generando así para la Formula (I) de D1, estructuras con hidantoína en su núcleo central, dichas estructuras se presentan a continuación:



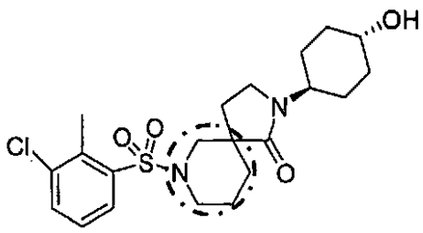
Estructura química párrafo [0147], D1



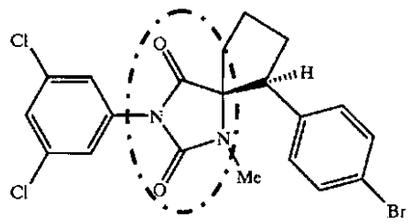
Estructura química párrafo [0160], D1

Adicionalmente, en los ejemplos de D1 también se puede evidenciar la presencia del anillo de hidantoína en los compuestos, anillo que es diferente del anillo de piperidina encontrado en los compuestos reclamados en la presente solicitud. Con el fin de ilustrar

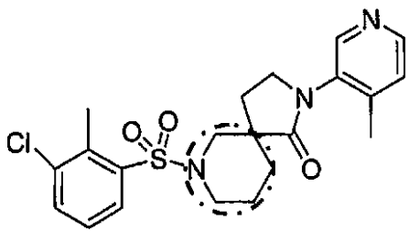
este hecho, me permito presentar algunos ejemplos específicos de D1 y algunos de la presente invención:



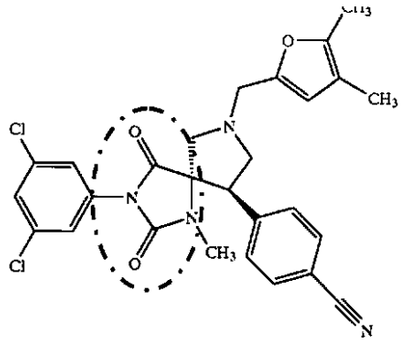
Ejemplo 2, presente solicitud



Ejemplo 1, D1



Ejemplo 8, presente solicitud



Ejemplo 251, D1

En vista de lo anterior, para una persona versada en la materia sería claro que la presencia de un anillo de hidantoína en los compuestos de D1 y uno de piperidina en los compuestos de la presente invención constituye una diferencia significativa, la cual no solo hace que los compuestos de la invención no sean anticipados por las enseñanzas de D1, sino que también proporciona un efecto biológico diferente a las realizaciones de la presente invención.

En vista de todo lo anterior, es claro que a pesar del hecho que el documento D1 presenta de manera general compuestos con algunos elementos estructurales iguales a los revelados en la presente solicitud, ninguna de la realizaciones allí reveladas posee todos los elementos estructurales de los derivados de lactama objeto de la presente solicitud, por lo que la solicitud en estudio es a todas luces novedosa frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 11-0015751, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Copia Resumen, Objeto y finalidad y de las nuevas páginas **1 a 323** del capítulo descriptivo, que remplazan el actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y

(c) Copia de las nuevas páginas **324 a 331** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **10** reivindicaciones.

5

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificado (a) con 39690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto 2282/89 mod. 35)

16 FEB. 2011

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

Jenny Nataly Morales Beltrán
C.C. 1.015.393.013
VoBo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015751

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 16:56:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142967705	21/02/2011	13.291.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA	118.000.00	118.000.00
				$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-054466- -00005-0000
Fecha: 2011-03-15 17:41:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 339

COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con inhibidores de la 11-β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I, antagonistas del receptor mineralocorticoide (RM), y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad de la 11-β hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

COMPUESTOS DE LACTAMA Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con moduladores de la 11β- hidroxil esteroide deshidrogenasa tipo I y/o el receptor mineralocorticoide (RM), composiciones de los mismos y métodos para su uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que regulan el metabolismo, la función y la distribución de las grasas. En los vertebrados, los glucocorticoides también tienen diversos e importantes efectos fisiológicos en el desarrollo, la neurobiología, la inflamación, la presión sanguínea, el metabolismo y la muerte celular programada. En los humanos, el principal glucocorticoide producido de manera endógena es el cortisol. El cortisol es sintetizado en la zona fasciculada de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación neuroendocrina de corto plazo llamado eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol ocurre bajo el control de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior es altamente regulada por si misma, dirigida por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones circulantes de cortisol dentro de límites restringidos, con incrementos en el máximo diurno o durante periodos de estrés, y se atenúa rápidamente mediante un asa de retroalimentación negativa resultante de la habilidad del cortisol para suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal: la aldosterona regula la homeostasis de sodio y potasio. Hace cincuenta años, se reportó el papel del exceso de aldosterona en enfermedades humanas al describir el síndrome de aldosteronismo primario (Conn (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). En la actualidad, es claro que los niveles elevados de aldosterona están asociados con efectos nocivos en el corazón y los riñones, y son un factor de contribución principal a la morbilidad y mortalidad tanto en fallas del corazón como en la hipertensión.

Dos miembros de la superfamilia de los receptores hormonales nucleares, el receptor glucocorticoide (GR) y el receptor mineralocorticoide (RM), median la función *in vivo* del cortisol, dado que el receptor intracelular primario de la aldosterona es el RM. Estos receptores también son conocidos como 'factores de trascripción dependientes de ligando', porque su funcionalidad depende de que el receptor esté enlazado a su ligando (por ejemplo, cortisol); tras el enlace al ligando, estos receptores modulan directamente la trascripción vía dominios de unión a DNA de dedos de zinc y dominios de activación transcripcional.

Históricamente, los determinantes principales de la acción glucocorticoide fueron atribuidos a tres factores primarios: 1) los niveles circulantes de glucocorticoide (dirigidos principalmente por el eje HPA), 2) la unión de glucocorticoides circulantes a proteínas, y 3) la densidad intracelular de receptores dentro de tejidos blanco. Recientemente, se identificó un cuarto determinante de la función glucocorticoide: el metabolismo pre-receptor tejido-especifico por enzimas activantes y desactivantes de glucocorticoides. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11-β-HSD) actúan como enzimas de control pre-receptor que modulan la activación del GR y del RM mediante la regulación de hormonas glucocorticoides. Hasta la fecha, dos isoenzimas distintas de la 11-beta-HSD han sido clonadas y caracterizadas: 11βHSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo I, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL, y HSD11L) y 11βHSD2. La 11βHSD1 y la 11βHSD2 catalizan la interconversión de cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-dehidrocorticosterona en roedores). La 11βHSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de ratas y humanos; se ha detectado la expresión de la enzima y el ARNm correspondiente en pulmón, testículos, y de manera mas abundante en hígado y tejido adiposo. La 11βHSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción inversa de 11-oxoreducción, aunque la 11βHSD1 actúa de manera predominante como una oxoreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación de cortisol a partir de cortisona inerte (Low y cols. (1994) J.Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha reportado que regula el acceso de glucocorticoides al GR. En contraste, la expresión de la 11βHSD2 se encuentra principalmente en tejidos blanco de mineralocorticoides tales como riñón, placenta, colon y glándula salival, actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD catalizando la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston

y cols. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha encontrado que protege al RM del exceso de glucocorticoides, tales como los altos niveles de cortisol receptor-activo (Blum y cols., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

In vitro, el RM enlaza el cortisol y la aldosterona con la misma afinidad. Sin embargo, la especificidad a tejido de la actividad de la aldosterona, es conferida por la expresión de la 11ßHSD2 (Funder y cols. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por la 11ßHSD2 en el sitio del RM permite, *in vivo,* que la aldosterona se una a su receptor. La unión de la aldosterona al RM resulta en la disociación del RM ligando-activado a partir de un complejo multiproteína que contiene proteínas chaperonas, traslocación del RM en el núcleo, y su enlace a elementos de respuesta hormonal en regiones reguladoras de los promotores de genes blanco. En el nefrón distal del riñón, la inducción de suero y la expresión de la quinasa-1 inducible por glucocorticoides(sgk-1), lleva a la absorción de iones Na^+ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como a la excreción de potasio con la subsecuente expansión de volumen e hipertensión (Bhargava y cols., (2001), Endo 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones elevadas de aldosterona están asociadas con disfunción endotelial, infarto del miocardio, atrofia del ventrículo izquierdo, y muerte. Intentando modular estos efectos de la enfermedad, se han adoptado múltiples estrategias de intervención para controlar la sobre-actividad de la aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus consecuencias cardiovasculares asociadas. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo I (AT1R) son dos estrategias que impactan directamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el antagonismo de AT1R reducen inicialmente las concentraciones de aldosterona, las concentraciones circulantes de esta hormona regresan a los niveles de la línea base con terapia crónica (conocida como el "escape de aldosterona"). De manera importante, la co-administración del antagonista del RM, espironolactona o eplerenona bloquea directamente los efectos nocivos de este mecanismo de escape y reduce dramáticamente la mortalidad de los pacientes (Pitt y cols., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt y cols.,

New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). Por lo tanto, el antagonismo del RM puede ser una importante estrategia de tratamiento para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensos en riesgo de daño de órganos blanco.

Las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas con la patología humana. Por ejemplo, la 11ßHSD2 se expresa en tejidos sensibles a la aldosterona tales como el nefrón distal, la glándula salival y la mucosa colónica donde su actividad de cortisol deshidrogenasa sirve para proteger al RM intrínsecamente no selectivo, de la ocupación ilícita por el cortisol (Edwars y cols. (1998) Lancet 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en la 11ßHSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación del cortisol, y como resultado presentan un síndrome de aparente exceso mineralocorticoide (al que también se hace referencia como "SAME") caracterizado por hipertensión, hipocalemia y retención de sodio (Wilson y cols. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205).

De igual manera, las mutaciones en la 11ßHSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad tejido-específica de glucocorticoide, y en el gen que codifica una enzima co-localizada que genera NADPH, la hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede resultar en una deficiencia de la cortisona reductasa (CRD), en la cual no se da la activación de cortisona a cortisol, lo que resulta en un exceso de andrógenos mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahidrocortisona) con pocos o ningún metabolito de cortisol (tetrahidrocortisoles). Cuando son desafiados con cortisona oral, los pacientes con CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajas. Estos individuos, con el exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), presentan un fenotipo parecido al del síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper y cols. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoide es evidente dado que la interrupción de la homeóstasis en el eje HPA por una secreción o acción excesiva o deficiente, resulta en el síndrome de Cushing o en la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001)

Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (Mc Graw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con el síndrome de Cushing (una extraña enfermedad caracterizada por el exceso sistémico de glucocorticoides originado por tumores adrenales o pituitarios) o que reciben una terapia con glucocorticoides, desarrollan obesidad visceral reversible. De manera interesante, el fenotipo de los pacientes con el síndrome de Cushing, se asemeja bastante a aquel del síndrome metabólico de Reaven (también conocido como el síndrome X o el síndrome de resistencia a la insulina), cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131).

Sin embargo, el papel de los glucocorticoides en las formas prevalentes de obesidad humana continúa siendo desconocido dado que las concentraciones circulantes de glucocorticoide en la mayoría de pacientes con síndrome metabólico no son elevadas. De hecho, la acción glucocorticoide en tejidos blanco depende no solo de los niveles circulantes sino también de la concentración intracelular, se ha demostrado que hay un incremento de la acción local de los glucocorticoides en el tejido adiposo y el músculo esquelético en el síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia de que la actividad enzimática de la 11ßHSD1, la cual regenera los glucocorticoides activos a partir de formas inactivas y juega un papel central en la regulación de la concentración intracelular de glucocorticoides, es por lo general elevada en los depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere la existencia de un papel de la reactivación glucocorticoide local en el síndrome metabólico y en la obesidad.

Dada la habilidad de la 11ßHSD1 para regenerar el cortisol a partir de la cortisona inerte circulante, se le ha prestado mucha atención a su papel en la amplificación de la función glucocorticoide. La 11ßHSD1 es expresada en muchos tejidos clave ricos en GR, incluyendo tejidos de considerable importancia metabólica tales como hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, y como tal, se ha postulado que ayuda a la potenciación tejido-específica del antagonismo de la función de la insulina mediado por glucocorticoides. Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico, éste último

con un nivel normal de glucocorticoides circulantes, así como b) la habilidad de la 11ßHSD1 para generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva de manera tejido-específica, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas en el síndrome X asociadas, sean el resultado de un incremento en la actividad de la 11ßHSD1 en el tejido adiposo, que llevan a la "enfermedad de Cushing del omentum" (Bujalska y cols. (1997) Lancet 349: 1210-1213). En efecto, se ha mostrado que la 11ßHSD1 está sobreregulada en el tejido adiposo de roedores y humanos obesos (Livingstone y cols. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask y cols. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay y cols. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake y cols. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

El sustento adicional para esta noción ha salido de estudios en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión adiposa específica de la 11ßHSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratones, produce un fenotipo muy similar al del síndrome metabólico humano (Masuzaki y cols. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). De manera interesante, este fenotipo se presenta sin un incremento en la corticosterona circulante total. Por el contrario, es dirigido por una producción local de corticosterona en los depósitos adiposos. La actividad incrementada de la 11ßHSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a aquella observada para la obesidad humana (Rask y cols. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión local de glucocorticoide inerte a glucocorticoide activo mediada por la 11ßHSD1, puede influenciar considerablemente la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo.

Con base en estos datos, podría predecirse que la pérdida de la 11ßHSD1 ocasionaría un incremento en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia tejido-específica en los niveles de glucocorticoide activo. De hecho, este es el caso mostrado por estudios con ratones deficientes en 11ßHSD1 producidos mediante recombinación homóloga (Kotelevstev y cols. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones se encuentran totalmente desprovistos de actividad 11-cetoreductasa, lo que confirma que la 11ßHSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-

dehidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes en 11ßHSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por estrés o por la dieta, exhiben una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran una sensibilidad incrementada a la insulina en el tejido adiposo, y tiene un perfil de lípidos mejorado (disminución de triglicéridos y aumento del HDL cardio-protector).

Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta con alto contenido de grasas. Tomados en conjunto, estos estudios de ratones transgénicos confirman que la reactivación local de glucocorticoides participa en el control de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, y sugieren que la inhibición de la actividad 11ßHSD1 podría ser útil para tratar varios desórdenes relacionados con los glucocorticoides, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

Se han publicado datos que sustentan esta hipótesis. Recientemente, se reportó que la 11ßHSD1 participa en la patogénesis de la obesidad central y en la aparición del síndrome metabólico en humanos. El aumento en la expresión del gen de la 11ßHSD1 está asociado con anormalidades metabólicas en mujeres obesas, y se sospecha que ese incremento en la expresión del gen contribuye al aumento de la conversión local de cortisona a cortisol en el tejido adiposo de individuos obesos (Engeli y cols. (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

Se ha mostrado que una nueva clase de inhibidores de la 11ßHSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mejoran la sensibilidad hepática a la insulina y reducen los niveles sanguíneos de glucosa en razas hiperglicémicas de ratón (Barf y cols. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts y cols. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Además, recientemente se reportó que los inhibidores selectivos de la 11ßHSD1 pueden mejorar la hiperglicemia severa en ratones obesos genéticamente diabéticos. Por lo tanto, la 11ßHSD1 es un objetivo farmacéutico promisorio para el tratamiento del Síndrome Metabólico (Masuzaki y cols. (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

A. La Obesidad y el síndrome metábolico

Tal como se describió anteriormente, múltiples tipos de evidencias sugieren que la inhibición de la actividad 11ßHSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos de la agrupación del síndrome metabólico, incluyendo la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hipertensión y/o la hiperlipidemia. Los glucocorticoides son conocidos antagonistas de la acción de la insulina, y las reducciones en los niveles locales de glucocorticoides mediante la inhibición de la conversión intracelular de cortisona a cortisol, deberían incrementar la sensibilidad hepática y/o periférica a la insulina y potencialmente debería reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los ratones que carecen de la 11ßHSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran una marcada sensibilidad incrementada a la insulina en el tejido adiposo, y tienen un perfil de lípidos mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida mediante una dieta rica en grasas (Kotelestev y cols. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) Diabetes 53: 931-938). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 tendrá múltiples efectos benéficos en el hígado, el tejido adiposo y/o el músculo esquelético, relacionados particularmente con el alivio de el (los) componentes(s) del síndrome metabólico y/o la obesidad.

B. Función pancreática

Se sabe que los glucocorticoides inhiben la secreción de insulina estimulada por glucosa, a partir de las células pancreáticas beta (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). Tanto en las ratas fa/fa con el síndrome de Cushing como en las diabéticas Zucker, la secreción de insulina estimulada por glucosa se reduce considerablemente. (Ogawa y cols. (1992) J. Clin. Invest. 90:497-504). Se ha reportado mARN de 11ßHSD1 y su actividad en las isletas de células pancreáticas de ratones ob/ob y que la inhibición de esta actividad con carbenoxolona, un inhibidor de la 11ßHSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani y cols. (2000) J. Biol. Chem. 275:34841-34844). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 tendrá efectos benéficos en el páncreas, incluyendo la mejora de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

El daño cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede estar últimadamente relacionada con la progresión de la demencia. Tanto en animales como humanos en la edad de la vejez, las diferencias entre individuos en la función cognitiva general han sido relacionadas con la variabilidad en la exposición a largo plazo a los glucocorticoides (Lupien y cols. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Adicionalmente, se ha propuesto que la disregulación del eje HPA que resulta en una exposición crónica a un exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones del cerebro, contribuye a desmejorar la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). La 11ßHSD1 abunda en el cerebro, y se expresa en múltiples subregiones incluyendo el hipocampo, la corteza frontal y cerebelo (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de las células primarias del hipocampo con carbenoxolona, el inhibidor de la 11ßHSD1, protege las células de la exacerbación de la neurotoxicidad de aminoácidos excitatorios mediada por glucocorticoides (Rajan y cols. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, los ratones deficientes en 11ßHSD1 están protegidos contra la disfunción del hipocampo asociada a glucocorticoides que está asociada a la edad (Yau y cols. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos estudios mixtos aleatorios doble-ciego placebo-controlado, la administración de carbenoxolona mejoró la fluidez verbal y la memoria verbal (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 reducirá la exposición a los glucocorticoides en el cerebro y protegerá contra los efectos nocivos de los glucocorticoides en la función neuronal, incluyendo el daño cognitivo, la demencia y/o la depresión.

D. Presión intraocular

Los glucocorticoides pueden ser usados tópica y sistémicamente para un amplio rango de condiciones en la oftalmología clínica. Una complicación particular de estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta patología se caracteriza por un incremento significativo en la presión intraocular (IOP). En su forma no tratada más avanzada, la IOP puede llevar a una pérdida parcial del campo visual y a una eventual ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción y el drenaje de humor acuoso. La producción de humor acuoso ocurre en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje se hace a través de las células de la malla

trabecular. La 11ßHSD1 se ha localizado en células NPE (Stokes y cols. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz y cols. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante a la amplificación de la actividad glucocorticoide en esas células. Esta noción ha sido confirmada por la observación de que la concentración de cortisol libre excede considerablemente la de cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). Se ha evaluado el significado funcional de la 11ßHSD1 en el ojo usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz y cols. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, se redujo la IOP en un 18%. Por lo tanto, se predijo que la inhibición de la 11ßHSD1 en el ojo reduciría las concentraciones locales de glucocorticoides y la IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otras alteraciones visuales.

E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensivas derivadas de adipositos tales como la leptina y la angiotensina están involucradas en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa y cols. (1999) Ann. N. Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en ratones transgénicos aP2-11ßHSD1 (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), pueden activar varias vías del sistema nervioso simpático, incluyendo aquellas que regulan la presión sanguínea (Matsuzawa y cols. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, el sistema renina-angiotensina (RAS) ha mostrado ser un determinante principal de la presión sanguínea (Walker y cols. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y en el tejido adiposo, es el sustrato clave de la renina y dirige la activación del RAS. Los niveles en plasma de angiotensinógenos como angiotensina II y la aldosterona, son considerablemente elevados en ratones aP2-11ßHSD1 transgénicos, (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente ocasionan la presión sanguínea elevada observada en ratones transgénicos aP2-11ßHSD1. El tratamiento de estos ratones con bajas dosis de un antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Este dato ilustra la importancia de la reactivación local de glucocorticoides en el tejido adiposo y en el hígado, y sugiere que la hipertensión puede ser causada o exacerbada por la actividad 11ßHSD1. Por lo tanto, se predice que la inhibición

de la 11ßHSD1 y la reducción de los niveles de glucocorticoides adiposos y/o hepáticos tendrán efectos benéficos en la hipertensión y en los desórdenes cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

F. Enfermedad de los huesos

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en los tejidos esqueléticos. Una exposición continua a glucocorticoides incluso en dosis moderadas puede resultar en osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) y en un elevado riesgo de fracturas. Los experimentos *in vivo* confirman los efectos nocivos de los glucocorticoides tanto en las células responsables de la resorción de los huesos (también conocidas como osteoclastos) como en las células formadoras de hueso (osteoblastos). Se ha observado la presencia de la 11ßHSD1 en cultivos de osteoblastos humanos primarios así como en células de hueso de adulto, probablemente, una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper y cols. (2000) Bone 27: 375-381), y la carbenoxolona, el inhibidor de la 11ßHSD1, ha mostrado una atenuación de los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos de hueso (Bellows y cols. (1998) Bone 23: 119-125) Por lo tanto, se ha predicho que la inhibición de la 11ßHSD1 disminuirá la concentración local de glucocorticoides en osteoblastos y osteoclastos, produciendo efectos benéficos en varias formas de enfermedades de los huesos incluyendo osteoporosis.

En la actualidad se están desarrollando pequeñas moléculas inhibidoras de la 11ßHSD1 para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la 11ßHSD1 tales como aquellas descritas anteriormente. Por ejemplo, ciertos inhibidores basados en amidas se reportan en los documentos WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 y WO 2004/065351.

Se han evaluado antagonistas de la 11ßHSD1 en ensayos clínicos en humanos (Kurukulasuriya y cols. (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

En vista de los datos experimentales que indican un papel de la 11ßHSD1 en los desórdenes relacionados con glucocorticoides, el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos que apunten a

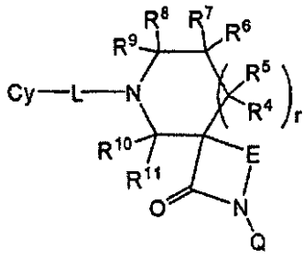
aumentar o suprimir dichas vías metabólicas mediante la modulación de la transducción de la señal glucocorticoide al nivel de la 11ßHSD1.

Adicionalmente, dado que el RM se enlaza con la misma afinidad a cortisol y a aldosterona (su ligando natural), los compuestos que se diseñan para interactuar con el sitio activo de la 11ßHSD1 (que se enlaza a cortisona/cortisol) pueden también interactuar con el RM y actuar como antagonistas. Dado que el RM está involucrado en fallas del corazón, hipertensión, y patologías relacionadas incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad periférica vascular, daño de la pared vascular y apoplejía, son deseables los antagonistas del RM que además puedan ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias complejas incluyendo desórdenes del metabolismo de lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, así como aquellas asociadas con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, y el daño general de órganos blanco relacionado con la aldosterona.

Como se evidencia aquí, existe la continua necesidad de drogas nuevas y mejoradas dirigidas a la 11ßHSD1 y/o el RM. Los compuestos, composiciones y métodos aquí descritos ayudan a satisfacer estas y otras necesidades

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee, *inter alia*, compuestos de Fórmula I:



I

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los miembros constituyentes están definidos aquí.

La presente invención provee además composiciones que comprenden compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular 11βHSD1 o el RM mediante el contacto de la 11βHSD1 o el RM con un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir la 11βHSD1 o el RM mediante el contacto de la 11βHSD1 o el RM con un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula mediante el contacto de la célula con un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir la producción de cortisol en una célula mediante el contacto de la célula con un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o expresión de la 11βHSD1 o el RM.

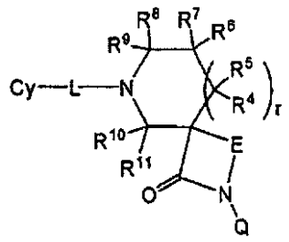
La presente invención provee además un compuesto o composición de la invención para su uso en terapia.

La presente invención provee además un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11βHSD1 o el RM.

La presente invención provee además un compuesto o composición para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de la 11βHSD1 o el RM.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, *inter alia*, compuestos de Fórmula I:



I

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

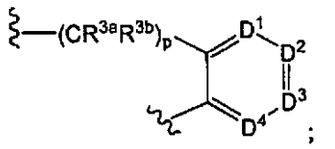
Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z;

L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}O(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$ o $(CR^{12}R^{13})_{q1}CO(CR^{12}R^{13})_{q2}$;

Q es $-(CR^1R^2)_m$-A;

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z';

E es $-(CR^{3a}R^{3b})_{n1}$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}CO$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}OCO$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}SO_2$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n3}CONR^{3c}$-, $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO$-, o un grupo de fórmula:



;

D^1, D^2, D^3 y D^4 son cada uno N o CR^{15};

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H o alquilo C_{1-8};

R^{3a} y R^{3b} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^{a'}$, $OC(O)OR^{b'}$, $C(O)OR^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{a'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{b'}$, $S(O)R^{a'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{a'}$, $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $OR^{b'}$, $SR^{b'}$, halo, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con R^{16};

R^{3c} es H, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, o CO-(alquilo C_{1-4});

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^{a'}$, $OC(O)OR^{b'}$, $C(O)OR^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{a'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{b'}$, $S(O)R^{a'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{a'}$, $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $OR^{b'}$, $SR^{b'}$, halo, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con R^{14};

o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo 3 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};

o R^4 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^6 y R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo fusionado de 3 a 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con R^{14};

o R^4 y R^9 juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^4 y R^{10} juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14};

o R^6 y R^{10} juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14};
o R^9 y R^{10} juntos forman un puente alquileno C_{1-3} que está opcionalmente sustituido con R^{14};

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4},haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)\ NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)\ NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2\ R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

R^{14} es halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2\ R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

R^{15} es H, halo, alquilo C_{1-4},haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)N\ R^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2\ R^{b''}$, o $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

R^{16} es halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2\ R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

X, X' y X'' cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, CN,NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y" cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$, o NR^eCONR^f, en donde dicho alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Z, Z' y Z" cada uno, independientemente, es H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^eS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)N\ R^cR^d$, $S(O)_2\ R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$;

en donde dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W"-X"-Y"-Z";
en donde dos -W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W"-X"-Y"-Z";

en donde -W-X-Y-Z no es H;
en donde -W'-X'-Y'-Z' no es H;
en donde –W"-X"-Y"-Z" no es H;

R^a, $R^{a'}$ y $R^{a''}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b, $R^{b'}$ y $R^{b''}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en

donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno , independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

$R^{c'}$ y $R^{d'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

$R^{c''}$ y $R^{d''}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H,

OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

m es 0, 1, 2 ó 3;
n1 es 1, 2, 3 ó 4;
n2 es 0, 1, 2, 3 ó 4;
n3 es 0, 1, 2, 3 ó 4;
p es 0, 1 ó 2;
q1 es 0, 1 o 2;
q2 es 0, 1 o 2; y
r es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'; L es SO_2, SO_2CH_2 o CH_2; y m es 0, entonces Cy es diferente de arilo no sustituido, arilo monosustituido, heteroarilo no sustituido, o heteroarilo monosustituido.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 - W'-X'-Y'- Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z'; L es SO_2, SO_2CH_2 o CH_2; m es 0; y Cy es arilo di-, tri-, tetra- o penta-sustituido o heteroarilo di-, tri-, tetra - o penta-sustituido, entonces dicho

arilo di-, tri, tetra- o penta-sustituido o heteroarilo di-, tri-, tetra - o penta-sustituido está sustituido con al menos un alquilo C_{1-6} y al menos un halo.

En algunas realizaciones, cuando A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 - W'-X'-Y'- Z' o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 - W'-X'-Y'-Z'; L es SO_2, SO_2CH_2 o CH_2; y m es 0, entonces Cy es diferente de 2-cloro-6-metil-fenilo.

En algunas realizaciones, cuando A es fenilo o 4-fenoxifenilo ; L es SO_2 o SO_2CH_2; y m es 0 o 1, entonces Cy es diferente de ciclohexilo o 1,1-dioxo-tetrahidro-tien-3-ilo.

En algunas realizaciones, cuando Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z; L es SO_2, SO_2CH_2 o CH_2; y m es 0, entonces A es diferente de tetrahidropiran-4-ilo, 2,3-dihidroinden-2-ilo o 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo.

En algunas realizaciones, cuando Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z; L es SO_2, SO_2CH_2 o CH_2; y m es 1, entonces A es diferente de piridina-4-ilo, fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-metoxifenilo o 4- fenoxi-fenilo.

En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, o alquinilo C_{2-4}. En algunas realizaciones, X, X' y X" cada uno, independientemente, está ausente o es alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}.

En algunas realizaciones, Z, Z' y Z" son cada uno , independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6},

alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cuando r es 1 y R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6-miembros, entonces m es diferente de 1.

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z en donde W es O o está ausente, X está ausente, y Y está ausente.

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

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

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, heteroariloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(0)R^d$ o $COOR^a$.

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

halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, fenilo , piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)- piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, y 2-oxo-[1,3]oxazinanilo; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, fenilo , piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, CN, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6} o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, o SR^a.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halo, CN, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6} o arilo, en donde dicho alquilo o C_{1-6} arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o alquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.
En algunas realizaciones, Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NR^eC(O)O-Z$, $-C(O)O-Z$, o $NR^eC(O)-Z$.
En algunas realizaciones, Cy es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo- [1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.
En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, CN, alquilo C_{1-4}, fenilo, piridilo, alcoxi C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 fenilo, piridilo o quinolinilo, en donde cada uno de dichos fenilo , piridilo, quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, CN, alquilo C_{1-4}, fenilo, alcoxi C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, Cy es piperidinilo, pirrolindinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, o piperizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})q_1S(CR^{12}R^{13})_{q2}$, $(CR^{12}R^{13})q_1SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$, o $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}SO_2(CR^{12}R^{13})_{q2}$.

En algunas realizaciones, L es S, SO o SO_2.

En algunas realizaciones, L es SO_2.

En algunas realizaciones, L es CO.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$.

En algunas realizaciones, L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$ y $_{q1}$ es 0.

En algunas realizaciones, Q es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 halo, alquilo C_{1-4}, CN, $NR^cC(O)R^d$ o $NR^eS(O)_2R^b$.

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo o quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo, alquilo C_{1-4}, CN, $NR^cC(O)R^d$ o $NR^eS(O)_2R^b$.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, alcoxi C_{1-4}, CN, alquilo C_{1-4}, -O-heteroarilo, -(alquilo C_{1-4})-CN, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ o $NR^cC(O)$ OR^a.

En algunas realizaciones, Q es ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, tetrahidro-2H- piranilo o piperidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 OH, alcoxi C_{1-4}, CN, alquilo C_{1-4}, -O-heteroarilo, -(alquilo C_{1-4})-CN, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ o $NR^cC(O)OR^a$.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, halo, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NR^eCOO(alquilo C_{1-4}), NR^eCO(alquilo C_{1-4}), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C_{1-4})-OH.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

En algunas realizaciones, Q es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.
En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un -W'-X'- Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un OH, CN, o -O-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, Q es $-(CR^1R^2)_m-$ A y m es 1, 2 ó 3.

En algunas realizaciones, Q es $-(CR^1R^2)_m-$A y m es 2.

En algunas realizaciones, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 - W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'-Z.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 -W-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W'-X'-Y'- Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, halo, CN, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NR^eCOO(alquilo C_{1-4}), NR^eCO(alquilo C_{1-4}), arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, o -(alquilo C_{1-4})-OH.

En algunas realizaciones, A es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

En algunas realizaciones, A es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O-heteroarilo, o C(O)O-(alquilo C_{1-4}).

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1,2, 3, 4 o 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, -O-heteroarilo, o C(O)O-(alquilo C_{1-4}).

En algunas realizaciones, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno sustituido con al menos dos -W'-X'-Y'-Z', en donde dos de dichos al menos dos

-W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, A es fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 -W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es fenilo , piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O-heteroarilo, o C(O)O-Z'.

En algunas realizaciones, A es fenilo , piridilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o adamantilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O-heteroarilo, o C(O)O-(alquilo C_{1-4}).

En algunas realizaciones, A es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con al menos un -W'-X'- Y'-Z'.

En algunas realizaciones, A es ciclohexilo sustituidos en la posición 4 con al menos un OH, CN, o -O-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, E es metileno, etileno, o propileno.

En algunas realizaciones, E es etileno.

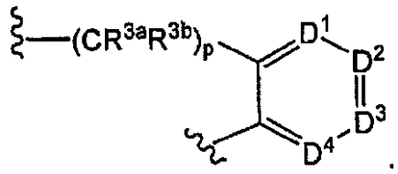
En algunas realizaciones, E es $-(CR^{3a}R^{3b})_{n3}CONR^{3c}-$ o $-(CR^{3a}R^{3b})_{n2}NR^{3c}CO-$.

En algunas realizaciones, E es - $CONR^{3c}$-,

En algunas realizaciones, E es - $CONR^{3c}$-, en donde R^{3c}es H, alquilo C_{1-4}, o CO-(alquilo C_{1-4}).

En algunas realizaciones, E es -CONH-.

En algunas realizaciones, E es un grupo de fórmula:



En algunas realizaciones, D^1, D^2, D^3 y D^4 son cada uno CR^{15}.

En algunas realizaciones, uno o dos de D^1, D^2, D^3 y D^4 son N.

En algunas realizaciones, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, $OC(O)R^{a'}$, $OC(O)OR^{b'}$, $C(O)OR^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{a'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{b'}$, $S(O)R^{a'}$,$S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{a'}$,

$S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $OR^{b'}$, $SR^{b'}$, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10} o haloalquilo C_{1-10}.

En algunas realizaciones, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno H.

En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H.

En algunas realizaciones, r es 1.

En algunas realizaciones, r es 0.

En algunas realizaciones, la suma de q1 y q2 es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, la suma de q1 y q2 es 0.

En algunas realizaciones, R^{12} y R^{13} son cada uno H.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, m es 1 o 2.

En algunas realizaciones, n1 es 1.

En algunas realizaciones, n1 es 2.

En algunas realizaciones, n2 es 0.

En algunas realizaciones, n2 es 1.

En algunas realizaciones, n3 es 0.

En algunas realizaciones, n3 es 1, 2, 3 o 4;

En algunas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, $-NR^eC(O)O-Z$, $-C(O)O-Z$, $-NR^eC(O)-Z$, $-CO-Z$, $-SO-Z$, $-SO_2-Z$, $-SONR^e-Z$, $-NR^eCONR^f-Z$, halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, -NHC(O)O-

alquilo C_{1-4}, -NHC(O)O-alquinilo C_{1-4}, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, -NHC(O)-alquilo C_{1-4}, -NHC(O)- cicloalquilo C_{3-9}, halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, $-NR^eC(O)O-Z$, -C(O)O-Z, $-NR^eC(O)-Z$ o arilo, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo ó haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, -NHC(O)O-(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)O-(alquinilo C_{1-4}), -C(O)O-(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)-(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)-(cicloalquilo C_{3-9}) o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, heteroariloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, fenilo , piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo- [1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo, en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo- [1,3]oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está

opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alquilo C_{1-4}, fenilo, piridilo, alcoxi C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, cada -W-X-Y-Z es, independientemente, fenilo, piridilo o quinolinilo, en donde cada uno de dichos fenilo, piridilo, quinolinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alquilo C_{1-4}, fenilo, alcoxi C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-Z', -C(O)-Z' o -C(O)O-Z', en donde dichos alquilo C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, alcoxi C_{1-4}, CN, alquilo C_{1-4}, -O-heteroarilo, -(alquilo C_{1-4})-CN, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ o $NR^cC(O)OR^a$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, halo, alquilo C_{1-4}, CN, $NR^cC(O)R^d$ o $NR^eS(O)_2R^b$.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O- heteroarilo, o C(O)O-Z'.

En algunas realizaciones, cada -W'-X'-Y'-Z' es, independientemente, OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, -O- heteroarilo, o -C(O)O-alquilo C_{1-4}.

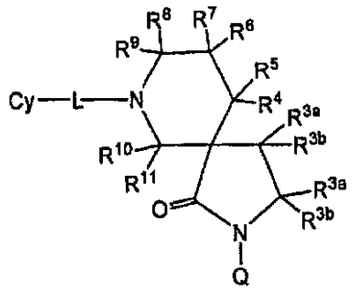
En algunas realizaciones, cada -W''-X''-Y''-Z'' es halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $NR^eS(O)_2R^b$, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$,

$C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^eS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas realizaciones, cada -W"-X"-Y"-Z" es halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, oxo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$.

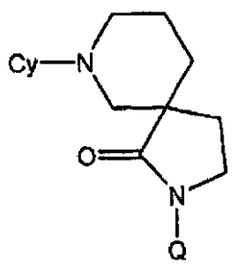
En algunas realizaciones, cada -W"-X"-Y"-Z" es halo, CN, NO_2, OH, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula II:



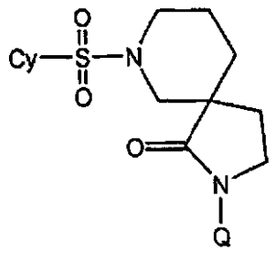
II.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIa:



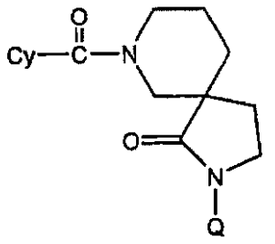
IIIa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIb:



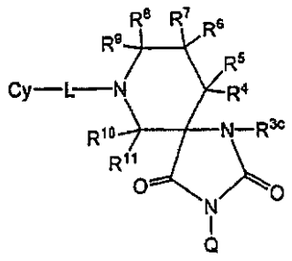
IIIb.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIc:



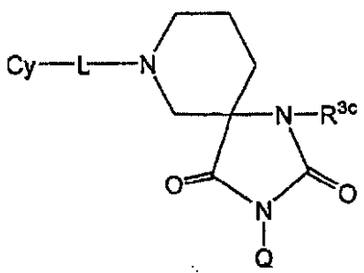
IIIc.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IV:



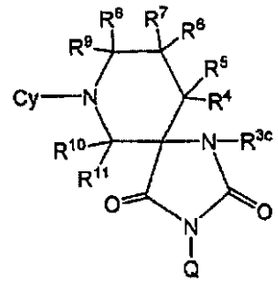
IV.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVa:



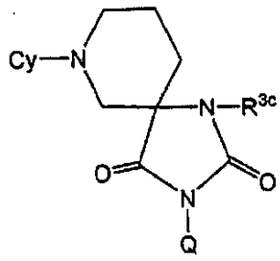
IVa.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVb:



IVb.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVc:



IVc.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IV, la Fórmula IVa, la Fórmula IVb, o la Fórmula IVc, en donde R^{3c} es H, alquilo C_{1-4}, o CO-(alquilo C_{1-4}). En algunas realizaciones adicionales, R^{3c} es H.

En varios apartes de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención son revelados en grupos o en rangos. De manera específica, se pretende que la invención incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6}" pretende revelar de manera específica los grupos metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que por cuestión de claridad son descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proveerse combinadas en una realización única. En contraste, varias características de la invención que por cuestiones de brevedad son descritas en el contexto de una realización única, pueden también proveerse de manera separada o en una subcombinación apropiada.

El término "de n- miembros" en donde n es un entero describe típicamente el numero de átomos formadores de un anillo en un fragmento en donde el numero de átomos formadores del anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un

ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 ó de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo enlazante divalente.

Tal como se usa aquí, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo alquenilo enlazante divalente.

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

Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, y similares.

Tal como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíciclos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (que

tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los átomos de carbono del que forman el anillo del grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o con sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen los fragmentos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e, que tengan un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo benzo, pirido o tieno derivados de pentano, penteno, hexano y similares.

Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene por lo menos un miembro del anillo que es un heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin ser limitantes, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ó de 5 a 6 átomos formadores del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 o de 1 a aproximadamente 2 heterátomos.

Como se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclados en donde uno o mas de los átomos de carbono formadores de anillo es reemplazado con un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p.ejm., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo,

imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y los heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fragmentos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo derivados de ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo de heterociclos tales como los grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 al aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ó 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 enlaces dobles o triples. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces dobles o triples.

Tal como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p.ejm., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Tal como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3.

Tal como se usa aquí, "heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo. Un ejemplo de heteroariloxi es piridina-2-iloxi [esto es, -O-(piridina-2-il)].

Tal como se usa aquí, "arilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

Tal como se usa aquí, "amino" se refiere a NH_2.

Tal como se usa aquí, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Tal como se usa aquí, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (p.ejm., que tienen uno o mas estereocentros).

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a todos los esteroisómeros, tales como enantiómeros y diasteroisómeros.

Los compuestos de la presente invención que contengan átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden ser aislados en sus formas racémica y ópticamente activa. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención son descritos y se pueden aislar como una mezcla de los isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante numerosos métodos conocidos en el arte. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral, el cual es un ácido orgánico formador de sales, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido ß-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas esteroisoméricamente puras de α-metilbencilamina (las formas S y R, o formas diasteroisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metil efedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición apropiada del solvente de elución puede ser determinada por la persona versada en la materia.

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

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

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que existen en los compuestos intermediarios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tiene el mismo número atómico pero que difieren en su número de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis, que a juicio médico se consideran adecuados para el contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin la existencia de una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o algún otro problema o complicación, y que además tiene una relación beneficio/riesgo razonable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto de origen se modifica para convertir un fragmento ácido o básico existente, en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales de amonio cuaternarias convencionales no tóxicas, del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas mediante métodos químicos convencionales, a partir del compuesto de origen, el cual contiene un fragmento ácido o básico. De manera general, dichas sales pueden prepararse al hacer reaccionar la forma ácida o básica libre de aquellos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales apropiadas se encuentran en el libro *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17 th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of*

Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, el término "profármacos" hace referencia a cualquier portador covalentemente unido que libera el fármaco activo de origen al ser administrado a un mamífero. Los profármacos se pueden preparar mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que la ruptura de dichas modificaciones, ya sea por la manipulación rutinaria o *in vivo*, den como resultado los compuestos de origen. Los profármacos incluyen compuestos en donde los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, al ser administrado a un mamífero, se fragmenta para formar el respectivo grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de los profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales son incorporados aquí en su totalidad como referencia.

Síntesis

Los novedosos compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por una persona versada en síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describirán a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en el campo de la síntesis orgánica o variaciones de estas que pueden ser apreciadas por aquellos versados en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida que están fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se den condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempo, relaciones en moles de los reactivos, solventes, presiones, etc.); se pueden usar otras condiciones de proceso a no ser que se indique lo contrario. Las condiciones

óptimas de reacción pueden variar con el solvente o los reactivos particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona versada en la materia mediante procesos de optimización de rutina.

Los procesos aquí descritos pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en el arte. Por ejemplo, la formación de productos puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tales como resonancia magnética nuclear (por ejemplo ^{1}H ó ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo UV- visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La persona versada en la materia, puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y hacer la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo. en Greene y cols., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en solventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por una persona versada en la materia de síntesis orgánica. Los solventes apropiados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a temperaturas a las que las reacciones son llevadas a cabo, p.ejm., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para una reacción particular.

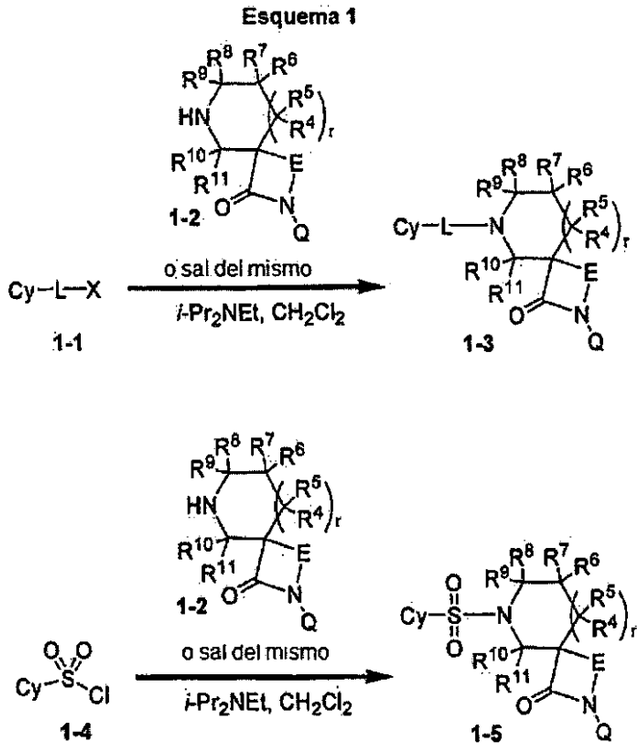
Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que puede seleccionar fácilmente la persona versada en síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden no reaccionar sustancialmente con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, i.e., temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a

cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, pueden seleccionarse los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados, por ejemplo, usando las vías de reacción y las técnicas descritas a continuación:

Los compuestos de la invención se pueden preparar generalmente mediante el método planteado en el esquema 1. Los reactivos de fórmula **1-1** (X es un grupo saliente tal como halo) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmula **1-2** (o sus sales) en un solvente apropiado (p.ej., CH_2Cl_2) y opcionalmente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina para dar los productos deseados **1-3**. Como un ejemplo, los cloruros de sulfonilo de formula **1-4** se pueden hacer reaccionar con las aminas de formula **1-2** para dar compuestos unidos a sulfonilo de formula **1-5**.

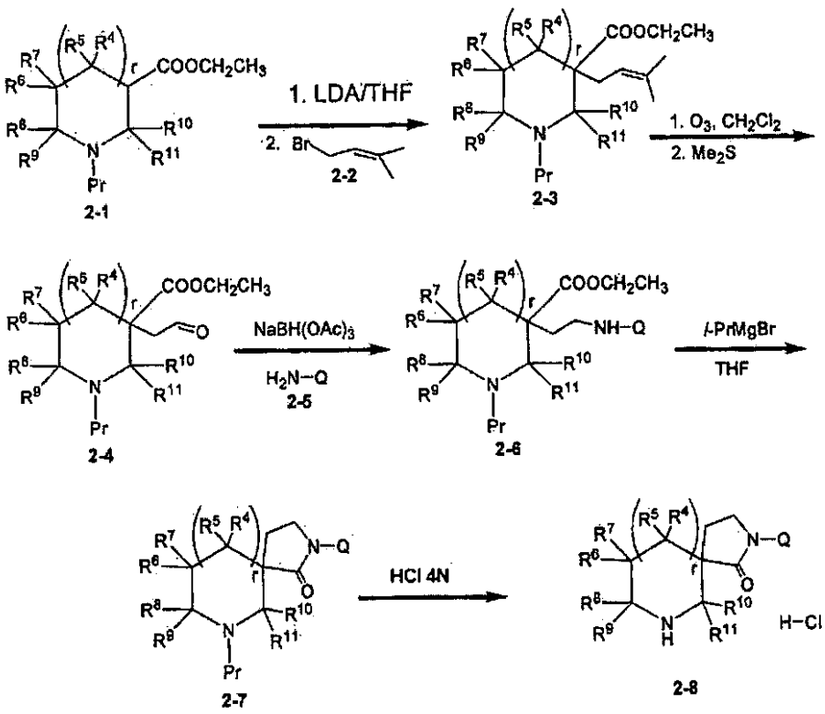
Esquema 1



Una serie de aminas espirocíclicas de fórmula **2-8** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento planteado en el Esquema 2. **2-1** N-protegido (Pr es un grupo protector de amino tal como Boc) se puede tratar con una base tal como LDA a baja temperatura en un solvente tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno (**2-2**). El intermediario resultante (**2-3**) puede ser tratado con ozono y luego reducido con sulfuro de metilo para dar

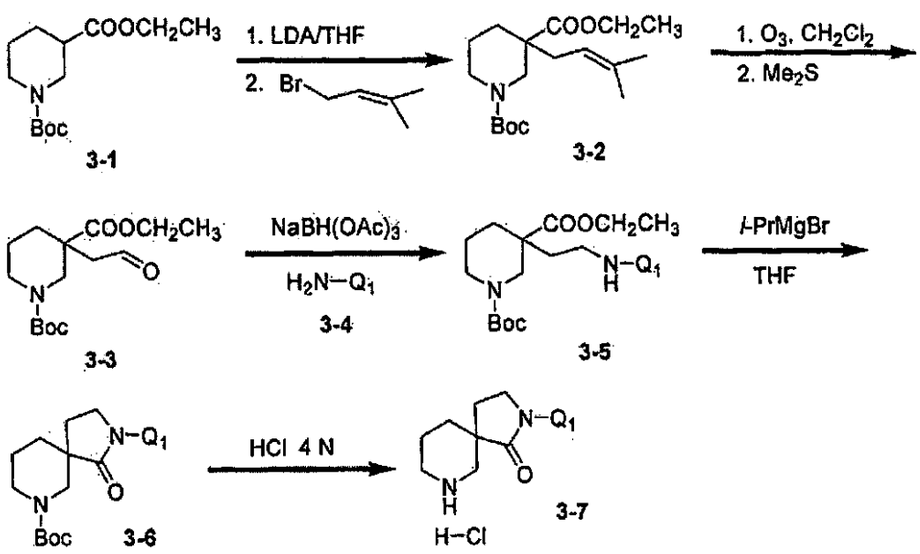
el aldehído **2-4**. La aminación reductiva de **2-4** con las aminas **2-5** se puede realizar en un solvente tal como metanol y usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, y el producto **2-6** se puede ciclar en presencia de una base tal como bromuro de isopropilmagnesio para dar la lactama **2-7** la cual tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce la amina deseada **2-8**.

Esquema 2



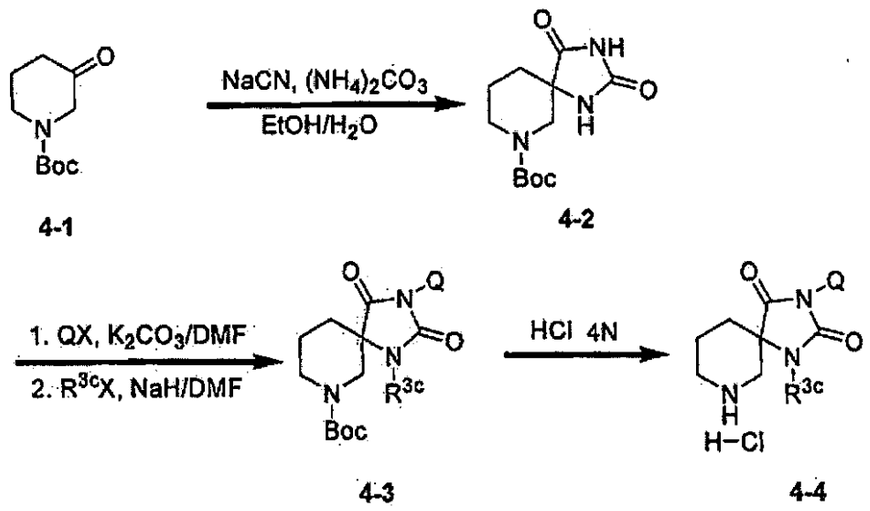
Una serie de aminas de formula **3-7** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento planteado en el Esquema 3. El tratamiento del éster etílico nipecotico **3-1** protegido con el grupo Boc con una base tal como LDA a baja temperatura en un solvente tal como tetrahidrofurano seguido de la adición de 1-bromo-3-metil-2-buteno puede resultar en un intermediario **3-2**, el cual puede ser tratado con ozono seguido de la reducción con sulfuro de metilo para dar el aldehído **3-3**. La aminación reductiva de **3-3** con las aminas **3-4** (donde Q_1 es, p.ejm. cicloalquilo o arilo sustituido o no sustituido) se puede realizar en un solvente tal como metanol y usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El intermediario resultante **3-5** se puede ciclar en presencia de una base tal como bromuro de isopropilmagnesio para dar la lactama **3-6** la cual tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce la piperidina deseada **3-7**.

Esquema 3



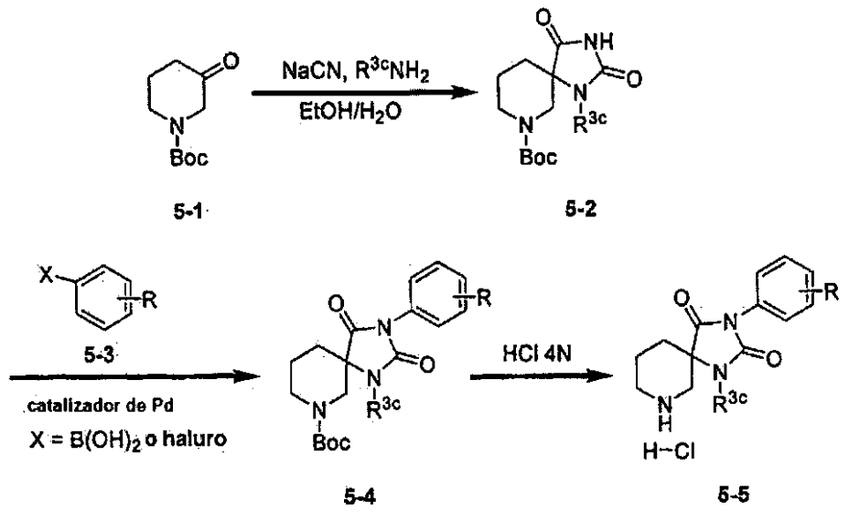
Una serie de piperidinas de **4-4** se puede preparar mediante el método planteado en el esquema 4. El compuesto **4-1** se puede convertir fácilmente en la espirohidantoina **4-2** bajo las condiciones Bucherer-Bergs, usando, p.ejm., carbonato de amonio y cianuro de sodio o cianuro de potasio en etanol acuoso. La alquilación del compuesto **4-2** con un equivalente de haluro de alquilo QX (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de carbonato de potasio en DMF, seguido de una segunda alquilación con $R^{3c}X$ (X es un grupo saliente tal como halo) en presencia de hidruro de sodio en DMF provee hidantoinas sustituidas **4-3**, las cuales tras el rompimiento del grupo Boc por ácido produce las piperidinas deseadas **4-4**.

Esquema 4



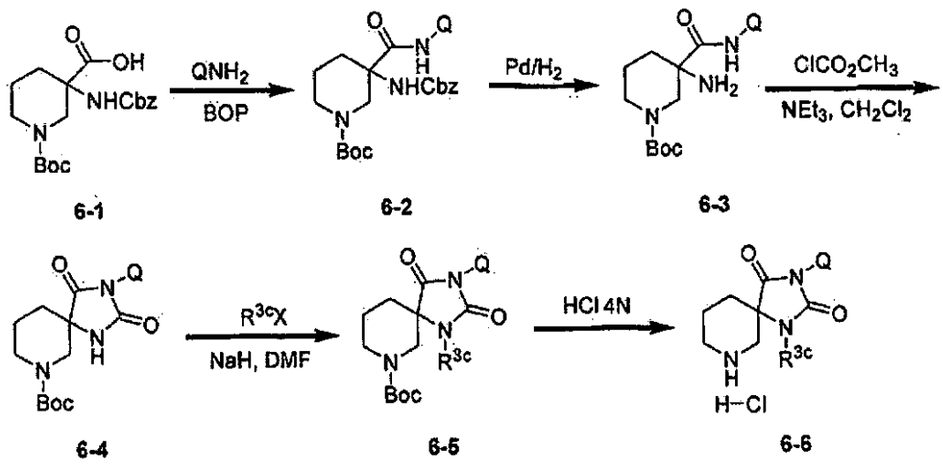
De manera alternativa, el tratamiento del compuesto **5-1** con alquilaminas $R^{3c}NH_2$ y cianuro de sodio puede dar derivados alquilados de hidantoina **5-2**. Se pueden obtener hidantoinas aromáticas sustituidas **5-4** mediante el acoplamiento de los compuestos **5-2** con ácidos boronicos aromáticos o haluros aromáticos **5-3** en presencia de un catalizador. El rompimiento del grupo Boc por ácido produce las piperidinas deseadas **5-4** (Esquema 5).

Esquema 5



En una ruta alternativa adicional, las piperidinas **6-6** también se pueden preparar mediante el método planteado en el Esquema 6. El aminoácido protegido **6-1** se puede acoplar con una amina Q-NH_2 usando un agente de acoplamiento tal como BOP para proveer el compuesto **6-2** que a su vez puede ser hidrogenado en presencia de un catalizador de Pd para producir el compuesto **6-3**. El compuesto **6-3** se puede tratar con cloroformiato de metilo y una base tal como trietilamina en CH_2Cl_2 para completar el cierre del anillo y formar la hidantoina **6-4**. Como se describió previamente, la N alquilación con $R^{3c}X$ (X es un grupo saliente tal como halo) puede producir compuestos de formula **6-5** y el rompimiento por ácido puede producir los compuestos de formula **6-6**.

Esquema 6



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la 11βHSD1 y/o el RM. La expresión "modular" se refiere a la habilidad de incrementar o disminuir la actividad de una enzima o un receptor. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención pueden ser usados en métodos para modular la 11βHSD1 y/o el RM, poniendo en contacto la enzima o el receptor con uno o más de los compuestos o composiciones aquí descritas. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de la 11βHSD1 y/o el RM. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular la actividad de la 11βHSD1 y/o el RM en un individuo que requiera la modulación de la enzima o el receptor, mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula, o para inhibir la producción de cortisol en una célula, donde la conversión a o la producción de cortisol es mediada, al menos en parte, por la actividad de la 11βHSD1. En el estado de la técnica, los métodos para medir las tasas de conversión de cortisona a cortisol y viceversa, así como los métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en las células, son considerados métodos de rutina.

La presente invención provee además métodos para incrementar la sensibilidad de una célula a la insulina, poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención. Los métodos para medir la sensibilidad a la insulina son considerados como métodos de rutina en el arte.

La presente invención provee adicionalmente métodos para tratar la enfermedad asociada con la actividad o la expresión, incluyendo la actividad anormal y la sobre-expresión de la 11βHSD1 y/o el RM en un individuo (por ejemplo, un paciente) que comprende administrarle al individuo en necesidad de dicho tratamiento, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, desorden o condición que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o la actividad de la enzima o del receptor. Una enfermedad asociada a la 11βHSD1, puede incluir también cualquier enfermedad, desorden o condición que pueda ser prevenida, mejorada o curada mediante la modulación de la actividad de la enzima.

Ejemplos de enfermedades asociadas a la 11βHSD1 incluyen obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, daño cognitivo, demencia, depresión (p. ejm depresión sicótica), glaucoma, desórdenes cardiovasculares, osteoporosis e inflamación. Ejemplos adicionales de las enfermedades asociadas a la 11βHSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

La presente invención provee además métodos para modular la actividad del RM poniendo en contacto el RM con un compuesto de la invención, una sal, profármaco o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la modulación puede resultar en la inhibición. En realizaciones adicionales, se proveen métodos para inhibir el enlace de la aldosterona al RM (opcionalmente en una célula). Los métodos para medir la actividad del RM y la inhibición del enlace de aldosterona, son considerados rutinarios en el arte.

La presente invención provee además métodos para tratar una enfermedad asociada con la actividad o la expresión del RM. Ejemplos de enfermedades asociadas con la actividad o expresión del RM incluyen, pero no se limitan a, hipertensión así como patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias tales como fallas del corazón, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la

pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas con la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico de obesidad, resistencia a la insulina y daño general de órganos blanco relacionado con aldosterona.

Tal como se usa aquí, el término "célula" se refiere a las células *in vitro, ex vivo* o *in vivo.* En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extraído de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, la célula es un adiposito, una célula pancreática, un hepatocito, una neurona, o células que comprende el ojo.

Tal como se usa aquí, la expresión "poner en contacto" hace referencia a juntar en un sistema *in vitro* o *in vivo* los fragmentos indicados. Por ejemplo "poner en contacto" la enzima 11βHSD1 con un compuesto de la invención, incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o un paciente, tal como un humano, que tiene la 11βHSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o una preparación purificada que contiene la enzima 11βHSD1.

Tal como se usa aquí, los términos "individuo" o "paciente", que pueden ser usados de manera intercambiable, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, reses, ovejas, caballos o primates y más preferiblemente, humanos.

Tal como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que elicita la respuesta biológica o medicinal buscada por un investigador, un veterinario o un doctor, en un tejido, un sistema, un animal, un individuo o un humano, respuesta que incluye una o más de las siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que pudiera tener predisposición a

la enfermedad, condición o desorden, pero que aún no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes incluyen prevenir el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS);

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), tal como inhibir el desarrollo del síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual e hiperandrogenismo) o el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), estabilizando la carga viral en el caso de una infección viral; y

(3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo mejorar una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e., revertir la patología y/o la sintomatología), tal como disminuir la severidad del síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes de tipo 2, el exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o disminuir la carga viral en el caso de una infección viral.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis

Al ser empleados como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de manera ampliamente conocida en el campo farmacéutico, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo del tipo de tratamiento deseado (local o sistémico) y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica, (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o

aerosoles, incluyendo por nebulización, intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravitreal o introducción por medio de un catéter de globo o insertos oftálmicos localizados quirúrgicamente en el sac. conjuntival. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una dosis única de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases aceitosas, acuosas o en polvo, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, de manera típica, el ingrediente activo es mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o está contenido dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, un papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, trociscos, sachets, cachets, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en medio líquido), ungüentos que contienen por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos estériles empacados.

Al preparar una formulación, de manera previa a la combinación con los otros ingredientes, el compuesto activo puede molerse hasta tener el tamaño de partícula apropiado. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de tamaño de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse al molerlo, para proveer una distribución

sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente tamaño de malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes y metil celulosa. Las formulaciones puede incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes tales como metil y propilhidroxi benzoatos, endulzantes y saborizantes. Empleando procedimientos conocidos en el estado de la técnica, las composiciones de la invención pueden ser formuladas de tal forma que provean una liberación rápida, retardada o sostenida del ingrediente activo tras la administración al paciente.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosis unitaria, donde cada dosis contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg, más usualmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg del ingrediente activo. La expresión "formas de dosis unitarias" hace referencia a unidades físicamente discretas que son adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo, que ha sido calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico aceptable.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y es administrado por lo general en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada usualmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto a ser administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a aquellas composiciones

de preformulación como homogéneas, de manera típica, el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide posteriormente en formas de dosis unitarias del tipo de las anteriormente descritas que contienen, por ejemplo, desde 0.1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o someterse a cualquier otro tratamiento, para proveer una forma de dosis que presente la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, estando este último en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interno llegue intacto al duodeno o que tenga liberación retardada. Para dichas capas o cubiertas entéricas, puede usarse una gran variedad de materiales, los cuales incluyen un gran número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetilico y acetato de celulosa.

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

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones son administradas por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas usando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el

dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización puede conectarse a una mascarilla facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en polvo, solución o suspensión pueden ser administradas oral o nasalmente desde dispositivos que permitan administrar la formulación de manera apropiada.

La cantidad del compuesto o de la composición administrada a un paciente variará, dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración (por ejemplo profilaxis o terapia), el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que padece la enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos contrarrestar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la enfermedad a tratar así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y otros factores similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden ser composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente. Éstas pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden someterse a filtración estéril. Las soluciones acuosas pueden empacarse como tal para su uso, o pueden liofilizarse, combinando de manera previa a la administración, la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril. El pH de las preparaciones del compuesto estará generalmente entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes portadores o estabilizantes precedentes, resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular del tratamiento, la manera de administración del compuesto, el estado de salud y la condición del paciente, y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica, puede variar dependiendo de varios factores incluyendo la dosis, las características químicas (por ejemplo la hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución amortiguadora acuosa fisiológica que contenga de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 10% (p/v) del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos se encuentran entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, los rangos de dosis se encuentran entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis dependerá de variables como el tipo de enfermedad o desorden y del grado de progresión, del estado de salud global del paciente, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente, y de su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de las curvas dosis-repuesta derivadas de los sistemas de evaluación *in vitro* o de modelo animal.

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

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con los compuestos de la invención marcados (radiomarcados, marcados con fluorescencia, etc.) que pueden ser útiles no solo en radio-imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido (incluso humano), y para identificar ligandos, mediante la inhibición del enlace de un compuesto marcado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos enzimáticos que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de la invención isotópicamente marcados. Un compuesto "isotópicamente marcado" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra en la típicamente naturaleza (i.e, el que ocurre en la naturaleza). Los radionúcleos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^{2}H (también escrito como D, por deuterio), ^{3}H (también escrito como T, por tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúcleo que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados, dependerá de la

aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de competencia y de marcación del receptor, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S o, serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagen, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br, serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto al que se ha incorporado por lo menos un radionúcleo. En algunas realizaciones el radionúcleo se selecciona del grupo que consiste de ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

En algunas realizaciones, los compuestos marcados de la presente invención contienen una marca fluorescente.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos y marcas fluorescentes a los compuestos orgánicos, son ampliamente conocidos en el arte.

Un compuesto de la invención marcado (radiomarcado, marcado con fluorescencia, etc.) puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar los compuestos. Por ejemplo, para un compuesto recientemente sintetizado o identificado (i.e., un compuesto de prueba) que está marcado, puede evaluarse la habilidad para enlazarse a la 11βHSD1 o el RM monitoreando la variación en su concentración al ponerlo en contacto con la 11βHSD1 o el RM, haciendo un seguimiento de la marcación. En otro ejemplo, para un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse la habilidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe se enlaza a la 11βHSD1 o al RM (i.e., compuesto estándar). De manera acorde, la habilidad del compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la 11βHSD1 o al RM, se correlaciona directamente con su afinidad de enlace. En contraste, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. De manera acorde, se monitorea la concentración del compuesto estándar marcado con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y por lo tanto se determina la afinidad relativa de enlace del compuesto de prueba.

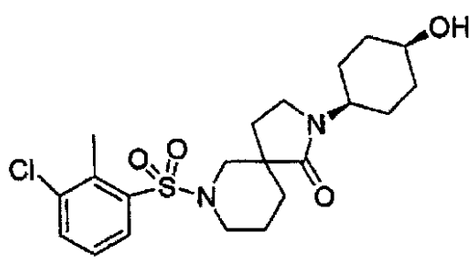
Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o desordenes asociados a la 11βHSD1 o el RM, obesidad, diabetes y otras enfermedades a las que se hace referencia aquí, los cuales incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, dichos kits pueden incluir además uno o más de los diversos componentes convencionales de los kits farmacéuticos, tales como por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc. tal como será fácilmente apreciable para aquellos versados en la materia. En el kit también pueden incluirse instrucciones en la forma de insertos o de etiquetas, indicando las cantidades de los componentes que deben administrarse, guías para la administración y/o para mezclar los componentes.

La invención será descrita en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no intentan limitar la invención de ninguna manera. Aquellos versados en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar dando esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de la 11βHSD1 y/o el RM de acuerdo con uno o más de los ensayos aquí revelados.

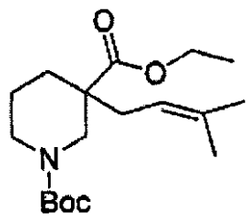
EJEMPLOS

Ejemplo 1



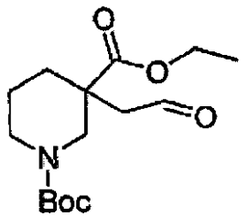
7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona

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



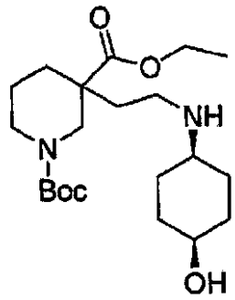
A una solución de piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (2.6g, 10.0 mmol) en THF (30 mL) se adicionó lentamente LDA (6.7mL, 12.0 mmol, solución 1.8 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno) a -78°C y la mezcla se llevó lentamente a -55°C durante 1 h. A esta mezcla, se adicionó lentamente 1-bromo-3-metil-2-buteno (1.55 g, 10.5 mmol) y la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4h. La mezcla se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con dietiléter y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto (2.75 g, 85%) se purificó mediante CombiFlash eluyendo con hexano/acetato de etilo.

Paso 2. 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo



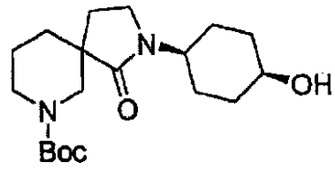
Se enfrió el 3-(3-metilbut-2-en-1-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-Butilo 3-etilo (2.75 g, 8.5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a -78 °C, y se pasó ozono a la mezcla de reacción hasta que se observó un color azul claro (ca.15 min). Posteriormente se burbujeó nitrógeno a través de la solución para remover el exceso de ozono. Se adicionó sulfuro de dimetilo (10mL) y la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Posteriormente, se lavó la reacción con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto (2.5 g).

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



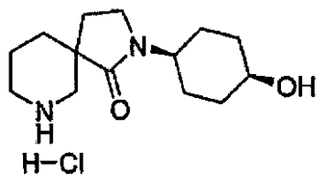
Se adicionó DIPEA (1.05 eq.) a una solución de clorhidrato de *cis*-4-aminociclohexanol (0.080 g, 0.53 mmol) en metanol (2.0 mL) y se agitó durante 5 min., a esta solución se adicionó 3-(2-oxoetil)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.15 g, 0.5 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.21 g, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h. La reacción se acidificó adicionando AcOH, se diluyó con agua y se extrajo con éter, posteriormente la fase acuosa se basificó adicionando NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo, el cual posteriormente se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado (0.17 g, 85%). CL-EM: 399.2 $(M+H)^+$.

Paso 4. 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo



Se adicionó lentamente bromuro de iso-Propilmagnesio (1.0 M en THF, 1.5 mL) a una solución de 3-{2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.15 g, 0.38 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1h. La reacción luego se vertió sobre agua fría y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para dar el producto deseado (0.11g, 85%). CL-EM: 353.2 $(M+H)^+$; 297.1 $(M+H-56)^+$.

Paso 5. Clorhidrato de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona



Se adicionó cloruro de hidrogeno (2.0 mL, 4.0 M en 1,4-dioxano) a una solución de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de

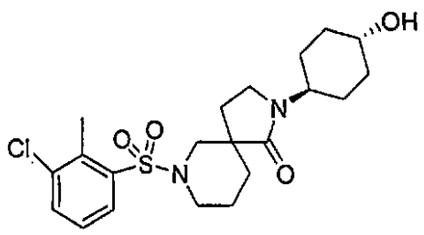
tert-butilo (0.10 g) en acetato de etilo (0.5 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1h. Posteriormente se removió el solvente al vacío para dar el producto. CL-EM: 253.2 $(M+H)^+$.

Paso 6. 7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Se adicionó lentamente una solución de cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (0.050 g, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) a una mezcla de clorhidrato de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.060 g, 0.2 mmol) y DIPEA (0.10 mL, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2(1.0 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl diluido, agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash eluyendo con CH_2Cl_2/AcOEt. CL-EM: 441.2/443.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

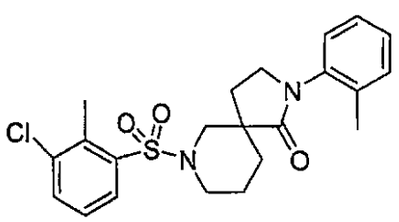
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan- 1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 441.1/443.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

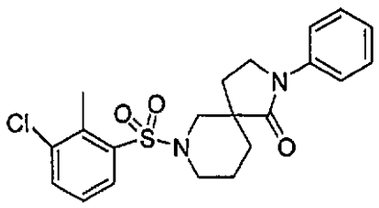
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 433.1/435.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

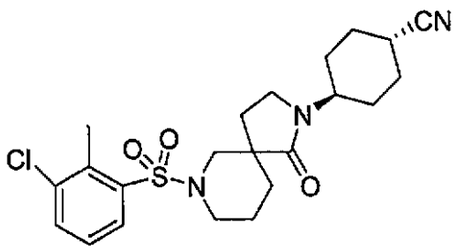
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 419.2/421.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

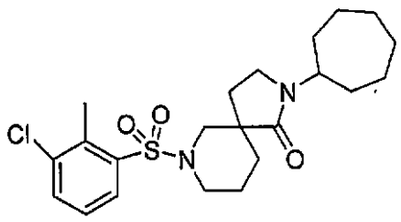
***Trans*-4-{7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 450.2/452.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

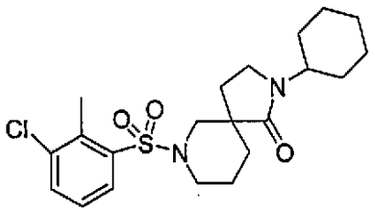
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 439.1/441.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

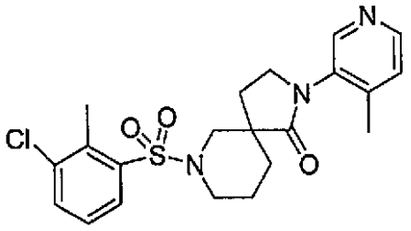
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 425.1/427.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

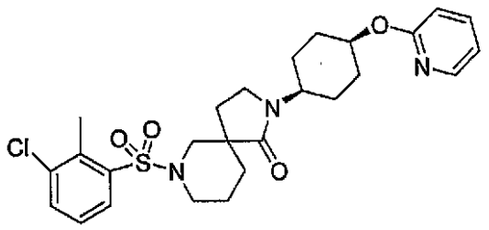
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(4-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 434.1/435.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

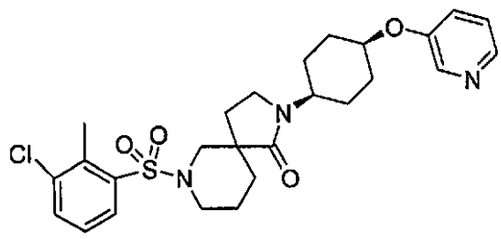
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

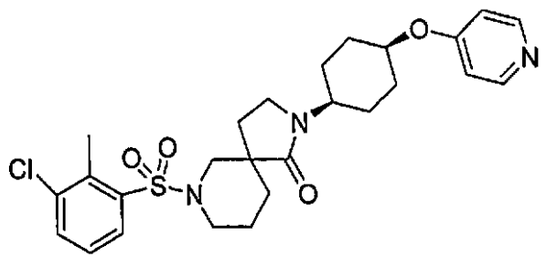
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

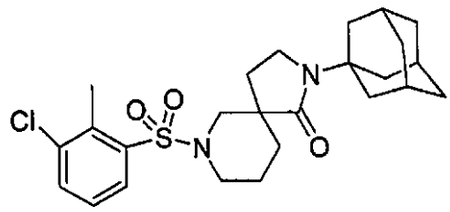
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-[*cis*-4-(piridin-4-iloxi)ciclohexil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 518.2/520.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

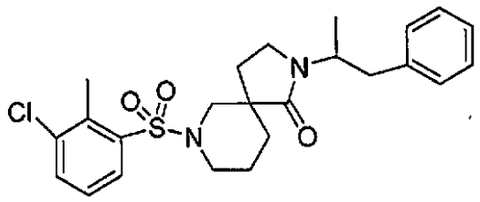
2-(1-Adamantil)-7-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 477.2/479.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

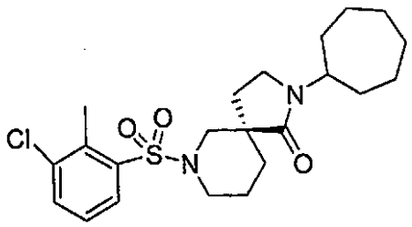
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(1-metil-2-feniletil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 461.1/463.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

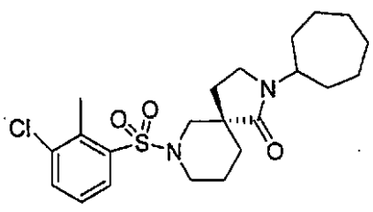
(5*R*)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando una columna quiral para separar los enantiómeros del ejemplo 6. Condiciones de la CL quiral preparativa: Columna: ChiralCel OD-H, 20x250 mm, 5µm (Chiral Technologies, Inc.); Fase móvil: 15% Etanol / 85% Hexano; Velocidad de flujo: 15 mL/min; Detección: 220 nm; Tiempo de retencion: t=7.22 min para el pico 1; t=9.39 min para el pico 2. Este compuesto corresponde al pico 1. CL-EM: 439.1/441.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

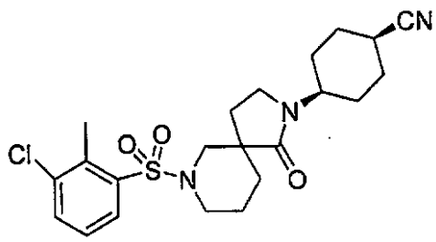
(5*S*)-7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-cicloheptil-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 14. Este compuesto corresponde al pico 2 de la columna quiral. CL-EM: 439.1/441.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

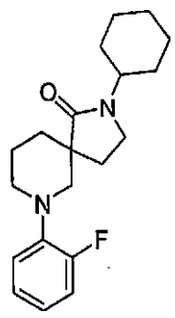
***cis*-4-{7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il} ciclohexanocarbonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 450.2/452.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

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

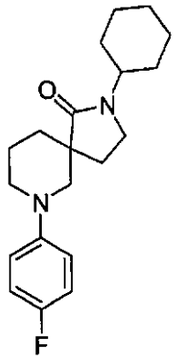


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, seguido del siguiente procedimiento de acople amina/arilo mediado por microondas:

Una mezcla de clorhidrato de 2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.025 g, 0.000092 mol), 1-bromo-2-fluorobenceno (0.032 g, 0.00018 mol), y *tert*-butóxido de sodio (0.026g, 0.00027 mol) en DMSO (0.5 mL) se irradió con microondas a 180°C durante 5 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se purificó el producto crudo mediante HPLC preparativa. CL-EM: 331.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

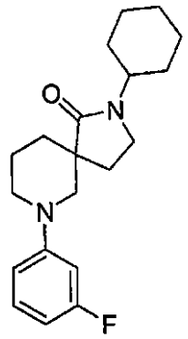
2-Ciclohexil-7-(4-fluorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 331.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

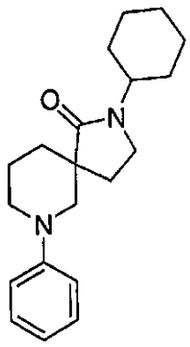
2-Ciclohexil-7-(3-fluorofenil)-2,7-diazaespiro [4.5] decan- 1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 331.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

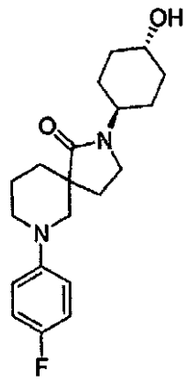
2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 313.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

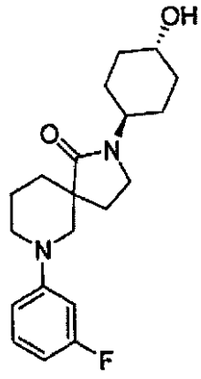
7-(4-Fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 347.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

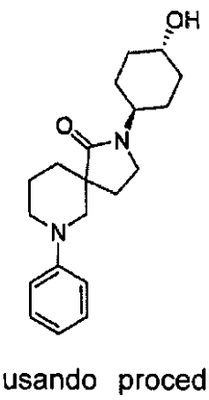
7-(3-Fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 347.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

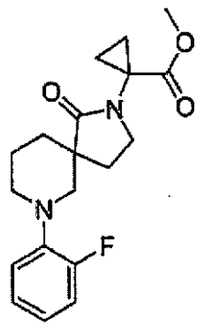
2-(*trans* -4-Hidroxiciclohexil)-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17. CL-EM: 329.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

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

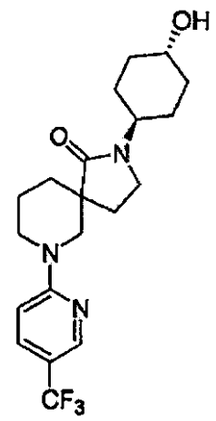


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-3, seguido del siguiente procedimiento de aminación reductiva/ciclación y acople amina/arilo como se describe en el ejemplo 17:

Se agitó el ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (0.10 g, 0.00099 mol) en MeOH (3 mL) con HCl 4 N (1.5 mL) a t.a. durante 2h. El análisis de CL-EM indicó la conversión exitosa del ácido carboxílico al éster metílico, (m/z 116.3). Se removieron los volátiles al vacío dando 150 mg de la sal HCl del éster metílico. A este éster metílico, se adicionaron 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.25 g, 0.00084 mol), y trietilamina (190 μL, 0.0013 mol) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL, 0.019 mol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. A la mezcla se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.35 g, 0.0017 mol) con agitación. Después de agitar a t.a. durante 2h, la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 16 h. Los datos de CL-EM indicaron la formación del anillo espiro y la hidrólisis del éster metílico (m/z 283.0, $(M - Bu + 2H)^+$). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la solución orgánica se lavó con HCl 1N, agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar 300 mg de material crudo. El residuo se agitó con una solución de MeOH (2 mL) en una solución de HCl 4N-dioxano durante 2h para formar el éster metílico. Los volátiles se removieron al vacío para dar 268 mg del producto deseado. CL-EM: 253.2 $(MH-H)^+$.

Ejemplo 27

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

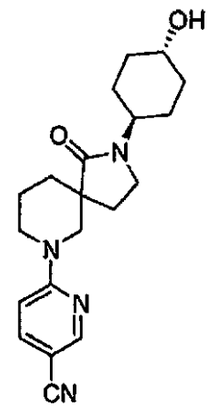


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, y mediante el siguiente procedimiento de acople amina/arilo mediado por microondas:

Una mezcla de clorhidrato de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona (5 mg, 0.00002 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (6 mg, 0.00003 mol) , y trietilamina (20 µL, 0.0001 mol) en N-metilpirrolidinona (800 µL, 0.008 mol) se irradió con microondas a 180 °C durante 10 min. Después de enfriar, se purificó mediante HPLC preparativa para dar 1.7 mg del compuesto deseado. CL-EM: 398.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

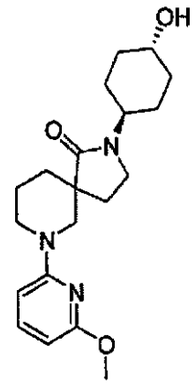
6-[2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 355.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

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

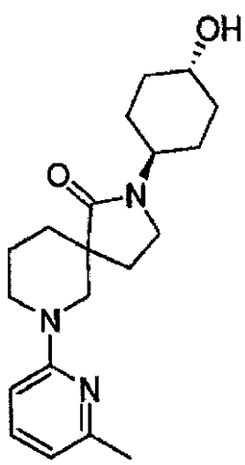


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5 y mediante el siguiente procedimiento de acople amina/arilo mediado por microondas:

Una mezcla de clorhidrato de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (35 mg, 0.00012 mol), 2-bromo-6-metoxipiridina (34 mg, 0.00018 mol), trietilamina (200 µL, 0.001 mol), y yoduro de cobre(I) (28 mg, 0.00014 mol) en N-metilpirrolidinona (1.0 mL, 0.010 mol) se irradió con microondas a 180 °C durante 20 min. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriara a t.a. la mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 8.3 mg del producto deseado. CL-EM: 360.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

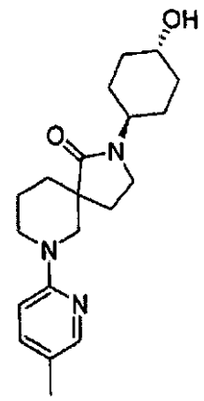
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 344.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

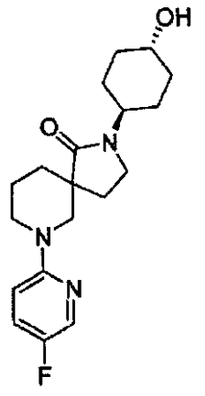
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 344.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

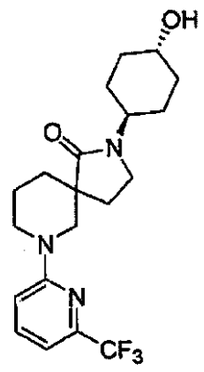
7-(5-Fluoropiridin-2-yl)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 348.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

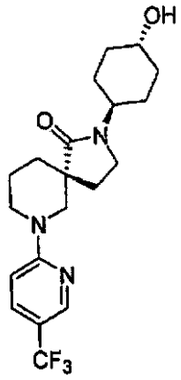
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 398.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

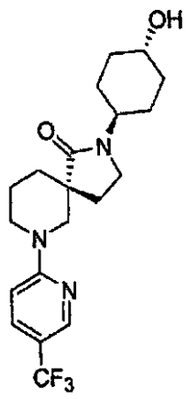
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante separación quiral del ejemplo 27. Condiciones de la CL quiral preparativa: Columna: ChiralPak IA, 20x250 mm, 5µm (Chiral Technologies; Detección: 220 nm; Tiempos de retención: t=11.25 min para el pico 1; t=19.21 min para el pico 2). El ejemplo 34 corresponde al pico 2. CL-EM: 398.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

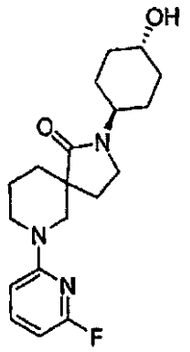
(5R)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó mediante separación quiral del ejemplo 34. Este compuesto corresponde al pico 1 de la columna quiral. CL-EM: 398.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

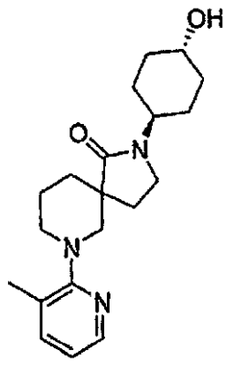
7-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 348.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

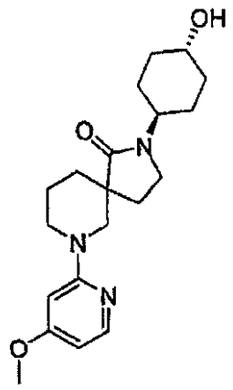
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 344.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

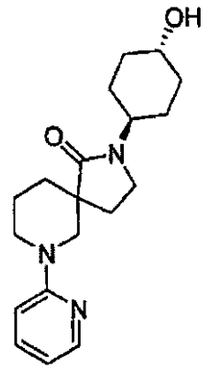
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 360.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39

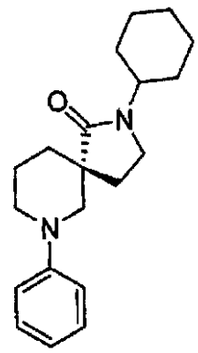
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-piridin-2-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 330.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

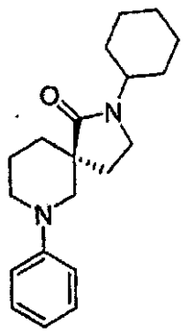
(5*R*)-2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17 seguidos de la separación de enantiómeros usando una columna quiral. (Condiciones de la CL quiral preparativa: Columna: ChiralCel OD-H, 20x250 mm, 5µm (Chiral Technologies, Inc.); Fase movil: 60% Etanol / 40% Hexanos, Velocidad de flujo: 8 mL/min; Deteccion: 220 nm; Tiempos de retencion: t=8.66 min para el pico 1; t=11.40 min para el pico 2) Este compuesto corresponde al pico 1. CL-EM: 313.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

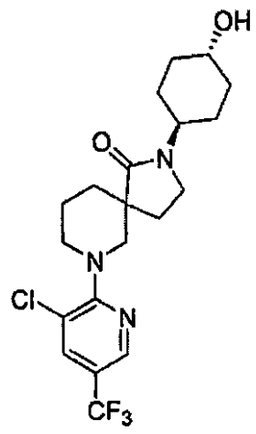
(5S)-2-Ciclohexil-7-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 40. Este compuesto corresponde al pico 2 de la columna quiral. CL-EM: 313.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

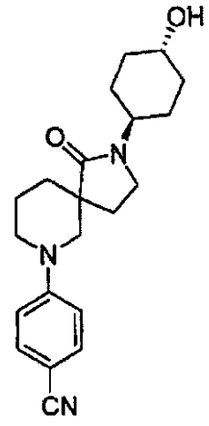
7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 432.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

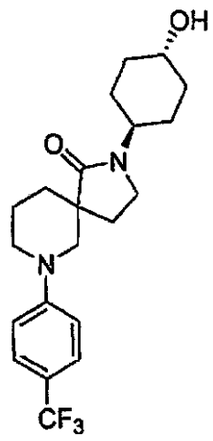
4-[2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 17, con la excepción de que se reemplazó NaO-(t-Bu) por K_2CO_3. CL-EM: 354.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

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

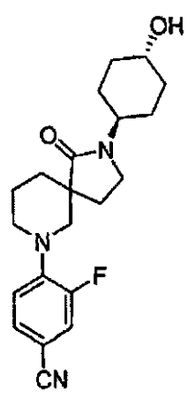


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, y mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento amina/arilo mediado por microondas:

Se calentó una mezcla de clorhidrato de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (25 mg, 0.000086 mol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (29 mg, 0.00013 mol), *tert*-butóxido de sodio (28 mg, 0.00029 mol), acetato de paladio (0.6 mg, 0.000002 mol), y 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0.8 mg, 0.000002 mol) en 1,4-dioxano (1.0 mL, 0.013 mol) a 100 °C con agitación durante 16 h. CL-EM indico la oxidación de la mayoría del producto deseado a la cetona por lo que la mezcla de reacción cruda se enfrió a -10 °C y se adicionó L-seléctride® 1.0 M en tetrahidrofurano (0.2 mL) y la mezcla se agitó durante 20 min. CL-EM indicó la conversión de la cetona al alcohol. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa dando 5.2 mg del producto deseado. CL-EM: 397.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45

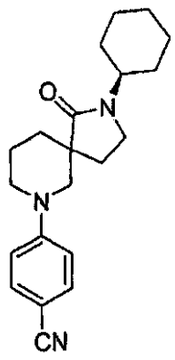
3-Fluoro-4-[2-*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43. CL-EM: 372.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46

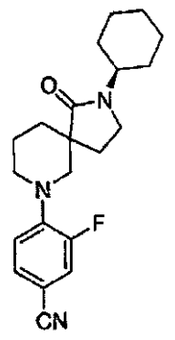
4-(2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43. CL-EM: 338.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

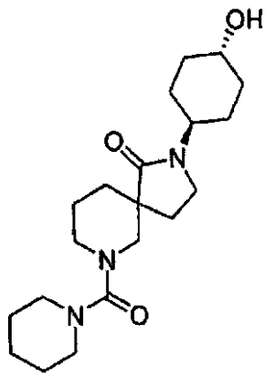
4-(2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-3-fluorobenzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43. CL-EM: 356.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48

2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, y mediante el siguiente procedimiento de acople de urea:

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

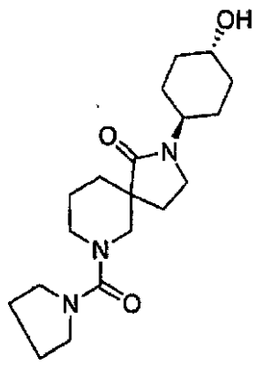
Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.30 g, 0.0010 mol), cloroformiato de *p*-nitrofenilo (0.25 g, 0.0012 mol), y *N,N*- diisopropiletilamina (540 µL, 0.0031 mol) en cloruro de metileno (4 mL, 0.06 mol) a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna flash dando 120mg del producto deseado.

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

A una solución de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] decano-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (30 mg, 0.00007 mol) en tetrahidrofurano (0.5 mL, 0.006 mol) se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (25.0 µL, 0.000144 mol) y piperidina (10 µL, 0.0001 mol). Después de agitar a t.a. durante 16 h, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 364.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

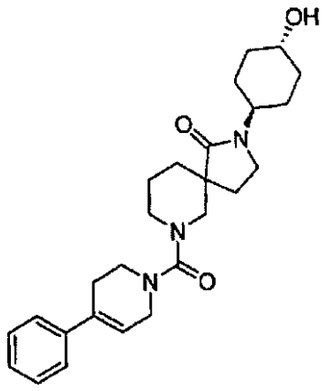
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 350.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50

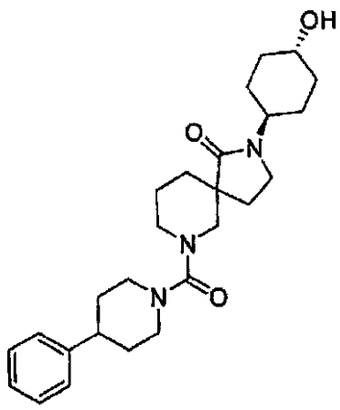
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 438.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51

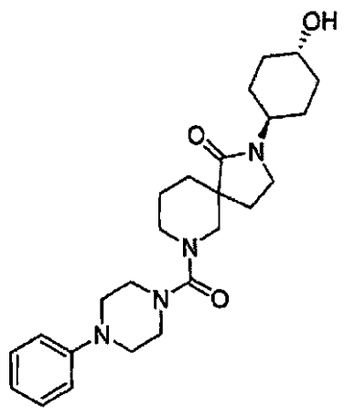
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52

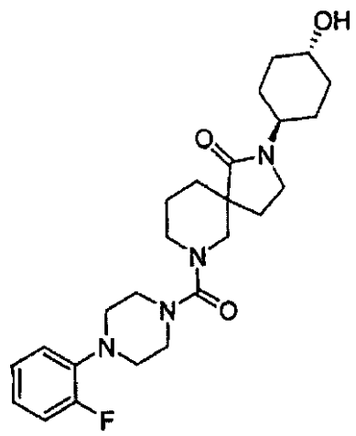
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53

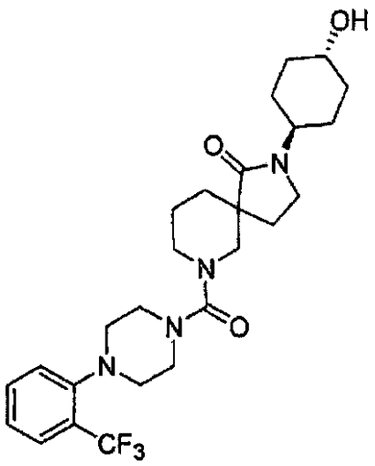
7-{[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 459.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

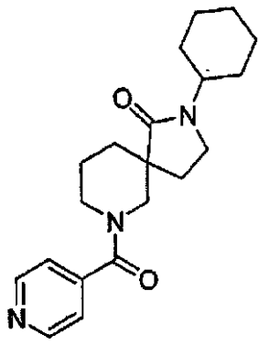
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-({4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}carbonil)-2,7- diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 509.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55

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

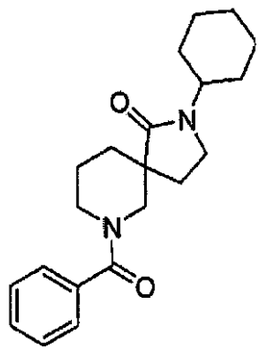


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, seguidos por el siguiente proceso de acilación:

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (15 mg, 0.000055 mol), clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (12 mg, 0.000066 mol), y trietilamina (27 μL, 0.00019 mol) en acetonitrilo (0.5 mL, 0.01 mol) a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 18 mg del producto deseado. CL-EM: 342.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56

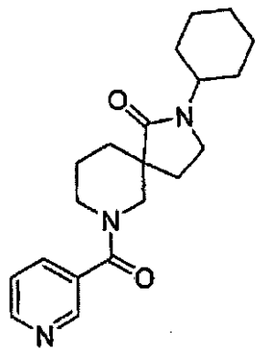
7-Benzoil-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 55. CL-EM: 341.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57

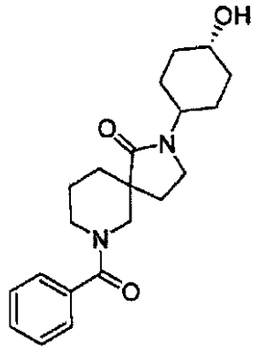
2-Ciclohexil-7-(piridin-3-ilcarbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 55. CL-EM: 342.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59

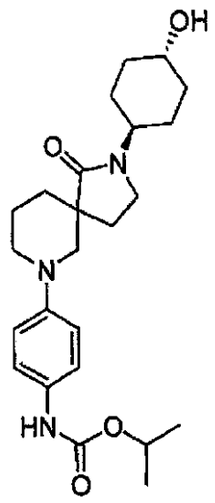
7-Benzoil-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 55. CL-EM: 357.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

Isopropil {4-[2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



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

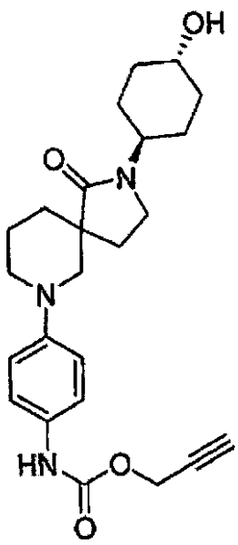
Se agitó una mezcla de 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(4-nitrofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (0.13 g, 0.00028 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43), Pd/C 10% (activado) en metanol (5 mL, 0.1 mol) bajo una atmosfera de H_2 (bala)) durante 1.5 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo. CL-EM: 344.3 $(M+H)^+$.

Paso 2. isopropil {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il]fenil}carbamato

Se agitó una mezcla de 7-(4-aminofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona(20 mg, 0.00006 mol), cloroformiato de isopropilo (11 mg, 0.000087 mol), y trietilamina (20 µL,0.0002 mol) en cloruro de metileno (300 µL, 0.005 mol) a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 17.4 mg del producto deseado. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62

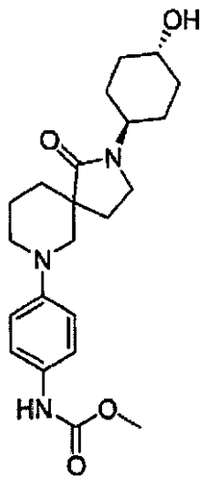
Prop-2-in-1-il {4-[2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 426.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63

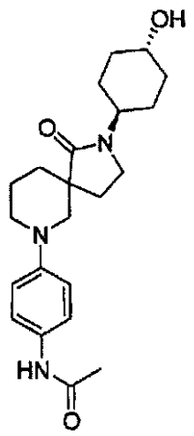
Metil {4-[2-(fran5-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 402.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64

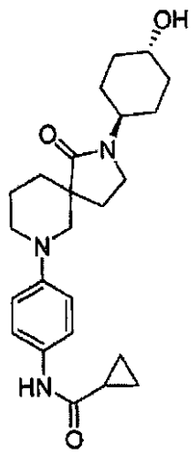
N-{4-[2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil} acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 386.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65

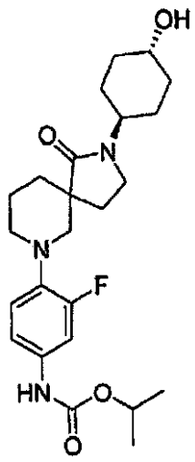
***N*-{4-[2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil} ciclopropanocarboxamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 412.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66

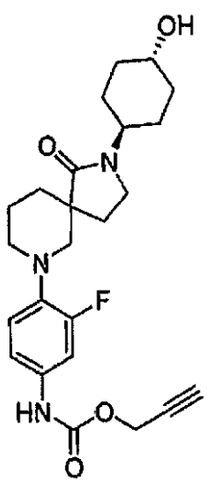
Isopropil {3-fluoro-4-[2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il] fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 448.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67

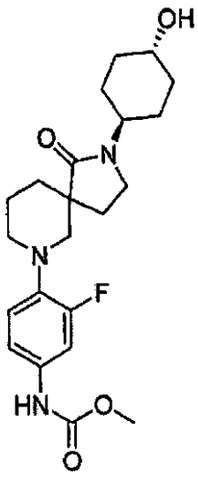
Prop-2-in-1-il {3-fluoro-4-[2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il] fenil} carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 444.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68

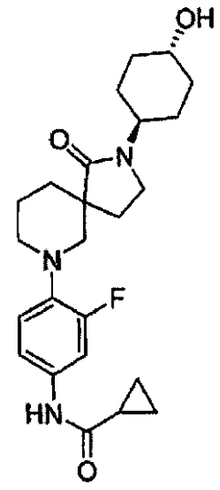
Metil {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5] dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 420.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69

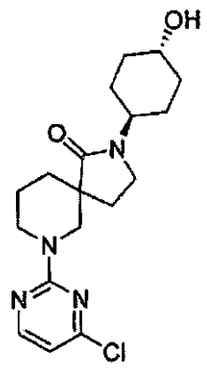
***N*-{3-Fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il]fenil}ciclopropanocarboxamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70

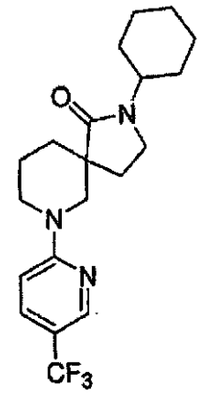
7-(4-Cloropirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 365.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71

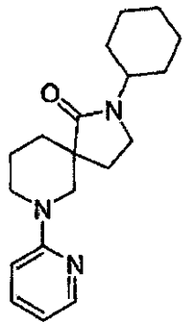
2-Ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 382.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

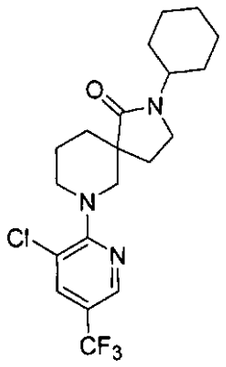
2-Ciclohexil-7-piridin-2-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 314.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73

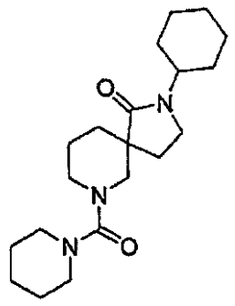
7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74

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

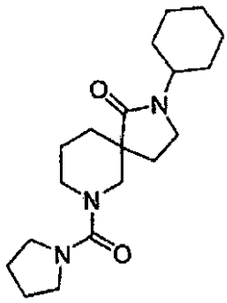


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-5, y mediante el siguiente procedimiento de acople de urea:

A una solución de clorhidrato de 2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0.00007 mol) en cloruro de metileno (0.5 mL, 0.008 mol), se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (14.0 µL, 0.0000806 mol) y la solución se agitó a t.a. durante 5 min. previos a la adición de *N,N*-carbonildiimidazol (24 mg, 0.00015 mol). Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. durante 3h, se adicionó piperidina (6.2 mg, 0.00007 mol) y se continuó la agitación durante 12h. Para completar la reacción, la mezcla se calentó a 170°C bajo irradiación con microondas durante 1h. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto deseado.CL-EM: 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75

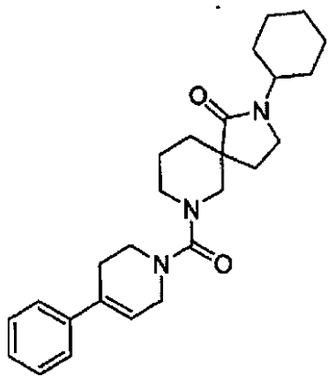
2-Ciclohexil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 334.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 76

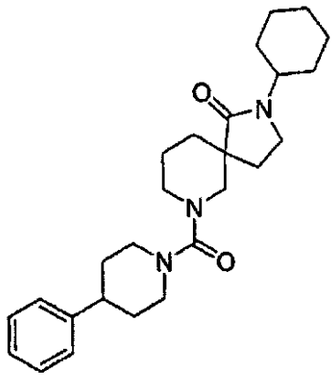
2-Ciclohexil-7-[(4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)carbonil]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 422.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77

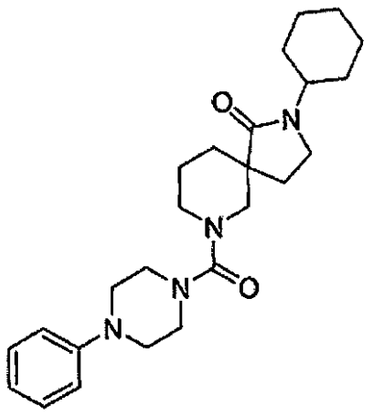
2-Ciclohexil-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 424.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78

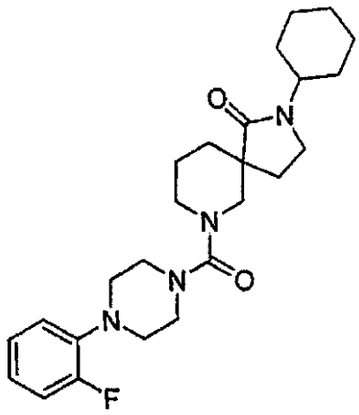
2-Ciclohexil-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 425.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79

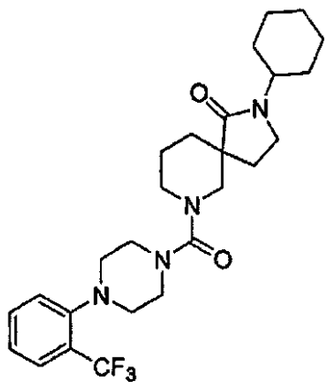
2-Ciclohexil-7-{[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 443.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 80

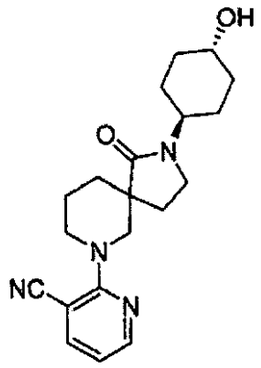
2-Ciclohexil-7-({4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 74. CL-EM: 493.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

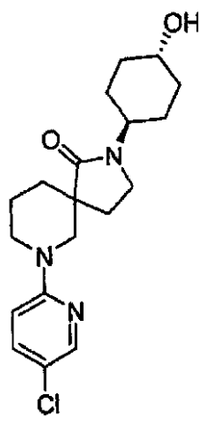
2-[2-(*trans*-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 355.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84

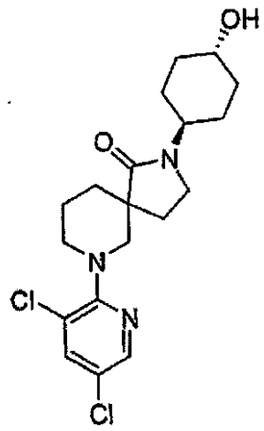
7-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 364.2/366.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85

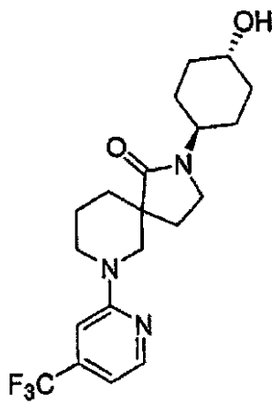
7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 398.2/400.2/402.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

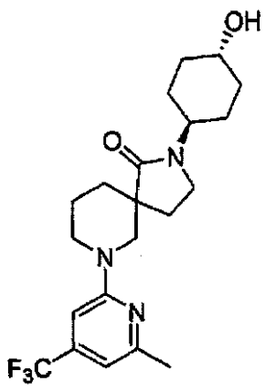
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

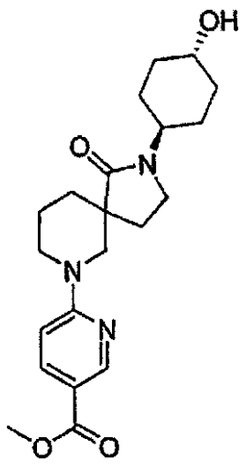
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 412.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 88

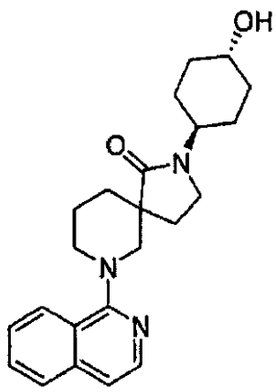
6-[2-*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinato de metilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 388.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 89

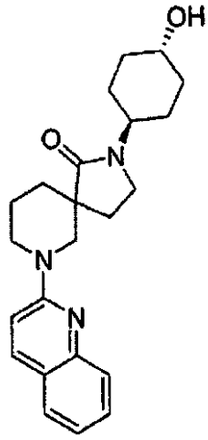
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-isoquinolin-1-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 380.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 90

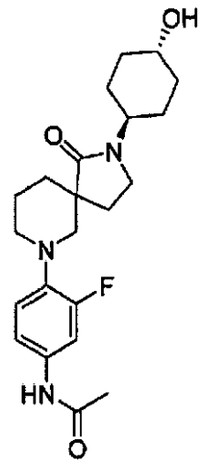
2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 27. CL-EM: 380.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 91

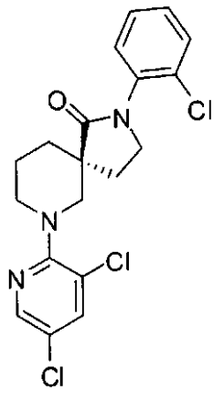
***N*-{3-Fluoro-4-[2-([*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 61. CL-EM: 404.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 92

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



Paso 1. 3-(2-cloroetil)piperidina-1 ,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo

Se adicionó lentamente litio diisopropilamida (1.8 M en THF, 3.9 mL) a una solución de piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (1.50 g, 0.00583 mol) en tetrahidrofurano (20 mL, 0.2 mol) at -78°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora permitiendo que la temperatura subiera hasta aproximadamente -50°C. Se adicionó lentamente 1-Bromo-2-cloro-etano (0.75 mL, 0.0082 mol) a la mezcla y se permitió que la mezcla resultante alcanzara la t.a. (temperatura ambiente). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl y se extrajo con etil éter dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante CombiFlash eluyendo con hexano/AcOEt (máx. AE 20%).

Paso 2. (5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo y (5R)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo

Se adicionó litio hexametildisilazida (1.0 M en tetrahidrofurano, 2.5 mL) a una solución de o-cloroanilina (0.14 g, 0.0011 mol) en tetrahidrofurano (4.0 mL, 0.049 mol) at -78°C y se agitó durante 30 min. A está mezcla se adicionó una solución de 3-(2-cloroetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.320 g, 0.00100 mol) en THF (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó 18 h más. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de metanol (2mL) y el solvente se removió al vacío para dar el producto racémico que se purificó mediante CombiFlash (columna de 12 g, eluyendo con hexano/AcOEt con máx. AcOEt 30%) para dar el racemato deseado (0.26 g, 72%). CL-EM: 309.1 (M+ H- t-B\x (56)).$^+$ Los enantiómeros puros se separaron mediante HPLC quiral (Columna Chiracel OD-H, 30x250mm, tamaño de particula de 5 micrometros de Chiral Tecnologies, Inc. Numero de ítem 14475; Fae movil: Isocratica, 30% Etanol, 70% hexanos; Velocidad de Flujo: 26 mL/min). El pico con tiempo de retención menor se encontró que era el enantiómero R y el pico con tiempo de retención mayor se encontró que era el enantiómero S (se encontró que el enantiómero S era mas activo)

Paso 3. clorhidrato de (5S)-2-(2-clorofenil)-2, 7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

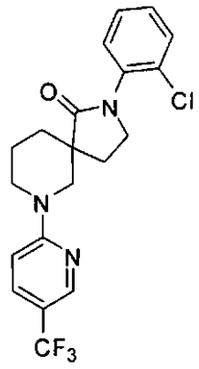
Se adicionó cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 2.0 mL) a una solución de (5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de *tert*-butilo (0.103 g, 0.000283 mol) en acetato de etilo (0.5 mL) y la mezcla se agitó durante 2h. Posteriormente el solvente se removió al vacío para dar el producto deseado.CL-EM: 265.2 (M+H).$^+$

Paso 4. (5S)-2-(2-clorofenil)-7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona

Una mezcla de clorhidrato de (5S)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (18.2 mg, 0.0000604 mol), 2,3,5-tricloropiridina (16 mg, 0.000091 mol) y trietilamina (0.025 mL, 0.00018 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0.4 mL, 0.005 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla a 180°C durante 20 min. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.CL-EM: 410.1/ 412.1/ 414.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 93

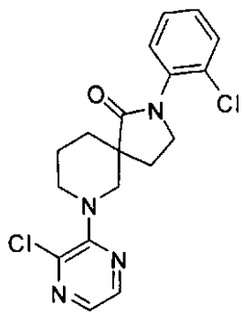
2-(2-Clorofenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Una mezcla de 2-(2-clorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (16.0 mg, 0.0000604 mol, este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 92, pasos 1-4), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (13 mg, 0.000072 mol) and N,N-diisopropiletilamina (0.032 mL, 0.00018 mol) en N-metilpirrolidinona (0.4 mL, 0.005 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla de reacción a 180°C durante 20 min. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 410.2/412.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 94

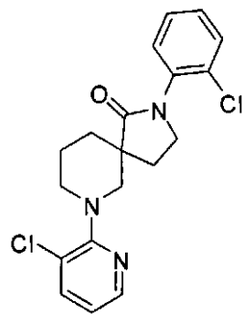
2-(2-Clorofenil)-7-(3-cloropirazin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 377.1/379.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 95

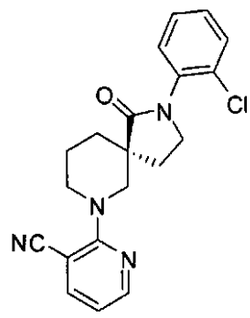
2-(2-Clorofenil)-7-(3-cloropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 376.1/378.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96

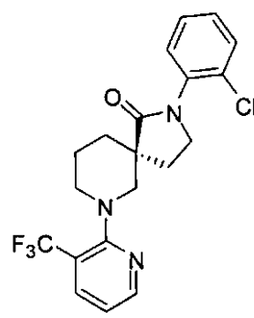
2-[(5S)-2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92. CL-EM: 367.2/369.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97

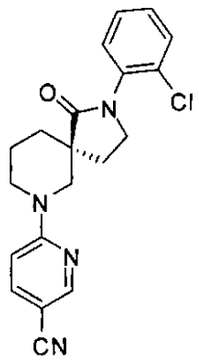
(5S)-2-(2-Chlorofenil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92. CL-EM: 410.1/412.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98

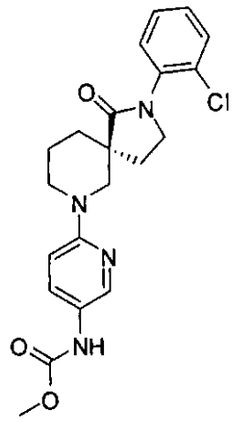
6-[(5S)-2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92. CL-EM: 367.2/369.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99

Metil {6-[(5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Paso 1. (5S)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

Una mezcla de clorhidrato de (5S)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (40.0 mg, 0.000133 mol, este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 92, pasos 1-3), 2-cloro-5-nitropiridina (23 mg, 0.00015 mol), y carbonato de potasio (55 mg, 0.00040 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 mL, 0.013 mol) se agitó a 120°C durante 1.5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se filtró el sólido y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado. CL-EM: 387.1 $(M+H)^+$.

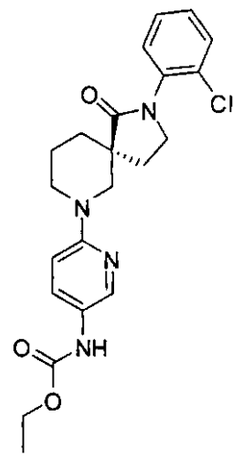
El residuo resultante se disolvió en metanol y a está solución se adicionó platino [5% en peso (base seca) sobre carbón activado, húmedo, tipo Degussa F101, RA/W (Aldrich # 330159), 15 mg] bajo una atmósfera de $H_2(g)$ a t.a. durante 2h. El catalizador se filtró de la mezcla y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto con rendimiento cuantitativo. CL-EM: 357.1 $(M+H)^+$.

Paso 2. Metil {6-[(5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3- il}carbamato

Se adicionó cloroformiato de metilo (4.4 μL, 0.000057 mol) a una solución de (5S)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(2-clorofenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (18.5 mg, 0.0000478 mol) y piridina (13 μL, 0.00016 mol) cloruro de metileno (1.0 mL, 0.016 mol) y la mezcla se agitó durante 0.5 h a t.a. Los volátiles se removieron al vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 415.1/417.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100

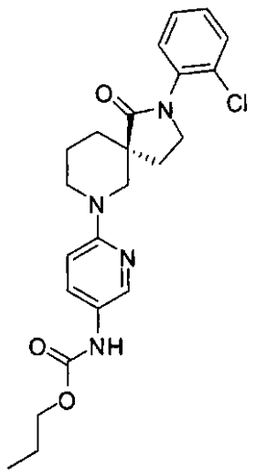
Etil {6-[(5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 99. CL-EM: 429.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101

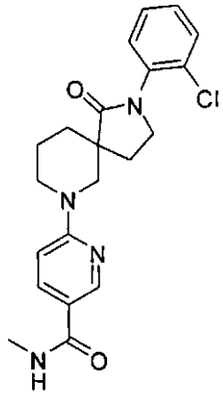
Propil {6-[(5S)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 99. CL-EM: 443.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102

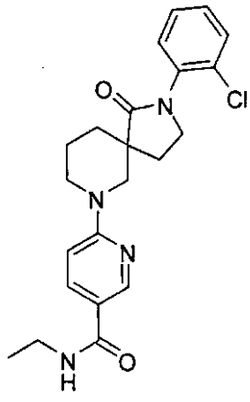
6-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N-metilnicotinamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 399.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103

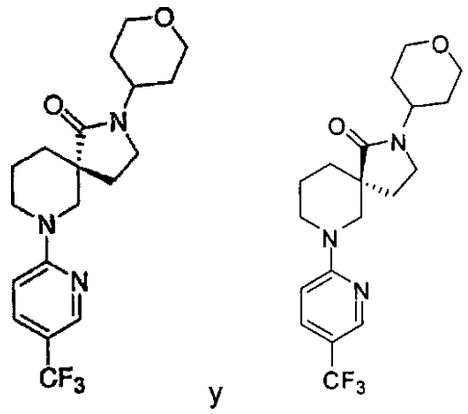
6-[2-(2-Clorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N-etilnicotinamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 413.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104

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

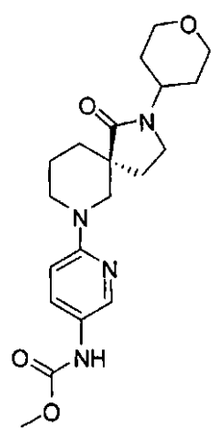


y

La 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona racémica (9.0 mg, 0.000023 mol, la mezcla racémica se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93) se purificó mediante columna quiral (ver ejemplo 92 para la condiciones de la columna) para dar los dos enantiómeros puros. El pico de menor tiempo de retención se encontró que era el enantiómero R y el pico con el mayor tiempo de retención se encontró que era el enantiómero S. Se encontró que el enantiómero S era el más activo. CL-EM: 384.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105

Metil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3- il}carbamato



Paso 1.(5S)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona

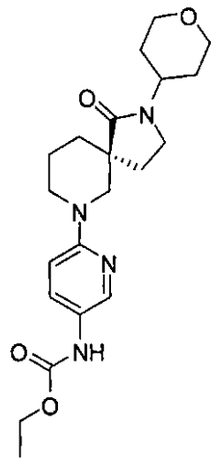
Una mezcla de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (90 mg, 0.0004 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92, pasos 1-3), 2-cloro-5-nitropiridina (69 mg, 0.00044 mol), y carbonato de potasio (160 mg, 0.0012 mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL, 0.02 mol) se agitó a 120°C durante 1.5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado. CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$. El residuo resultante se disolvió en metanol y a esta solución se adicionó Pd 10% sobre carbono y el recipiente de reacción se puso bajo atmósfera de $H_2(g)$ y se agitó a t.a. durante 1.5 h. El catalizador se filtró de la mezcla y el filtrado se concentró para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo y se uso en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM: 331.2 $(M+H)^+$.

Paso 2. Metil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato

Se adicionó cloroformiato de metilo (4.4 μL, 0.000057 mol) a una solución de (5S)-7-(5-aminopiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona (15.8 mg, 0.0000478 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (27 μL, 0.00016 mol) y cloruro de metileno (1.0 mL, 0.016 mol); y la mezcla se agitó durante 1h. Los volátiles se removieron al vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 389.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

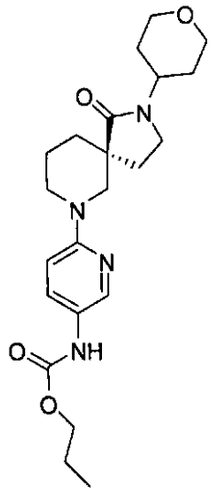
Etil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 403.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 107

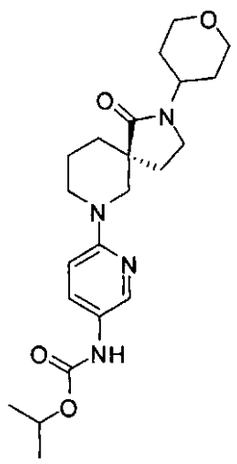
Propil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

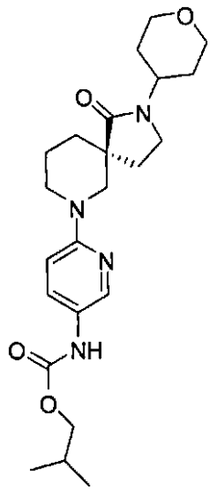
Isopropil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109

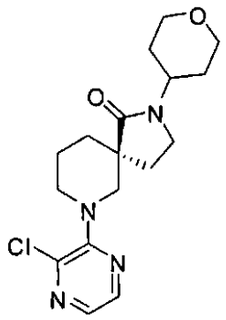
Isobutil {6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 110

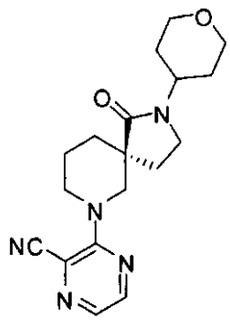
(5S)-7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 351.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111

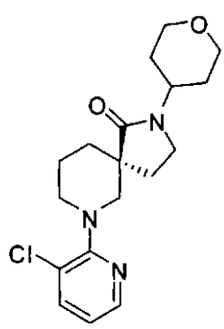
3-[(5S)-1-Oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] pirazina-2-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 342.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112

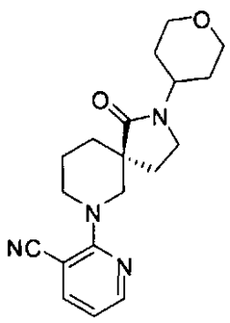
(5S)-7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 350.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113

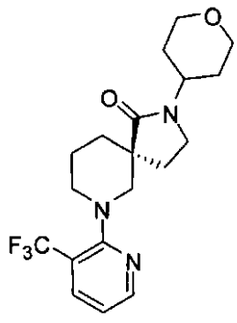
2-[(5S)-1-Oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 341.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114

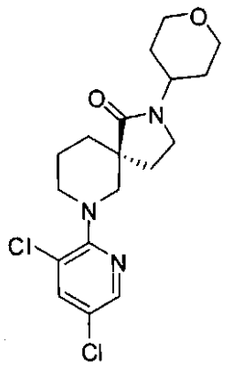
(5S)-2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 384.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 115

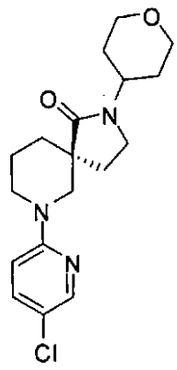
(5S)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 como se describió en el ejemplo 105. CL-EM: 384.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116

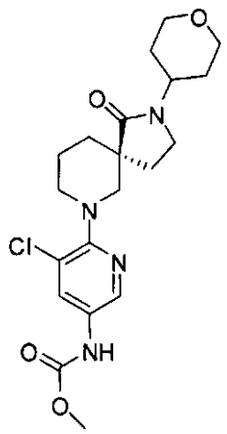
(5S)-7-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Una mezcla de clorhidrato de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona (29.4 mg, 0.000107 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92, pasos 1-3), 5-cloro-2-fluoropiridina (17 mg, 0.00013 mol) y carbonato de potasio (0.029 mL, 0.00032 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0.6 mL, 0.008 mol) se calentó a 120°C durante 5 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 350.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117

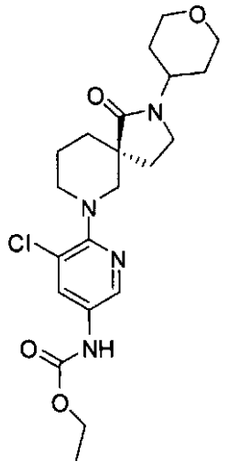
Metil {5-cloro-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 423.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118

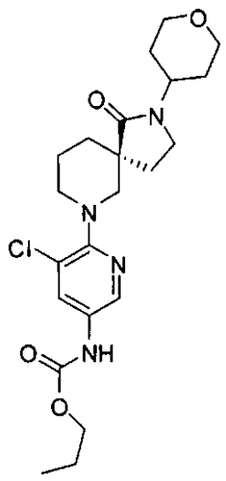
Etil {5-cloro-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 437.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119

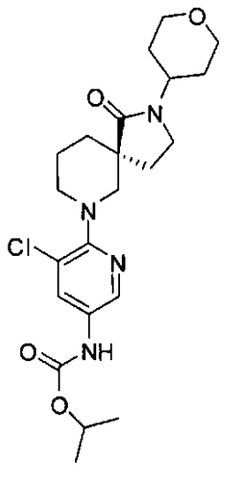
Propil {5-cloro-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il] piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 451.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

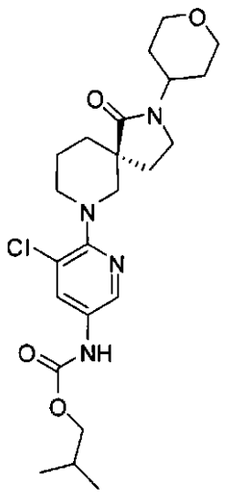
Isopropil {5-cloro-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5] dec-7- il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 451.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

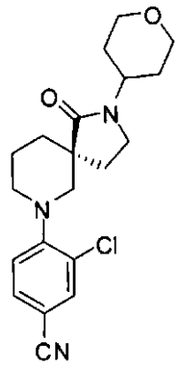
Isobutil {5-cloro-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 465.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122

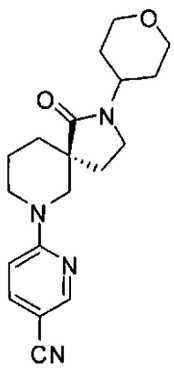
3-Cloro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 374.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123

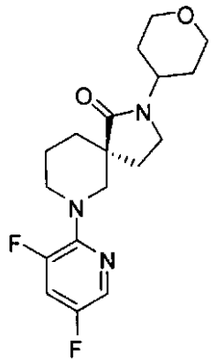
6-[(5S)-1-Oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 341.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124

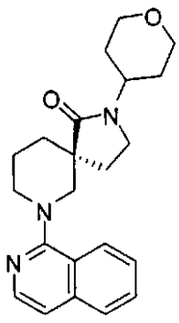
(5S)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 352.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 125

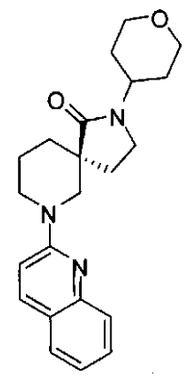
(5S)-7-Isoquinolin-1-il-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 366.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126

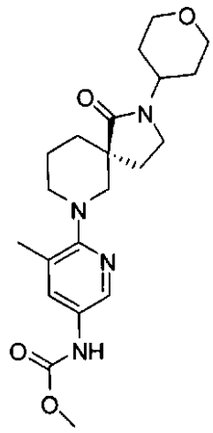
(5S)-7-quinolin-2-il-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 366.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127

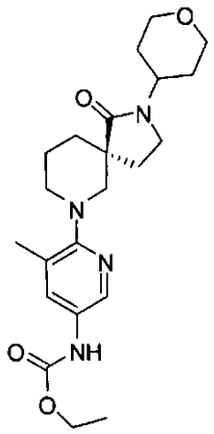
Metil {5-metil-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 403.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 128

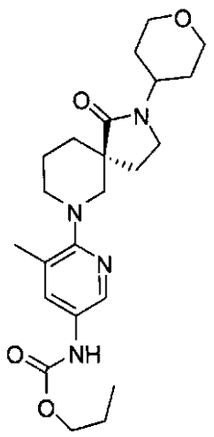
Etil {5-metil-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 129

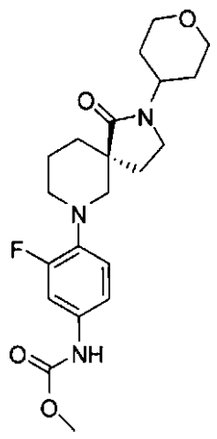
Propil {5-metil-6-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130

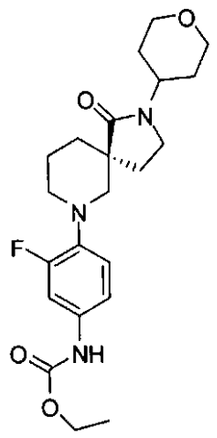
Metil {3-fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 406.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131

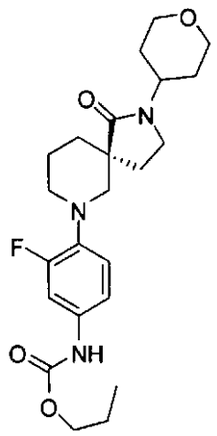
Etil {3-fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 420.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 132

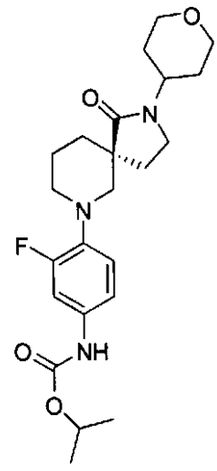
Propil {3-fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 434.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 133

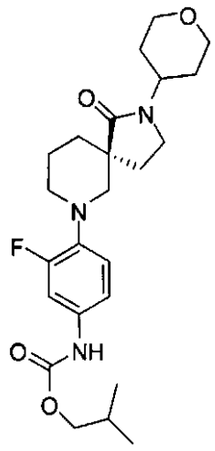
Isopropil {3-fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 434.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 134

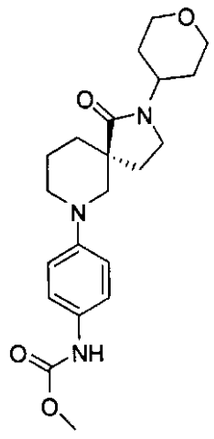
Isobutil {3-fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 448.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

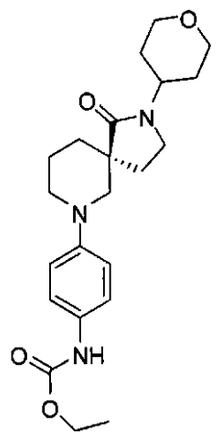
Metil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 388.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 136

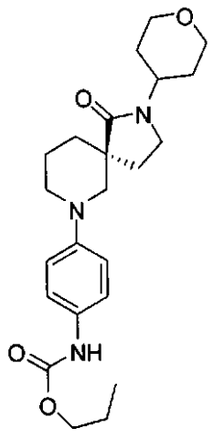
Etil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 402.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 137

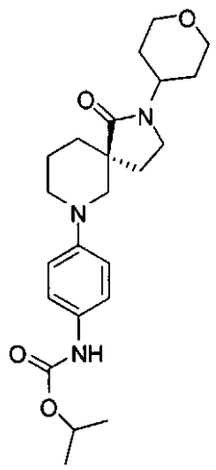
Propil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 416.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 138

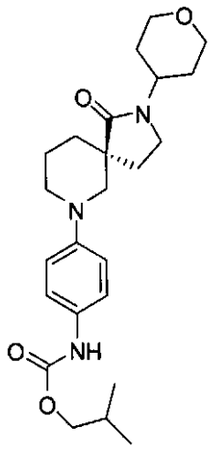
Isopropil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 139

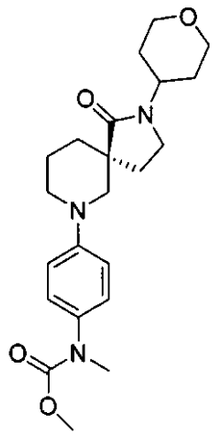
Isobutil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 140

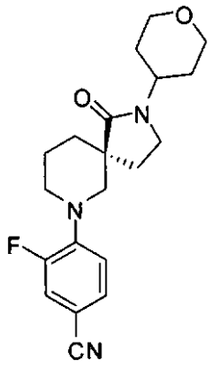
Metil metil{4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}carbamato



Se adicionó hidruro de sodio (1.6 mg, 0.000041 mol) a una solución de metil {4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil} carbamato (8.0 mg, 0.000021 mol) en tetrahidrofurano (1.0 mL, 0.012 mol) a t.a. Después de agitar durante 5 min., se adicionó yoduro de metilo (2.6 µL, 0.000041 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa.CL-EM: 402.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 141

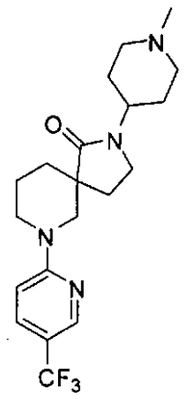
3-Fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 358.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 142

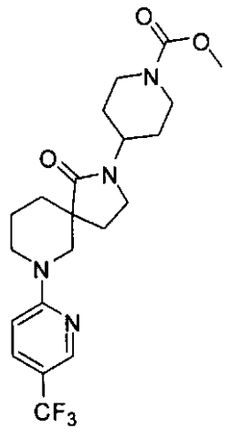
2-(1-Metilpiperidin-4-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 397.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

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



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

Una mezcla de 4-(1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (36.0 mg, 0.000107 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-4 seguidos por una hidrogenacion catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (23 mg, 0.00013 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.056 mL, 0.00032 mol) en *N*-metilpirrolidinona (0.8 mL, 0.008 mol) se irradió con microondas para calentar la mezcla a 180°C durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado protegido con el grupo Boc. CL-EM: 483.2 $(M+H)^+$. El

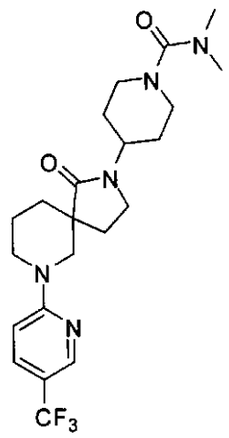
residuo se trató con HCl 4N en dioxano para dar el producto desprotegido. CL-EM: 383.2 $(M+H)^+$.

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

Se adicionó cloroformiato de metilo (4.4 μL, 0.000057 mol) a una solución de 2-piperidin-4-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (18.3 mg, 0.0000478 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (27 μL, 0.00016 mol) en cloruro de metileno (1.0 mL, 0.016 mol); y la mezcla se agitó durante 0.5 h. Los volátiles se removieron al vacío y el producto se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

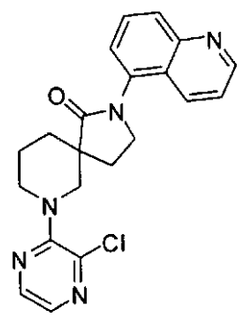
***N,N*-Dimetil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] dec-2- il} piperidina- 1-carboxamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 143 CL-EM: 454.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145

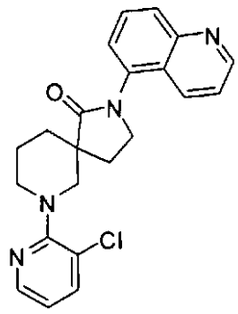
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 394.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

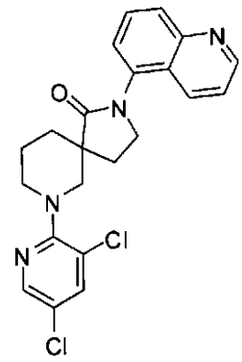
7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 393.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147

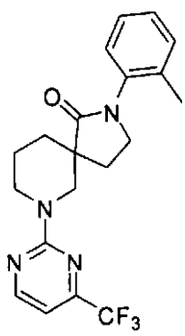
7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-quinolin-5-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 427.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 148

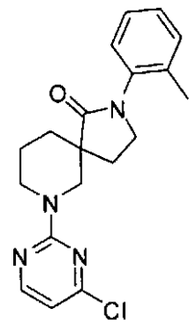
2-(2-Metilfenil)-7-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 391.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 149

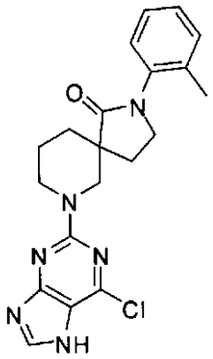
7-(4-Cloropirimidin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 357.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 150

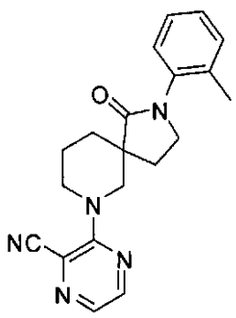
7-(6-Cloro-7H-purin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 397.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 151

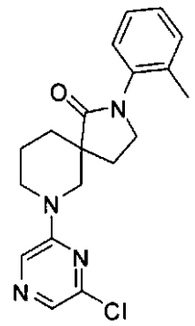
3-[2-(2-Metilfenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]pirazina-2-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 152

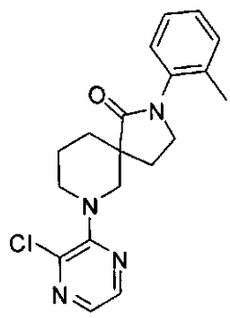
7-(6-Cloropirazin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 357.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 153

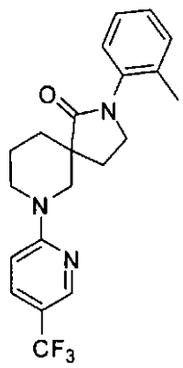
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(2-metilfenil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 357.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 154

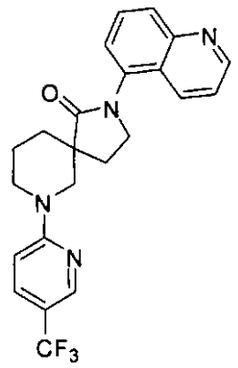
2-(2-Metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 390.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 155

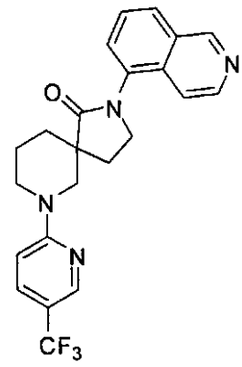
2-quinolin-5-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 427.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 156

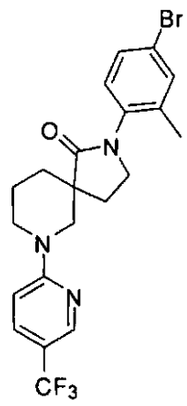
2-Isoquinolin-5-il-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 427.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 157

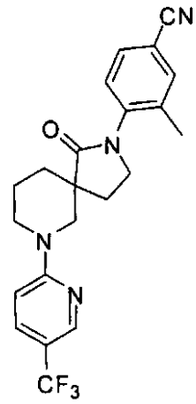
2-(4-Bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 468.1/470.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 158

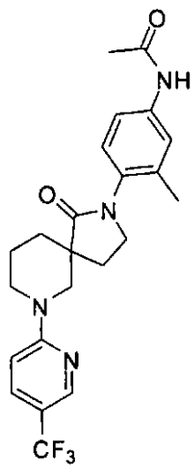
3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}benzonitrilo



Se agitó una mezcla de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (63.6 mg, 0.000136 mol), cianuro de zinc (32 mg, 0.00027 mol), carbonato de potasio (0.056 g, 0.00041 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0.000007 mol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 mL, 0.006 mol) a 100°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (a pH ~ 10) para dar el producto deseado. CL-EM : 415.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 159

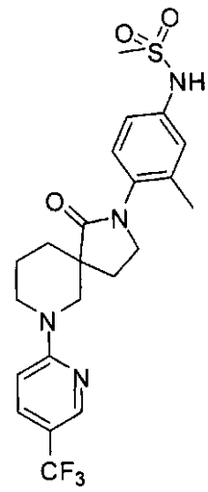
***N*-(3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2- il}fenil)acetamida**



A una solución de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (38.1 mg, 0.0000814 mol), en 1,4-dioxano (0.5 mL, 0.006 mol) se adicionaron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.3 mg, 0.000016 mol), yoduro de cobre(I) (1.6 mg, 0.0000081 mol), acetamida (9.6 mg, 0.00016 mol), y carbonato de potasio (23.6 mg, 0.000171 mol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa CL-EM: 447.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 160

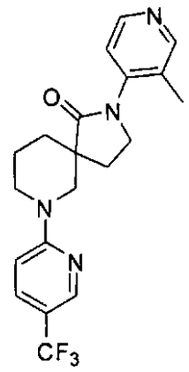
***N*-(3-Metil-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}fenil) metanosulfonamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 159. CL-EM: 483.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 161

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



Paso 1. 3-[2-(tritilamino)etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo

Se adicionó tritilamina (180 mg, 0.00068 mol) a una solución de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.170 g, 0.000568 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1, pasos 1-2) en 1,2-dicloroetano (4.0 mL, 0.051 mol) y seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.36 g, 0.0017 mol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua pre-enfriada, y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante CombiFlash eluyendo con hexano/AcOEt (máx. AcOEt 20%). CL-EM: 543.3 $(M+H)^+$; 243.2.

Paso 2. 2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Se adicionó ácido trifluoroacético (1.0 mL, 0.013 mol) a una solución de 3-[2-(tritilamino)etil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.10 g, 0.00018 mol) en cloruro de metileno (1.0 mL, 0.016 mol) y la mezcla se agitó durante 1h a t.a para remover los grupos Boc y tritil. Posteriormente se removió el solvente al vacío y se adicionó 1,4-dioxano (3.0 mL, 0.038 mol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.00074 mol) al residuo resultante y la mezcla resultante se agitó a 150 °C (microondas) durante 1 h. El solvente de la mezcla se removió al vacío y el producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM: 155.2 $(MH-H)^+$.

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

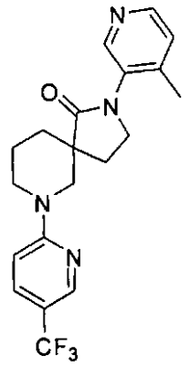
Una mezcla de 2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (50.0 mg, 0.000324 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (71 mg, 0.00039 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.17 mL, 0.00097 mol) en *N*-metilpirrolidinona (2 mL, 0.02 mol) se irradió con microondas a 180 °C durante 20 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 300.2 $(M+H)^+$.

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

A una solución de 7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (24.4 mg, 0.0000814 mol) en 1,4-dioxano (0.5 mL, 0.006 mol) se adicionaron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.3 mg, 0.000016 mol), yoduro de cobre (I) (1.6 mg, 0.0000081 mol), 4-bromo-3-metilpiridina (28 mg, 0.00016 mol) y carbonato de potasio (23.6 mg, 0.000171 mol); y la mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche . El producto se purificó mediante HPLC preparativa CL-EM: 391.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 162

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



Paso 1. 3-{2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 3-etilo

Se adicionó 4-metilpiridin-3-amina (36.0 mg, 0.000333 mol) a una solución de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.095 g, 0.00032 mol) en 1,2-dicloroetano (1.9 mL, 0.025 mol) y seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0.20 g, 0.00095 mol) y la mezcla se agitó durante 24h. La mezcla se vertió en agua pre-enfriada y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash usando CH_2Cl_2/AcOEt (máx. AcOEt 50%). CL-EM: 392.3 $(M+H)^+$.

Paso 2. triclorhidrato de 3-{2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil}piperidina-3-carboxilato de etilo

Se adicionó cloruro de hidrogeno en 1,4-dioxano (4.0 M, 2.0 mL) a una solución de 3-{2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil}piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (0.036 g, 0.000092 mol) en acetato de etilo (0.5 mL) y la mezcla se agitó

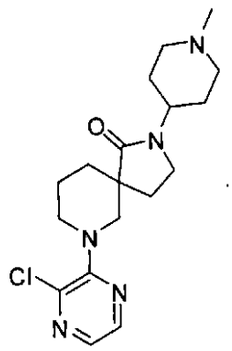
durante 2 h. Posteriormente se removió el solvente al vacío para dar el producto. CL-EM: 292.3 $(M+H)^+$.

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

Una mezcla de triclorhidrato de 3-{2-[(4-metilpiridin-3-il)amino]etil}piperidina-3-carboxilato de etilo (42.8 mg, 0.000107 mol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (23 mg, 0.00013 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.056 mL, 0.00032 mol) en *N*-metilpirrolidinona (0.8 mL, 0.008 mol) se irradió con microondas a 180°C durante 20 min. Posteriormente se adicionó hidruro de sodio (30.0 mg) a la solución anterior y la mezcla se agitó durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 391.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 163

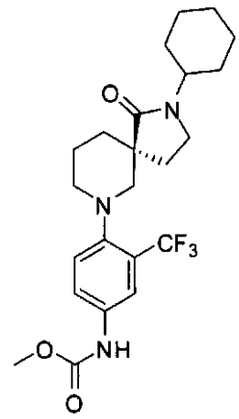
7-(3-Cloropirazin-2-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 364.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 164

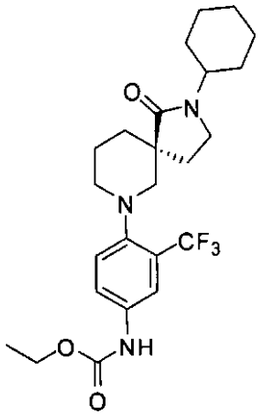
Metil [4-[(5S)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 454.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 165

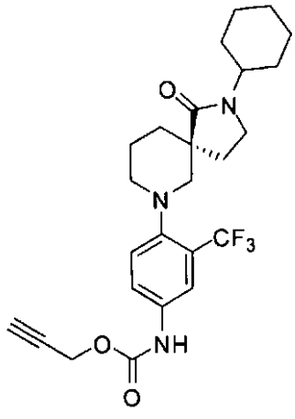
Etil [4-[(5S)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 468.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 166

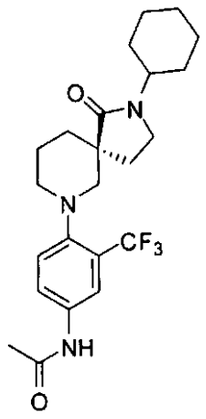
Prop-2-in-1-il [4-[(5S)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 478.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 167

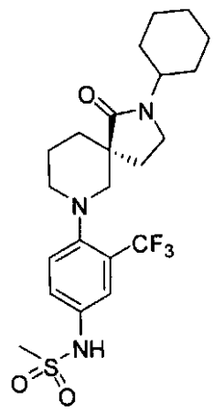
***N*-[4-[(5S)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil) fenil]acetamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 438.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 168

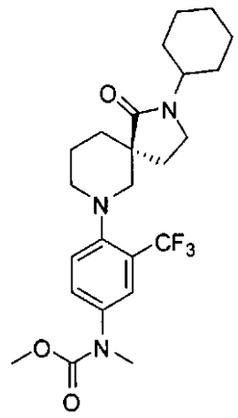
***N*-[4-[(5S)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil) fenil]metanosulfonamida**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 474.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 169

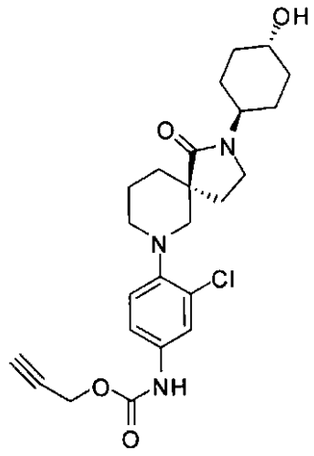
Metil metil[4-[(5S)-2-ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 140. CL-EM: 468.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 170

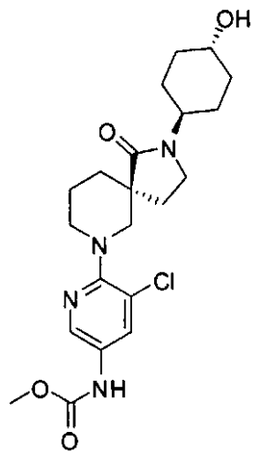
Prop-2-in-1-il {5-cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona la cual fue sintetizada usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 461.1 $(MH-H)^+$.

Ejemplo 171

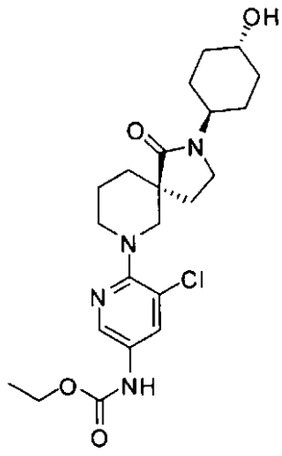
Metil {5-cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona la cual fue sintetizada usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 437.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 172

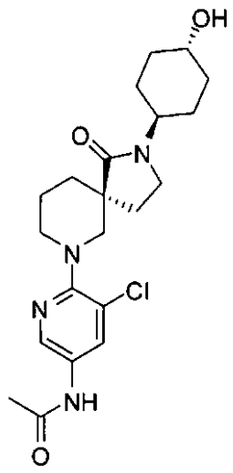
Etil {5-cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona la cual fue sintetizada usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 451.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173

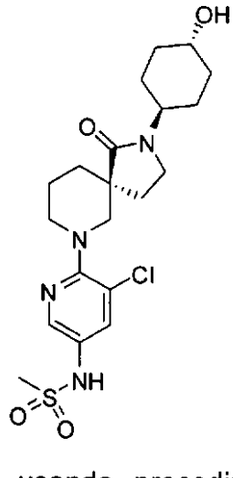
N-{5-Cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona la cual fue sintetizada usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 421.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 174

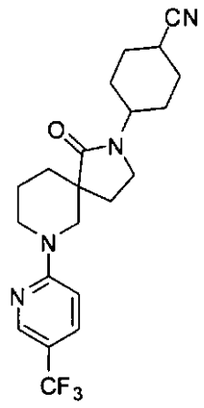
N-{5-Cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3- il]metanosulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona la cual fue sintetizada usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 457.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175

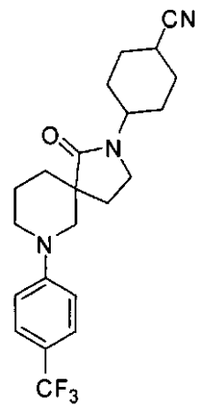
4-{1-Oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il} ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 407.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 176

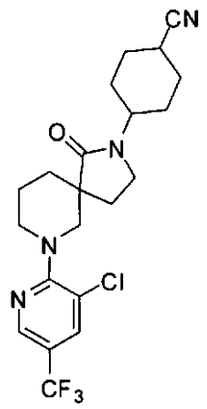
4-{1-Oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il} ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 406.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 177

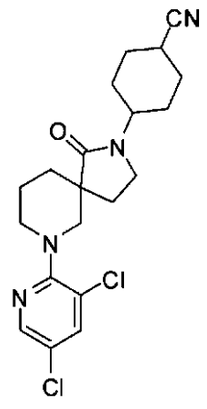
4-{7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 178

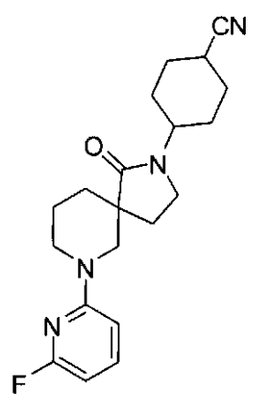
4-[7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il] ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 407.2/409.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 179

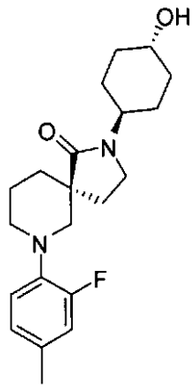
4-[7-(6-Fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il] ciclohexanocarbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 357.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 180

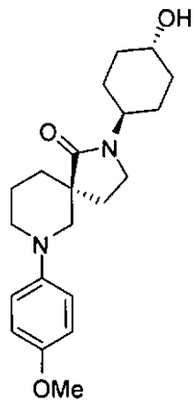
(5S)-7-(2-Fluoro-4-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Se agitó una mezcla de (5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona (20 mg, 0.00007 mol), el cual se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en la sintesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz), y 4-metil-2-fluoro-1-yodobenceno (21 mg, 0.00009 mol), *tert*-butóxido de sodio (9.98 mg, 0.000104 mol), 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (27.4 mg, 0.000104 mol), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0.8 mg, 0.000003 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1 mg, 0.000001 mol), en alcohol *tert*-butílico (1.0 mL, 0.010 mol) a t.a durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.CL-EM: 361.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 181

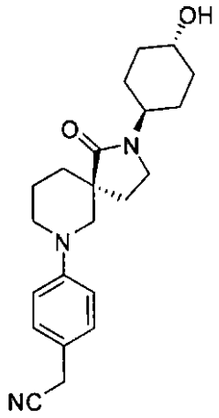
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(4-metoxifenil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 359.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 182

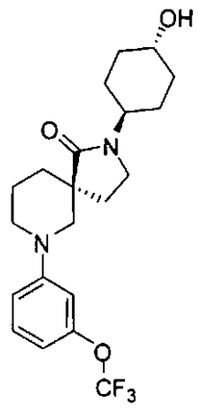
{4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] fenil}acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 368.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 183

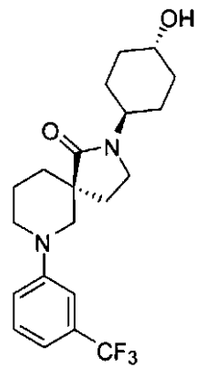
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 413.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 184

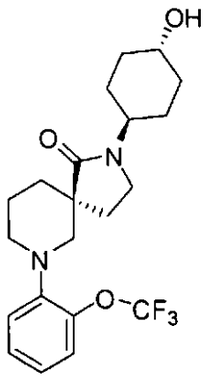
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 397.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185

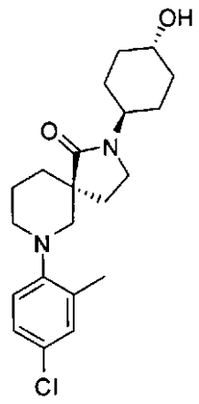
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometoxi)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 413.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 186

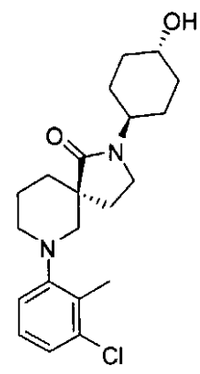
(5S)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 187

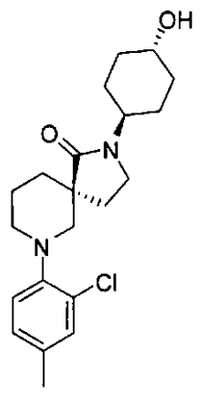
(5S)-7-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 188

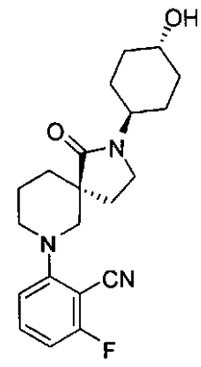
(5S)-7-(2-Cloro-4-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Una mezcla de (5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20 mg, 0.00007 mol), el cual se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en la sintesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenacion estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz), y 2-cloro-1-yodo-4-metilbenceno (22.7 mg, 0.0000831 mol), carbonato de potasio (20.1 mg, 0.000145 mol), yoduro de cobre (I) (0.6 mg, 0.000003 mol), and (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diol (16.1 mg, 0.000138 mol) en alcohol *tert*-butílico (1.0 mL, 0.010 mol) se calentó a 100 °C durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 189

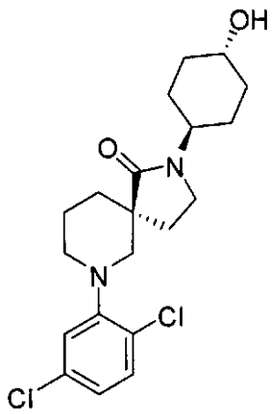
2-Fluoro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 372.1 (M+H).

Ejemplo 190

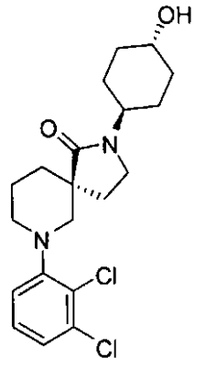
(5S)-7-(2,5-Diclorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 397.2/399.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 191

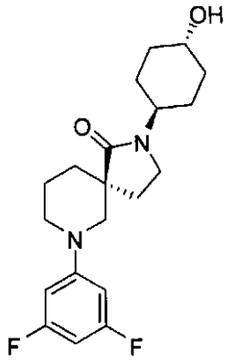
(5S)-7-(2,3-Diclorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 397.2/399.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 192

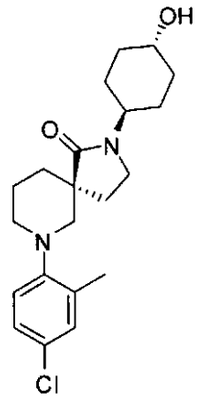
(5S)-7-(3,5-Difluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 365.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 193

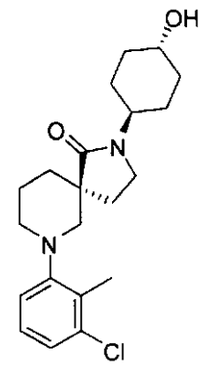
(5S)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 194

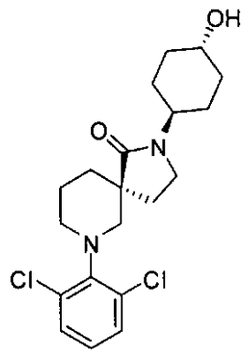
(5S)-7-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 195

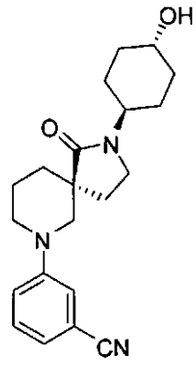
(5S)-7-(2,6-Diclorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 397.2/399.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 196

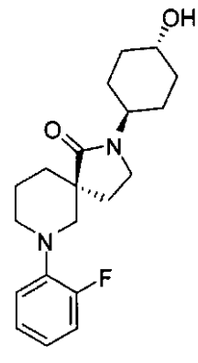
3-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 188. CL-EM: 354.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 197

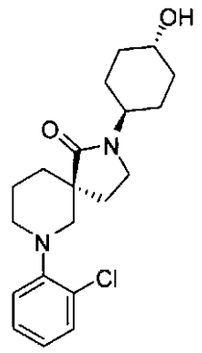
(5S)-7-(2-Fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 347.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 198

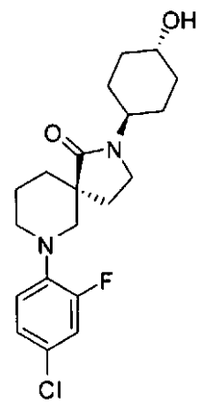
(5S)-7-(2-Clorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 363.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 199

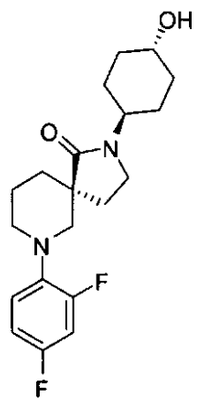
(5S)-7-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 381.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 200

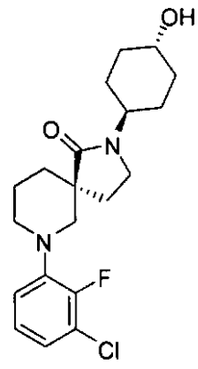
(5S)-7-(2,4-difluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180.CL-EM: 365.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 201

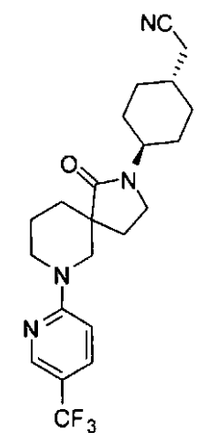
(5S)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180.CL-EM: 381.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 202

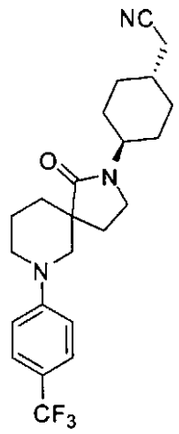
(*trans*-4-{1-oxo-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 421.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 203

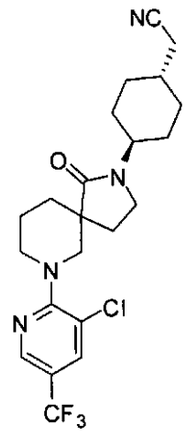
(*trans*-4-{1-oxo-7-[4-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il} ciclohexil)acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 420.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 204

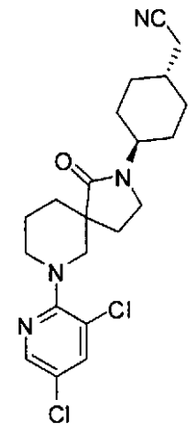
(*trans*-4-{7-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-2-il}ciclohexil)acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 455.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 205

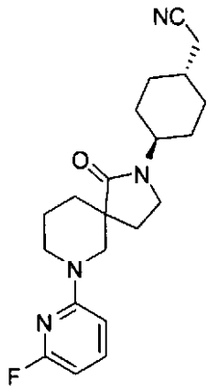
{*trans*-4-[7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il] ciclohexil}acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 421.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 206

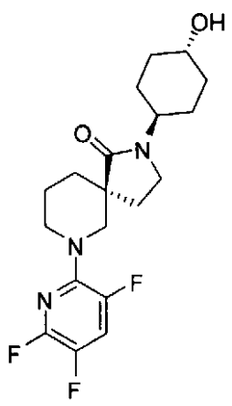
{*trans*-4-[7-(6-fluoropiridin-2-il)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il] ciclohexil}acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 371.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 207

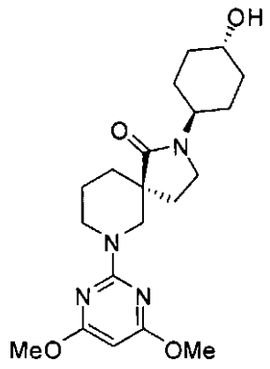
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(3,5,6-trifluoropiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 384.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 208

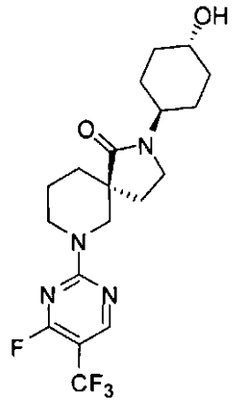
(5S)-7-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 391.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 209

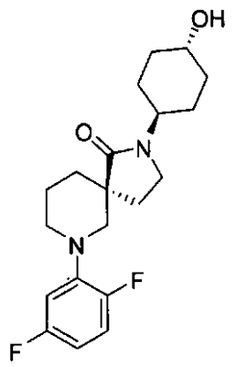
(5S)-7-[4-fluoro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 417.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 210

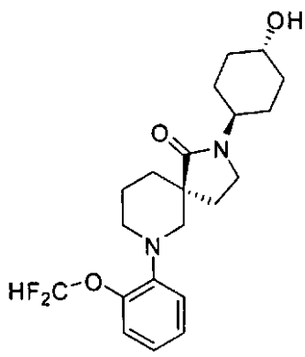
(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 176.CL-EM: 365.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 211

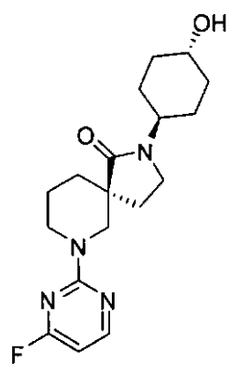
(5S)-7-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180.CL-EM: 395.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 212

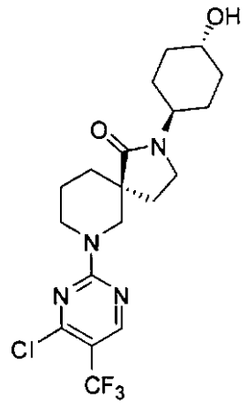
(5S)-7-(4-fluoropirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 349.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 213

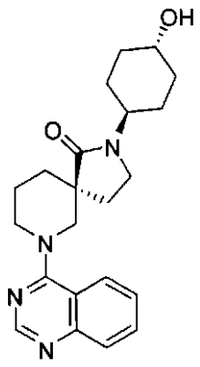
(5S)-7-[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 433.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 214

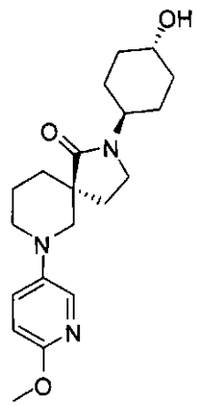
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-quinazolin-4-il-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 381.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 215

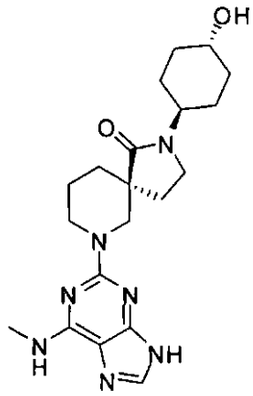
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180.CL-EM: 360.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 216

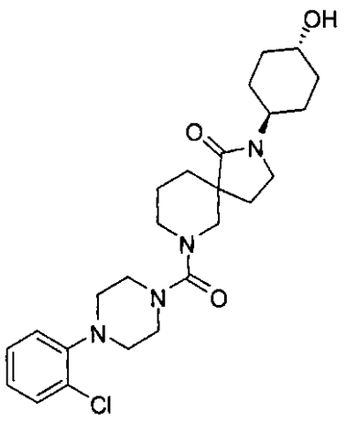
(5S)- 2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-[6-(metilamino)-9H-purin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 400.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 218-a

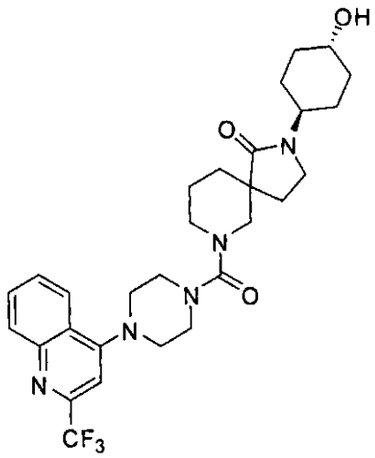
7-{[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 475.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 218-b

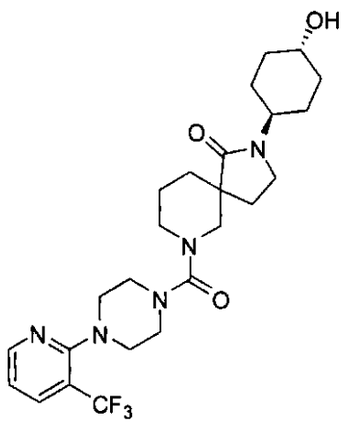
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-({4-[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 560.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 219

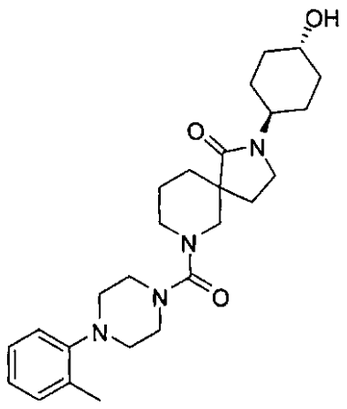
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-({4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 510.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 220

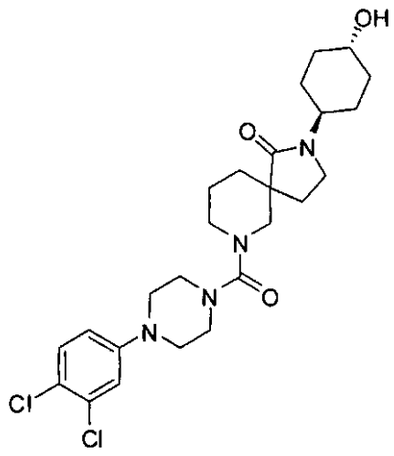
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-{[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 455.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 221

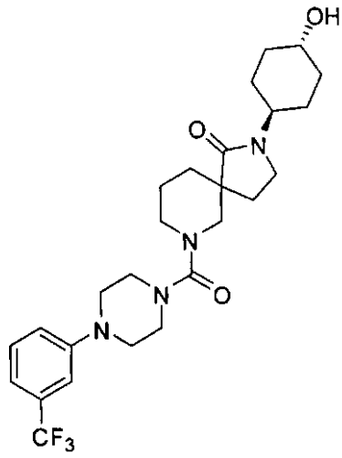
(7-{[4-(3,4-doclorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 509.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 222

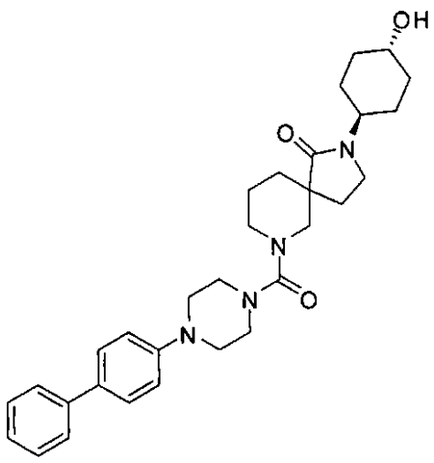
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-({4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il} carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 509.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 223

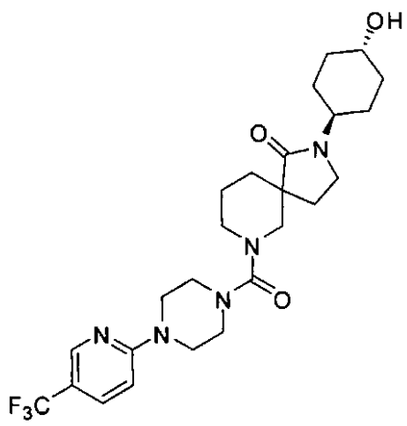
7-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 517.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 224

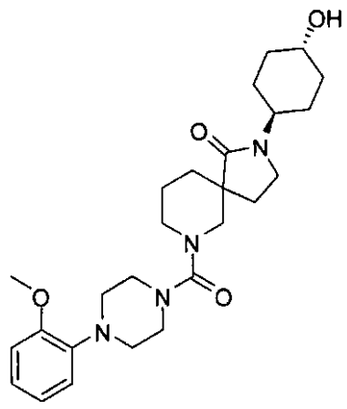
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-({4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 510.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 225

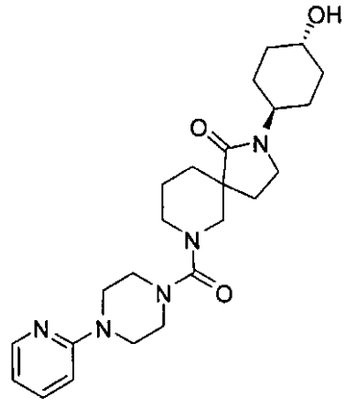
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-{[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 471.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 226

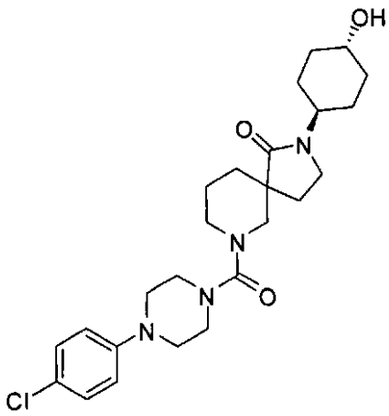
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 442.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 227

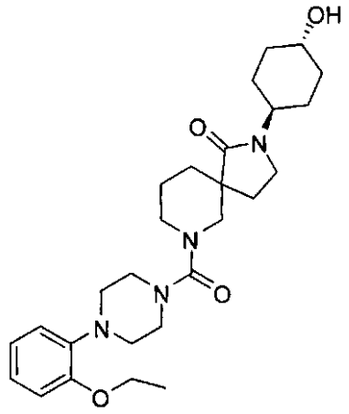
7-{[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 475.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 228

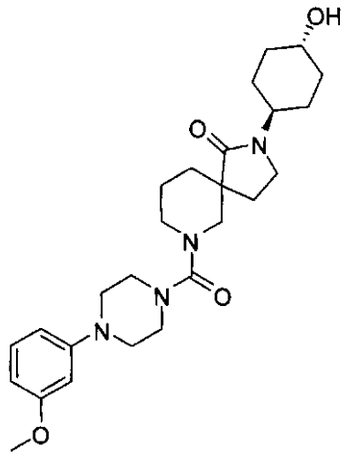
7-{[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 485.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 229

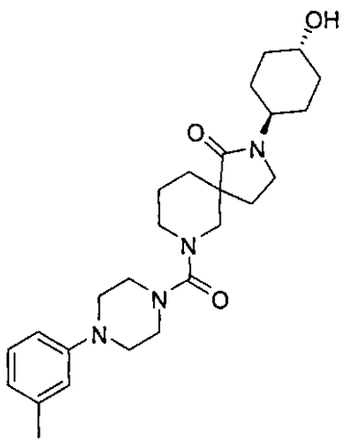
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-{[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 471.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 230

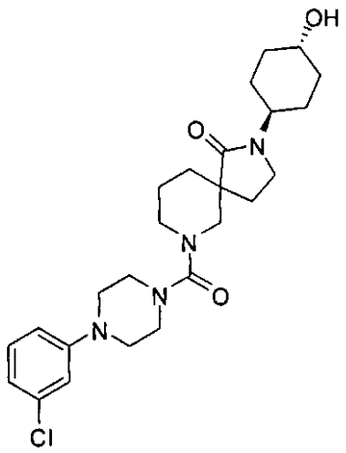
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-{[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 455.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 231

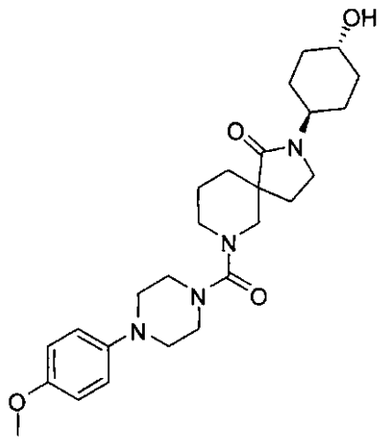
7-{[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 475.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 232

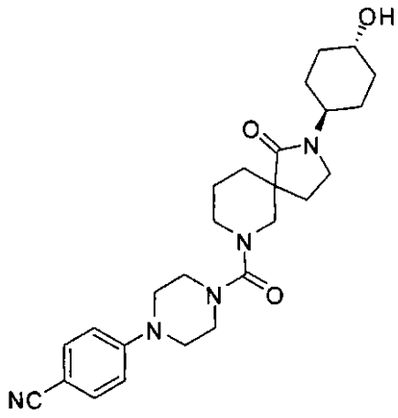
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-{[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 471.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 233

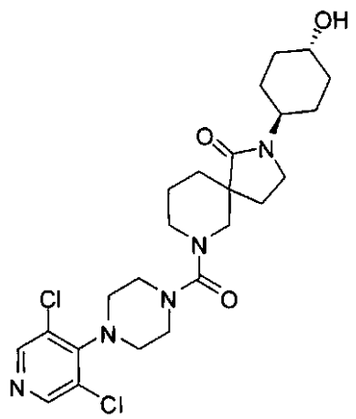
4-(4-{[2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] carbonil}piperazin-1-il)benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 466.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 234

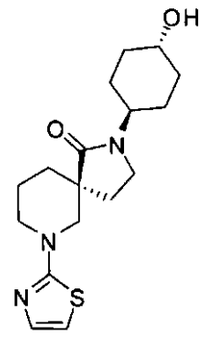
7-{[4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48.CL-EM: 510.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 235

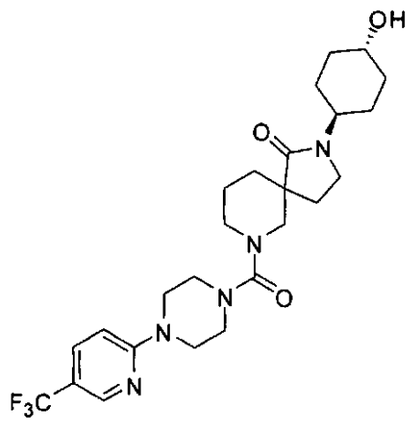
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(1,3-tiazol-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 336.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 236

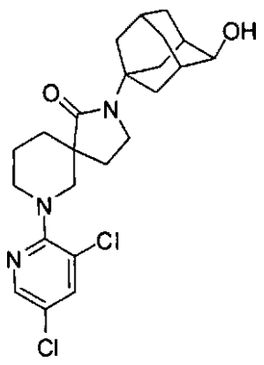
2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-({4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il} carbonil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



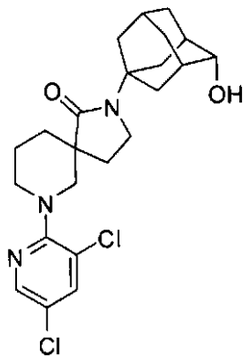
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 48. CL-EM: 509.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 237

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



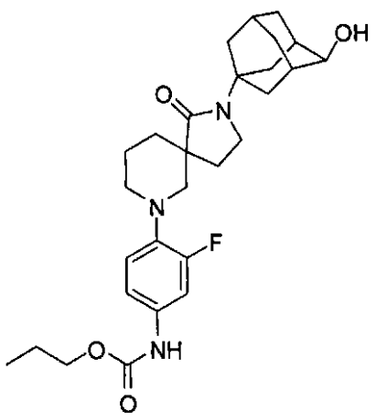
y



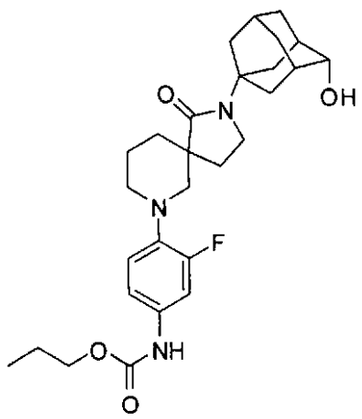
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 451.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 238

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



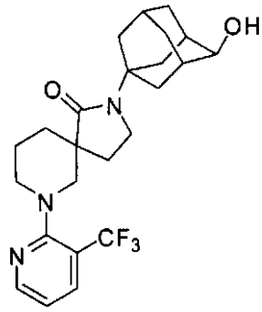
y



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 500.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 239

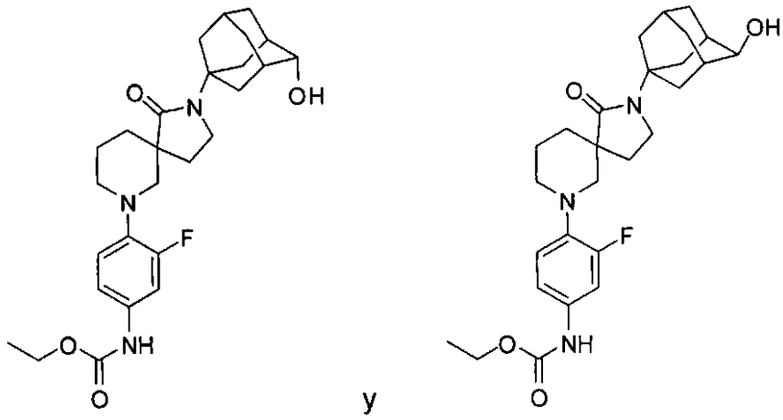
2-(4-hidroxi-1-adamantil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 450.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 240

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

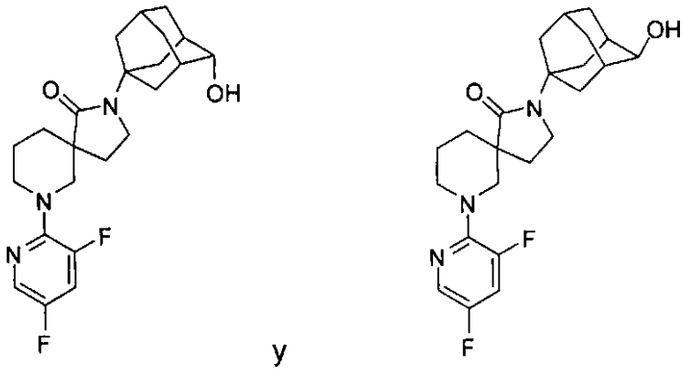


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 486.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 241

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

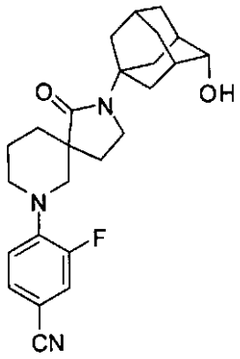


y

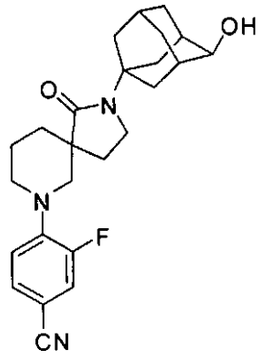
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 418.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 242

3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] benzonitrilo



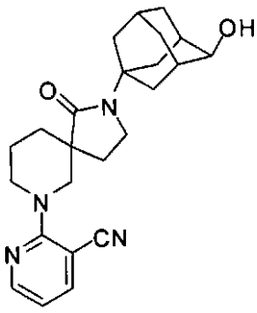
y



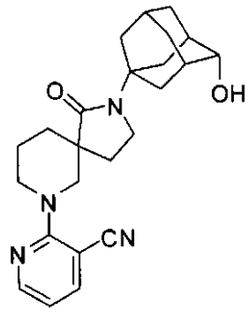
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 424.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 243

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



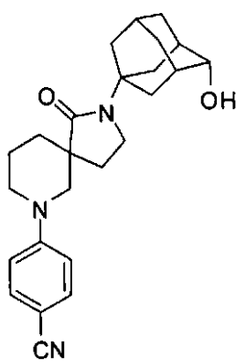
y



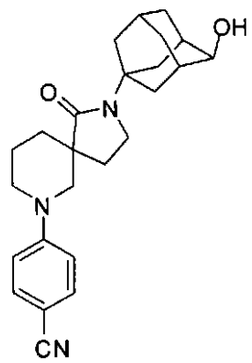
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 407.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 244

4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



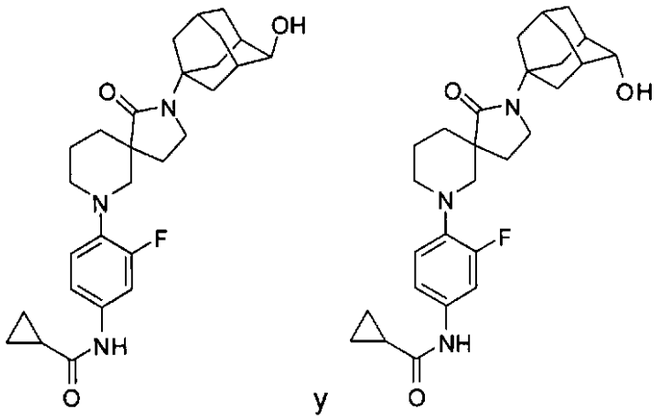
y



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 406.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 245

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

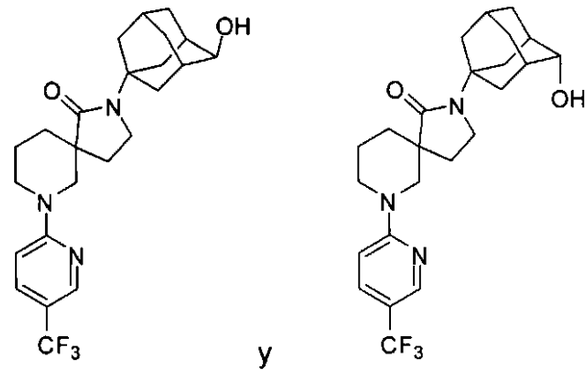


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 482.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 246

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

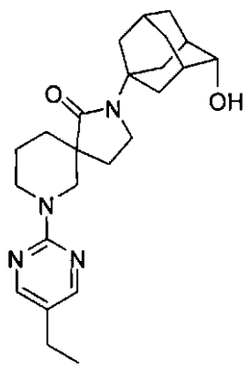


y

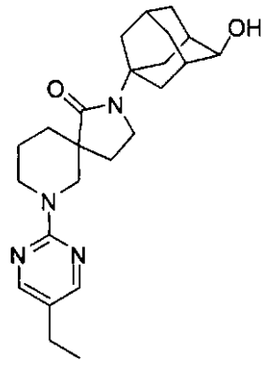
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 450.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 247

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



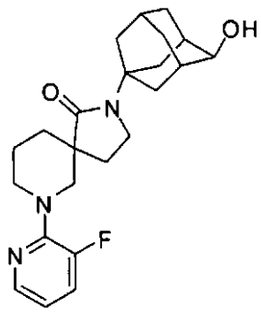
y



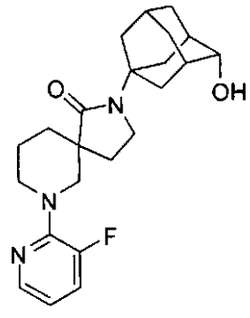
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 411.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 248

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



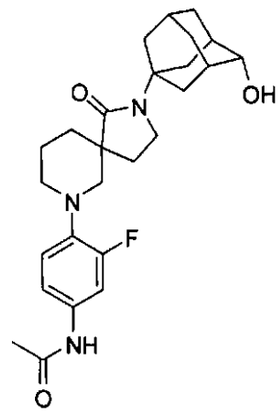
y



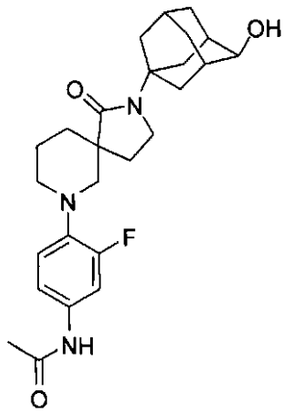
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93.CL-EM: 400.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 249

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



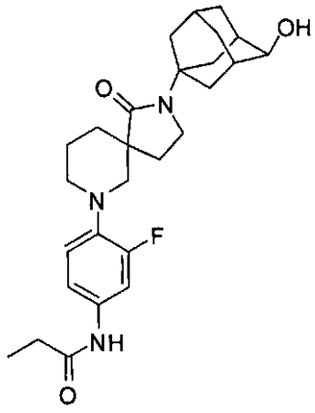
y



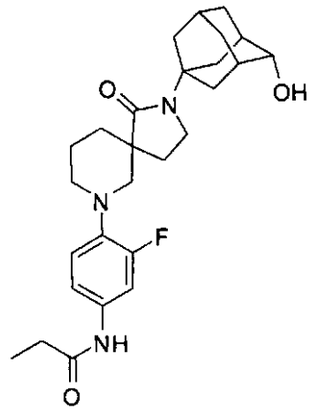
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 456.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 250

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



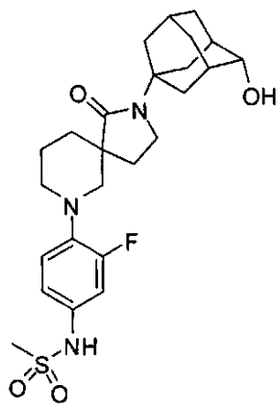
y



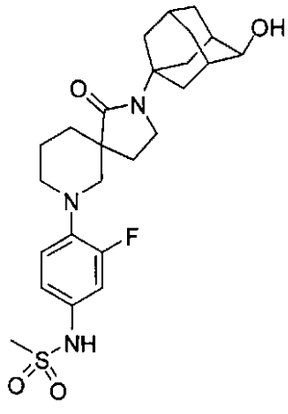
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 470.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 251

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



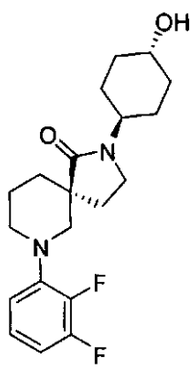
y



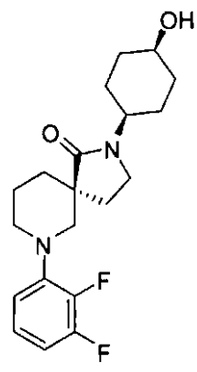
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de 2-(4-hidroxi-1-adamantil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 492.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 252

(5S)-7-(2,3-difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



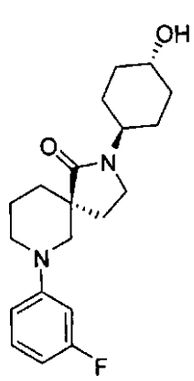
y



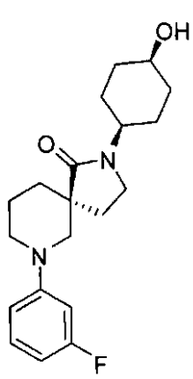
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 365.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 253

(5S)-7-(3-fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



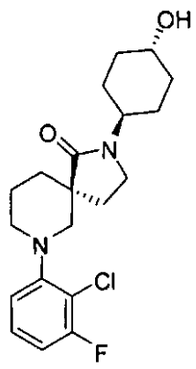
y



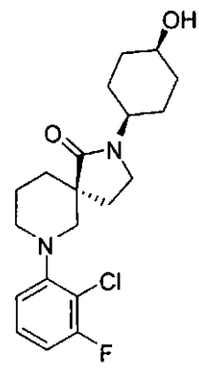
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 347.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 254

(5S)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



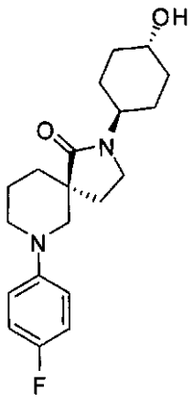
y



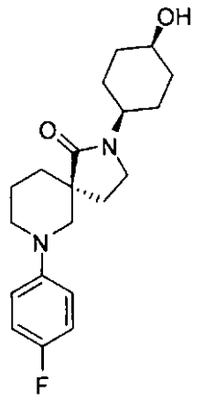
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 381.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 255

(5S)-7-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



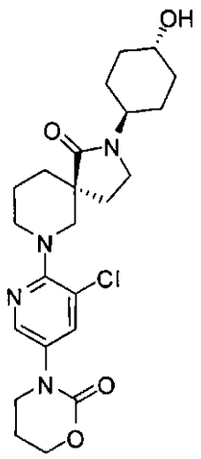
y



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.CL-EM: 347.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 256

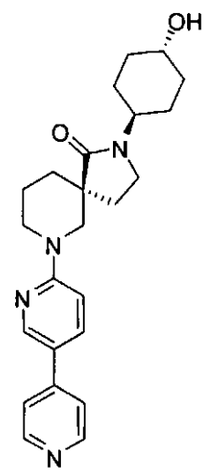
(5S)-7-[3-cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazina-3-il)piridin-2-il]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Se adicionó cloridocarbonato de 3-cloropropilo (15.1µL, 0.000125 moles) a una mezcla de (5S)-7-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (37.89 mg, 0.0001000 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105, paso 1 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona) y 4-dimetilaminopiridina (18.3 mg, 0.000150 moles) en DMF (1.00 mL). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se adicionó *tert*-butóxido de potasio 1.0000 M en tetrahidrofurano (0.375 mL) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol (0.8mL) y se ajustó a pH=2.0 con TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 463.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 257

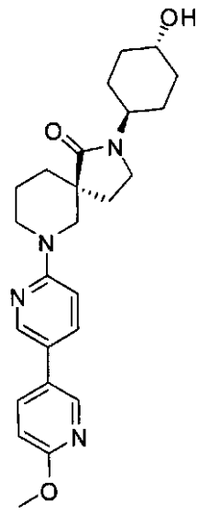
(5S)-7-(3,4'- Bipiridin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Se adicionó carbonato de sodio (10.6 mg, 0.000100 mol) en agua (0.10 mL) a una mezcla de (5S)-7-(5-bromopiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (20.4 mg, 0.0000500 moles, el cual se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, en NMP (0.25 mL), ácido 4-piridinilborónico (9.22 mg, 0.0000750 moles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.7 mg, 0.0000015 moles) en tolueno (200.0 µL, 0.001878 moles) y etanol (100.000 µL, 1.71267E-3 moles). La mezcla resultante se calentó a 120° durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con metanol y se ajustó el pH = 2 con TFA. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 407.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 258

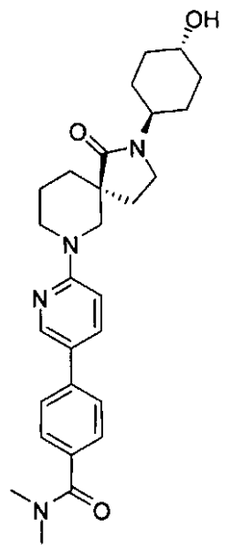
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-6-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 437.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 259

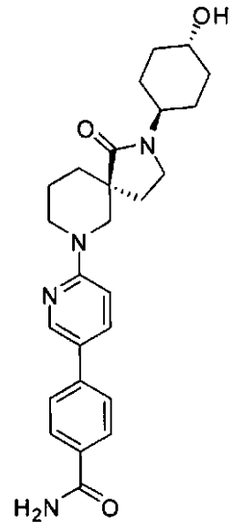
4-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 477.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 260

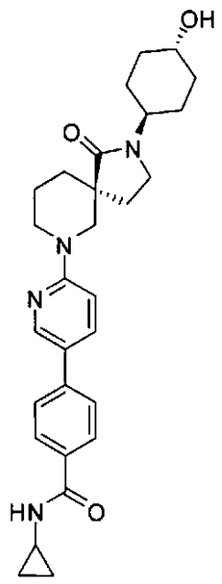
4-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 449.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 261

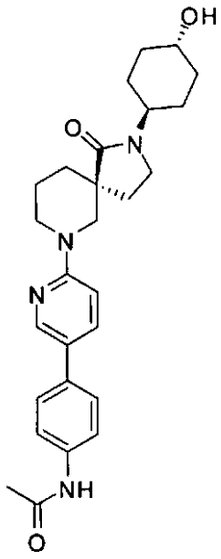
N-ciclopropil-4-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 489.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 262

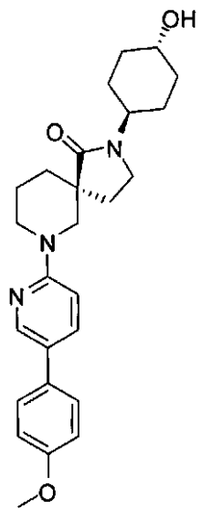
N-(4-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il}fenil)acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 463.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 263

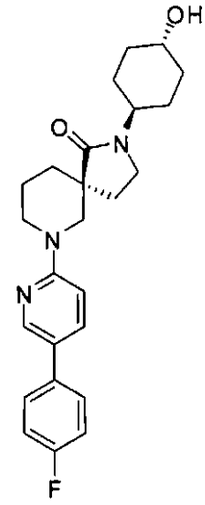
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 436.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 264

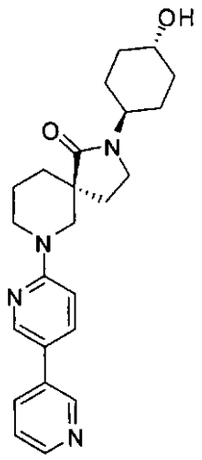
(5S)-7-[5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 424.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 265

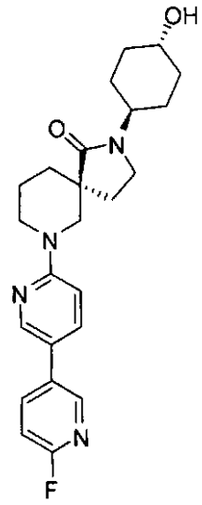
(5S)-7-(3,3'-bipiridin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 407.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 266

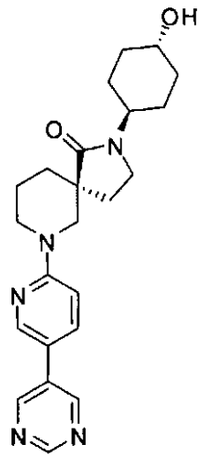
(5S)-7-(6'-fluoro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 425.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 267

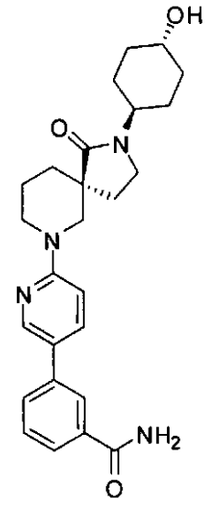
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257.CL-EM: 408.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 268

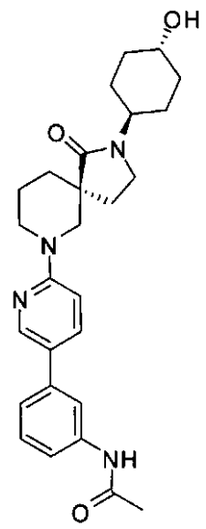
3-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 449.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 269

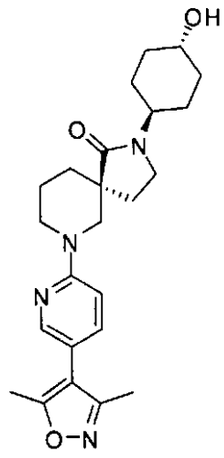
N-(3-{6-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}fenil)acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 463.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 270

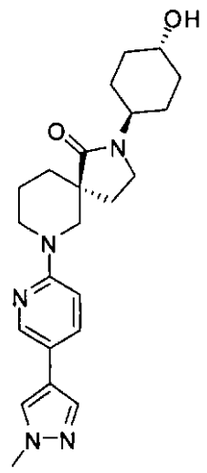
(5S)-7-[5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 425.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 271

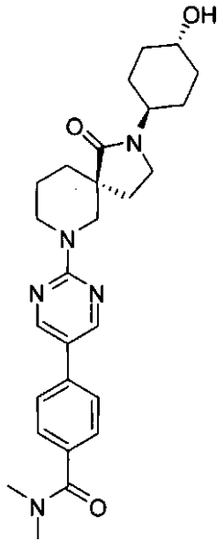
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 410.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 272

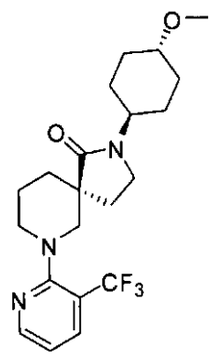
4-{2-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 478.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 273

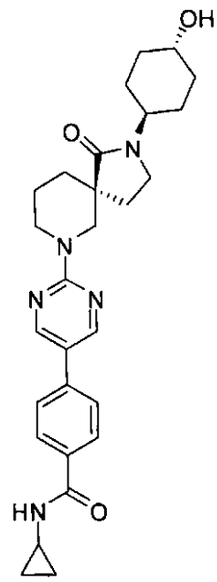
(5S)-2-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona el cual fue prerarado por tratamiento de (S)-bencil-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-carboxilato con NaH y MeI en DMF, seguido por una desproteccion de Cbz catalizada por Pd. CL-EM: 412.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 274

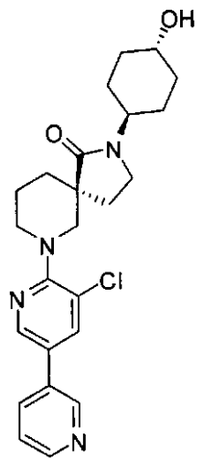
N-Ciclopropil-4-{2-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 490.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 275

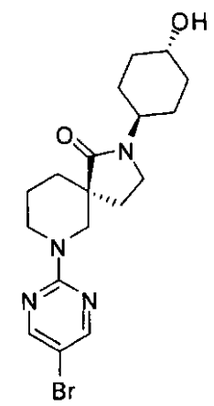
(5S)-7-(5-Cloro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 276

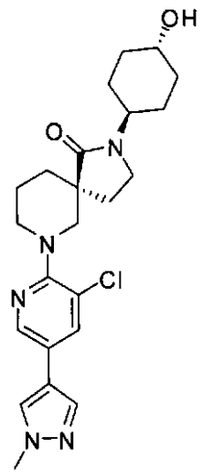
(5S)-7-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 409.1/411.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 277

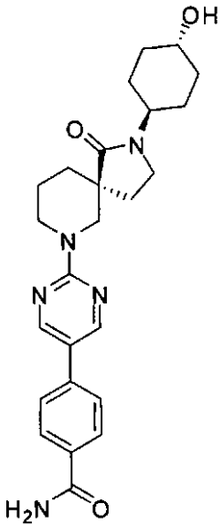
(5S)-7-[3-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7- diazaespiro [4.5] decan- 1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 444.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 278

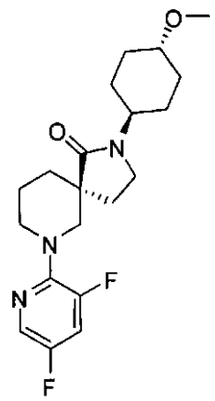
4-{2-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] pirimidin-5-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 450.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 279

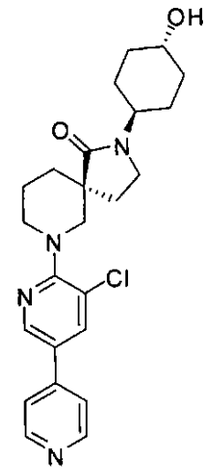
(5S)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 380.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 280

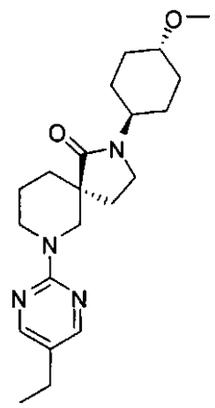
(5S)-7-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 281

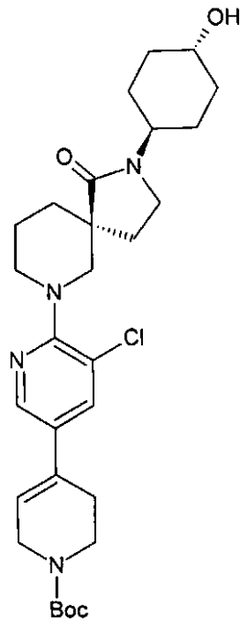
(5S)-7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 373.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 282

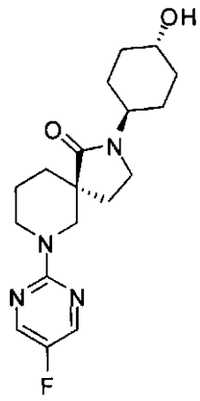
5-cloro-6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]- 3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato de *tert*-butilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 545.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 283

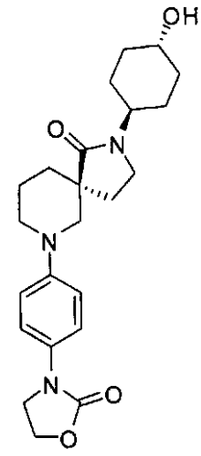
(5S)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 349.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 284

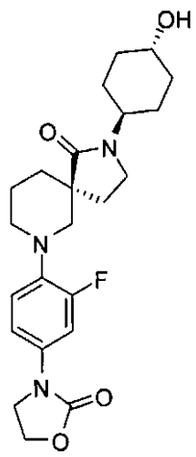
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 414.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 285

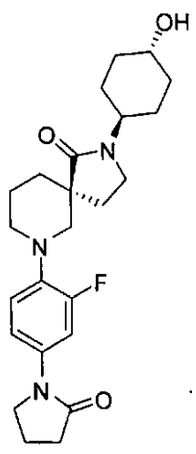
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 432.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 286

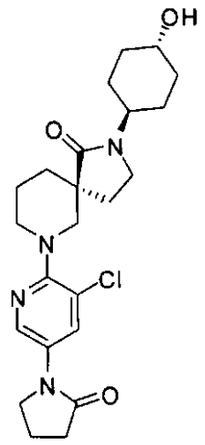
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 287

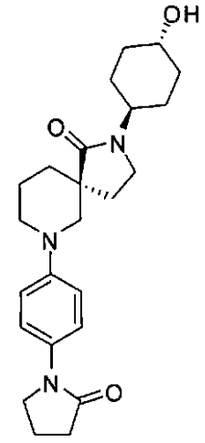
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-l-il)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 447.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 288

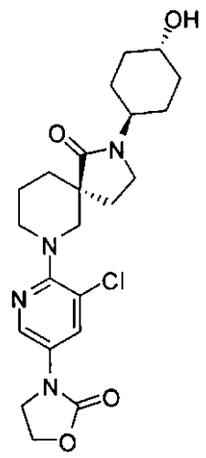
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 412.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 289

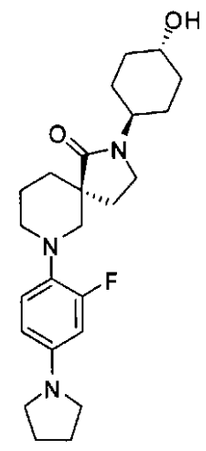
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 449.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 290

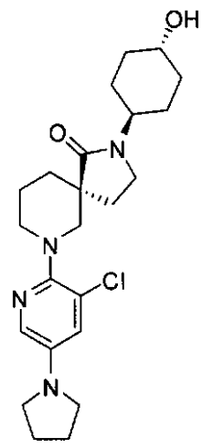
(5S)-7-(2-Fluoro-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Una mezcla de 1,4-diyodobutano (13.5 µL, 0.000100 mol), (5S)-7-(4-amino-2-fluorofenil)-2- (*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (28.9 mg, 0.0000800 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105, paso 1 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona) y 4-dimetilaminopiridina (14.7 mg, 0.000120 mol) en DMF (1.00 mL), y yoduro de potasio (1.5 mg, 0.0000090 mol) se calentó a 110° C en microondas durante 15 min. La mezcla se diluyó con metanol (0.8 mL) y se ajustó a pH ácido con TFA (el pH era aproximadamente 2.0). La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 291

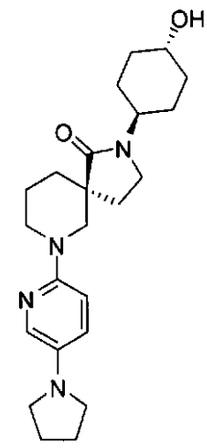
(5S)-7-(3-Cloro-5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 290. CL-EM: 433.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 292

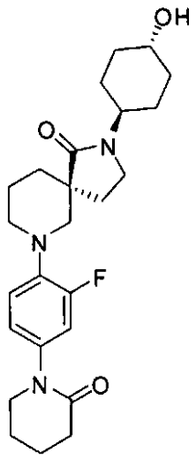
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 290. CL-EM: 399.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 293

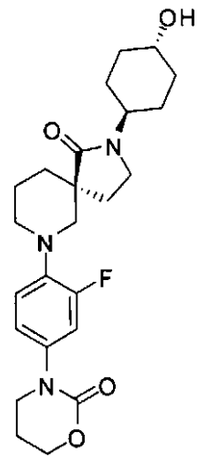
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 444.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 294

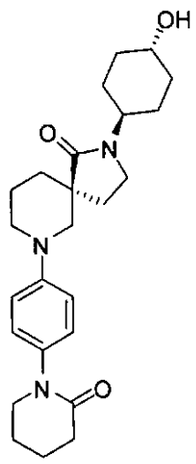
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7- diazaespiro[4.5]decan- 1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 446.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 295

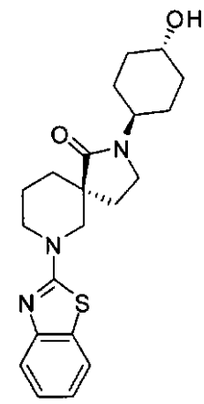
(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 426. $(M+H)^+$

Ejemplo 296

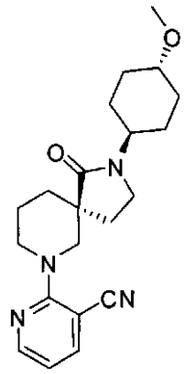
(5S)-7-(1,3-Benzotiazol-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 386.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 297

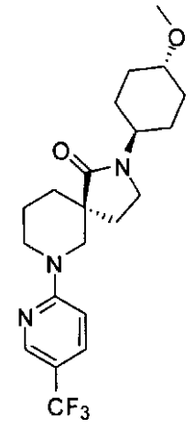
2-[(5S)-2-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 298

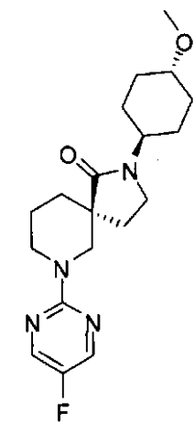
(5S)-2-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 412.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 299

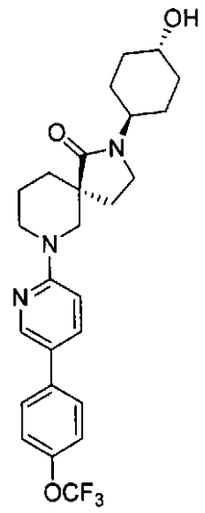
(5S)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 363.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 300

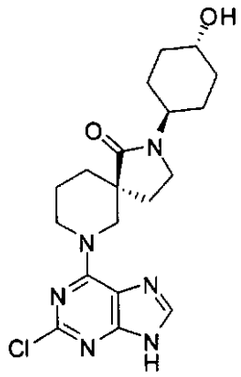
(5S)-7-{3-Cloro-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 524.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 301

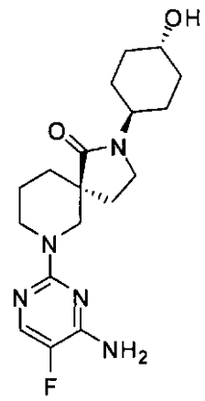
(5S)-7-(2-Cloro-9H-purin-6-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 405.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 302

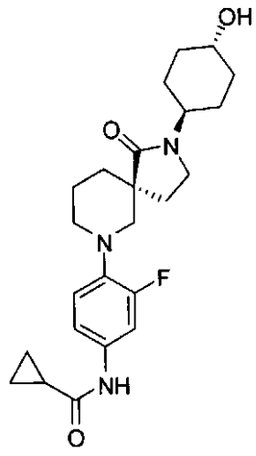
(5S)-7-(4-Amino-5-fluoropirimidin-2-il)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 364.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 303

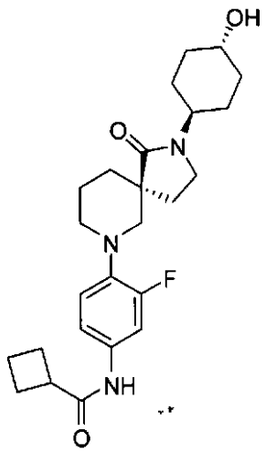
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il] fenil} ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 304

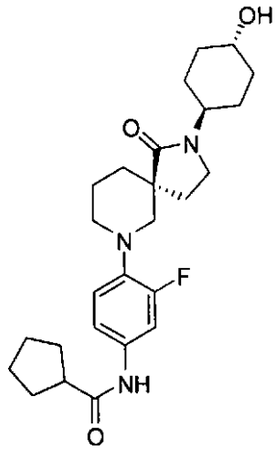
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}ciclobutanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 444.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 305

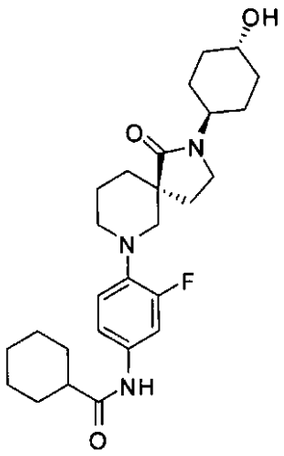
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM : 458.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 306

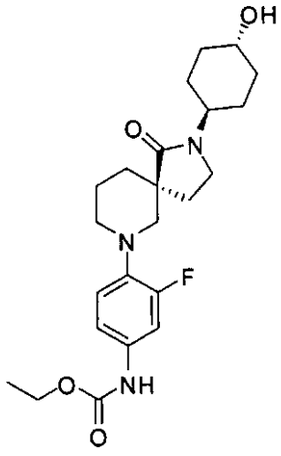
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 472.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 307

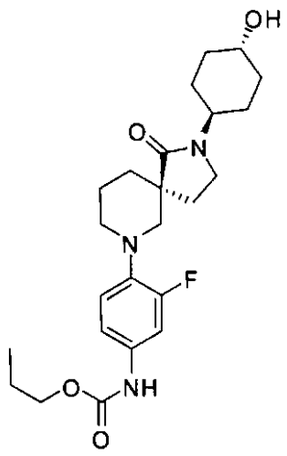
Etil {3-fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 434.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 308

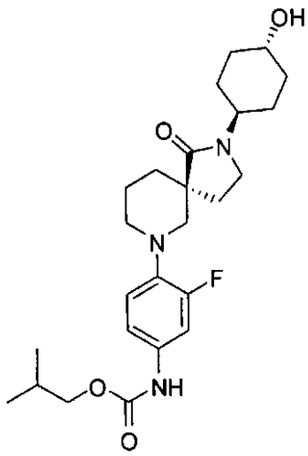
Propil {3-fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 448.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 309

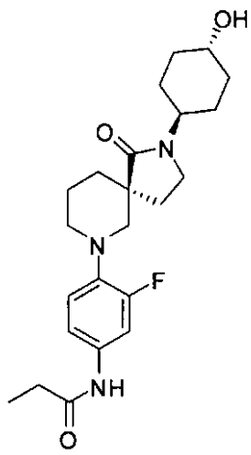
Isobutil {3-fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il] fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 462.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 310

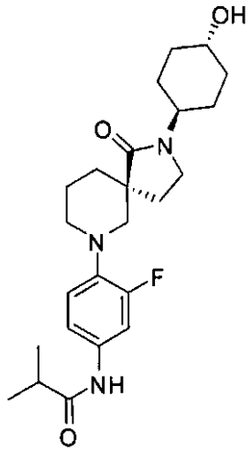
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}propanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 418.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 311

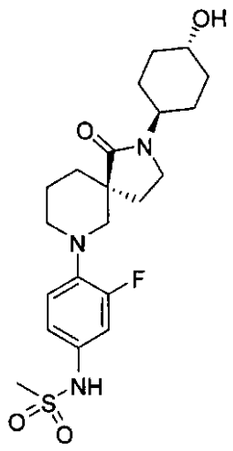
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}-2-metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 432.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 312

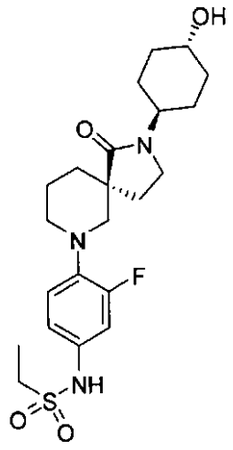
N- {3-Fluoro-4- [(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il] fenil}metanosulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 440.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 313

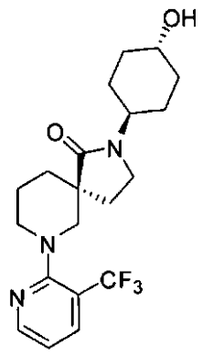
N-{3-Fluoro-4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7- il]fenil}etanosulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 454.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 314

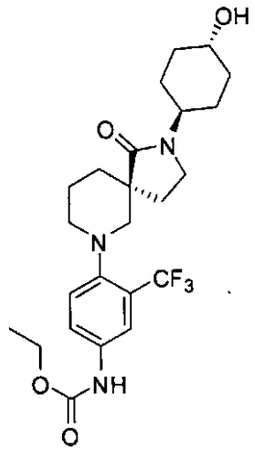
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 315

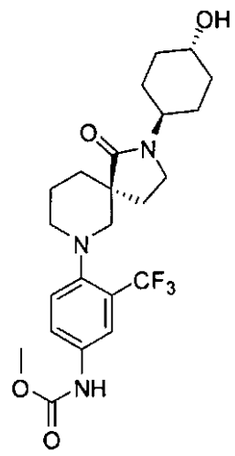
Etil [4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 484.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 316

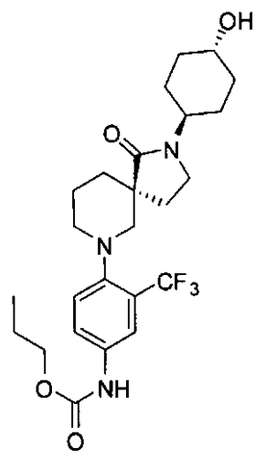
Metil [4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil] carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 470.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 317

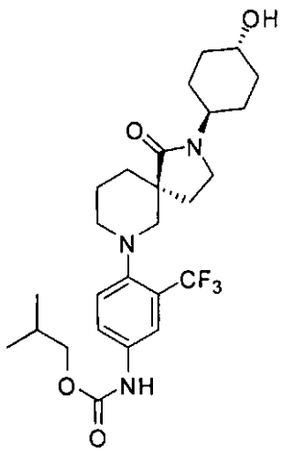
Propil [4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil] carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 498.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 318

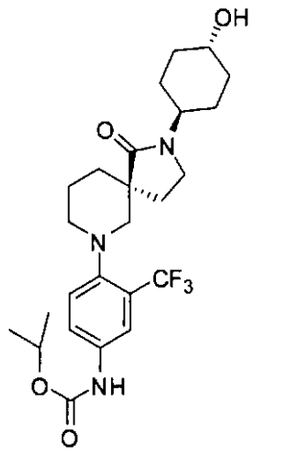
Isobutil [4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 512.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 319

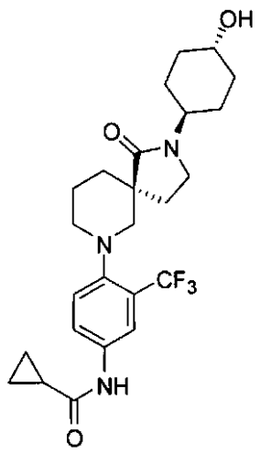
Isopropil [4-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil] carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 498.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 320

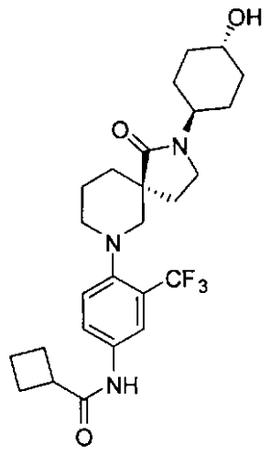
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 480.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 321

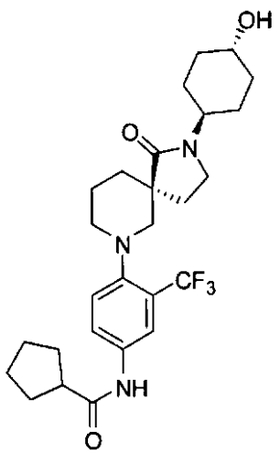
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3- (trifluorometil)fenil]ciclobutanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 494.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 322

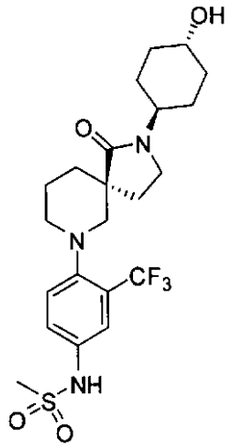
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 508.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 323

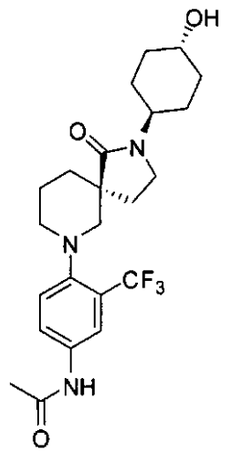
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 490.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 324

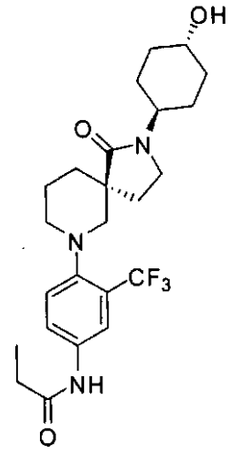
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 454.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 325

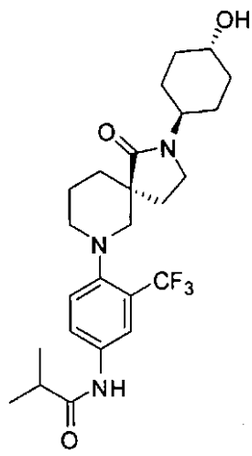
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]propanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 468.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 326

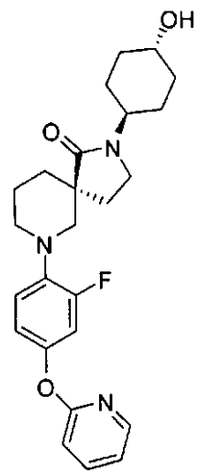
N-[4-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-(trifluorometil)fenil]-2-metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 482.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 327

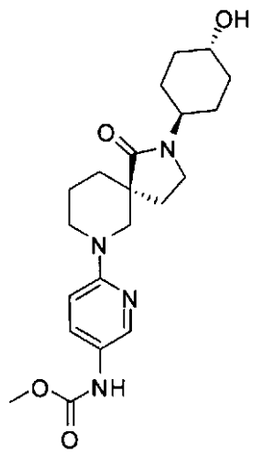
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil]-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180.CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 328

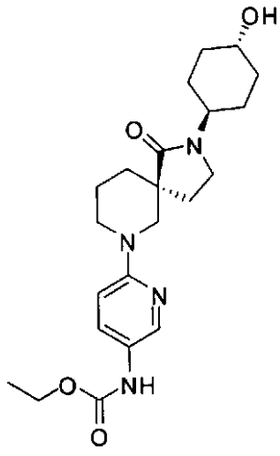
Metil {6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 403.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 329

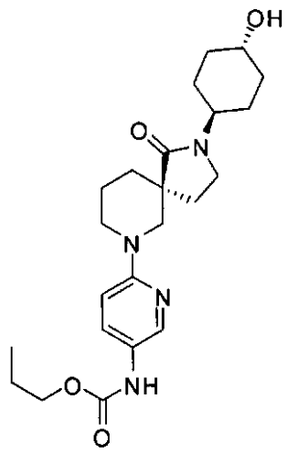
Etil {6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 330

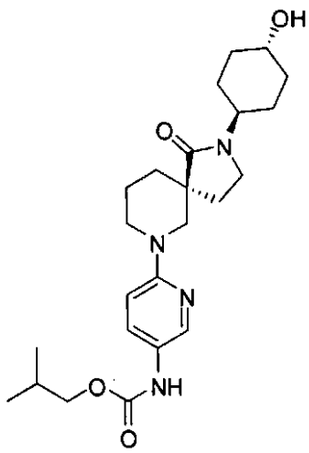
Propil {6-[(5S)-2-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.3 $(M+H)^+$

Ejemplo 331

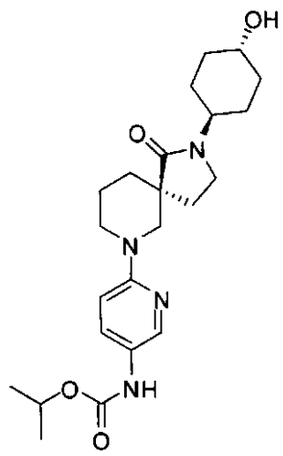
Isobutil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 445.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 332

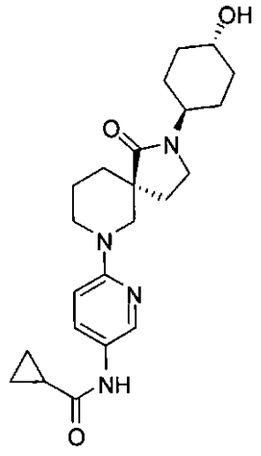
Isopropil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 333

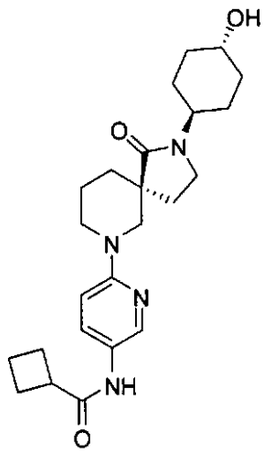
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 413.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 334

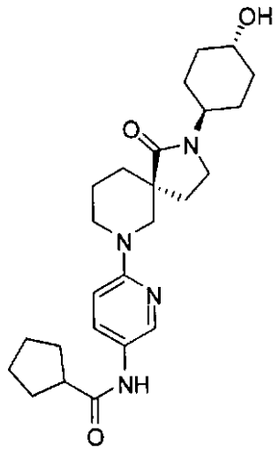
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}ciclobutanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 427.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 335

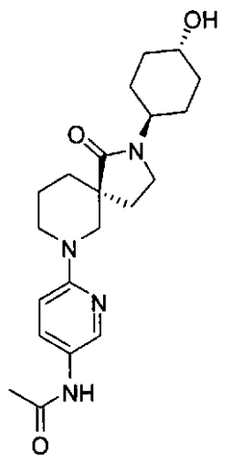
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 441.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 336

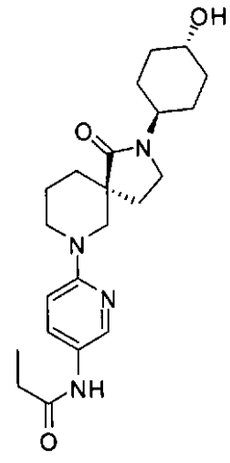
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 387.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 337

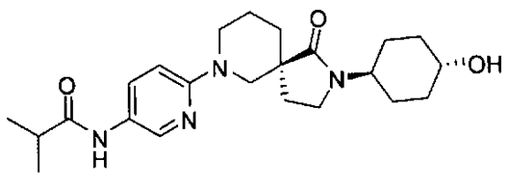
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}propanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 401.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 338

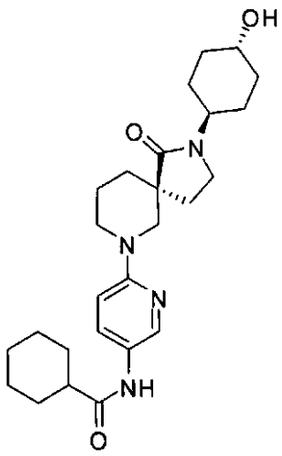
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 415.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 339

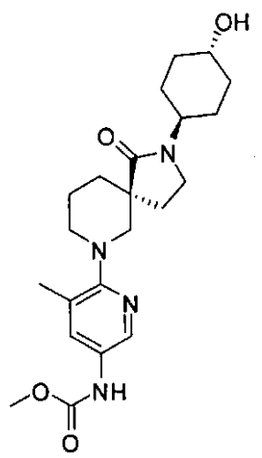
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 455.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 340

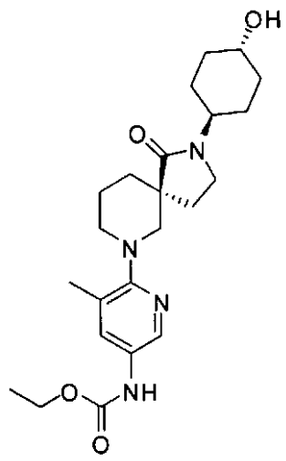
Metil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 341

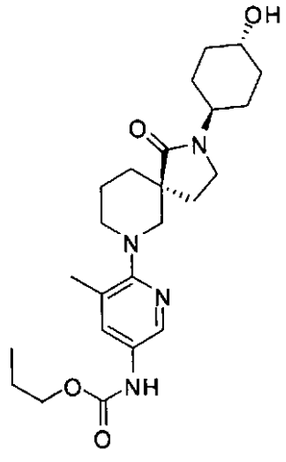
Etil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 342

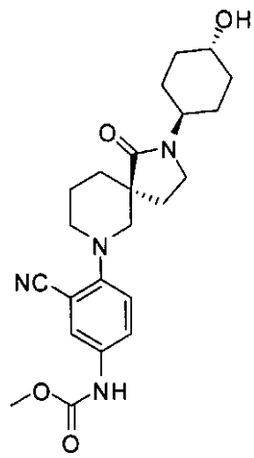
Propil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 445.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 343

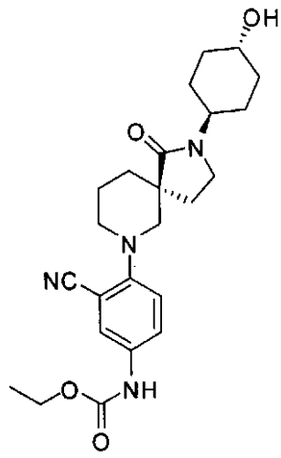
Metil {3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 427.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 344

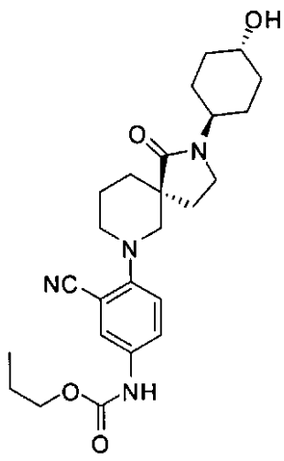
Etil {3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 441.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 345

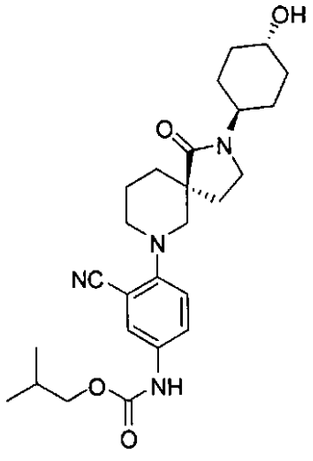
Propil {3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 455.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 346

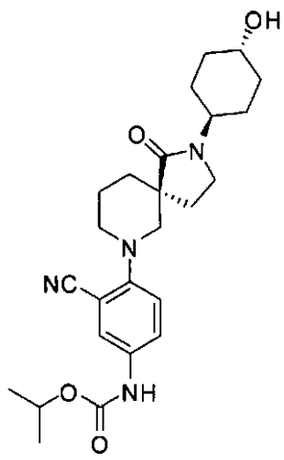
Isobutil {3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 469.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 347

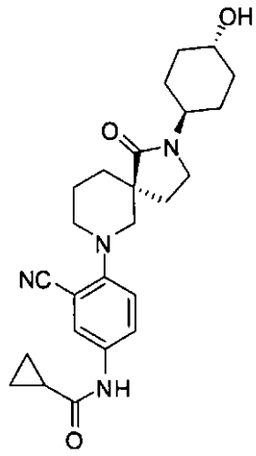
Isopropil {3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 455.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 348

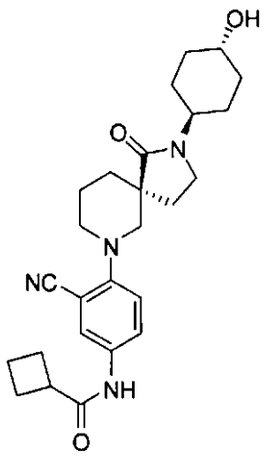
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 437.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 349

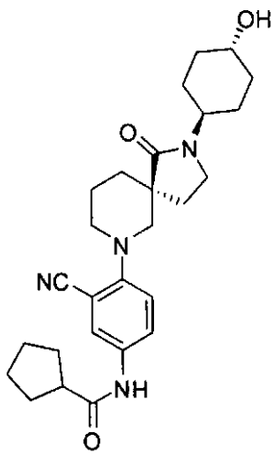
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}ciclobutanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 451.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 350

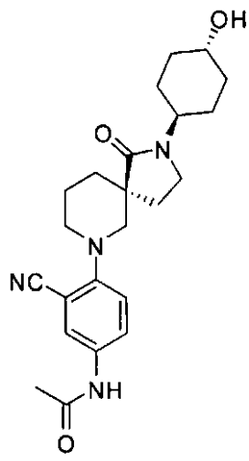
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 465.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 351

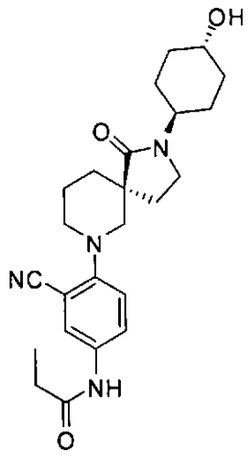
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 425.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 352

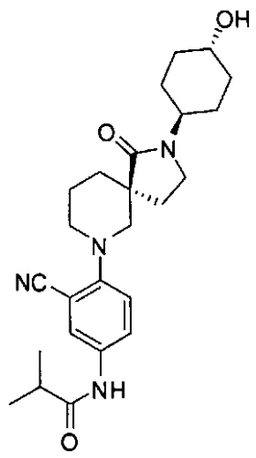
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}propanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 425.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 353

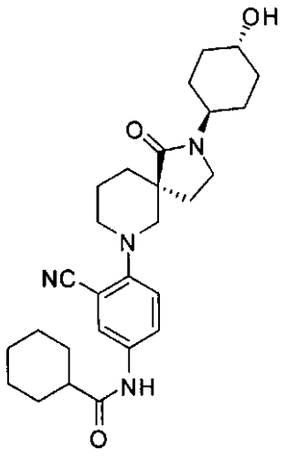
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}2-metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 439.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 354

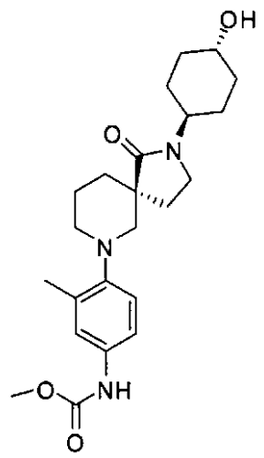
N-{3-ciano-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 479.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 355

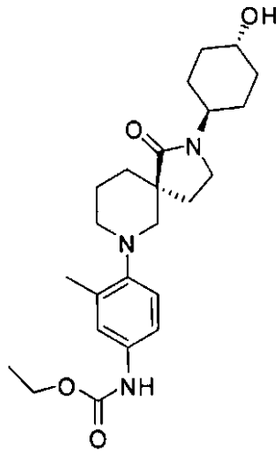
Metil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 416.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 356

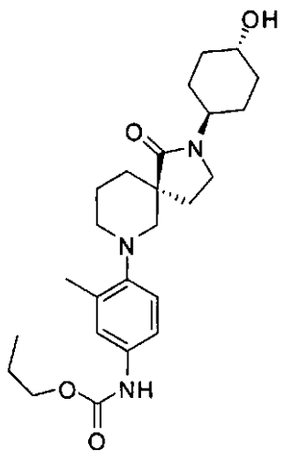
Etil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 357

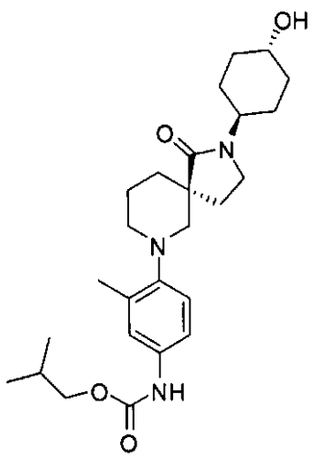
Propil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 444.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 358

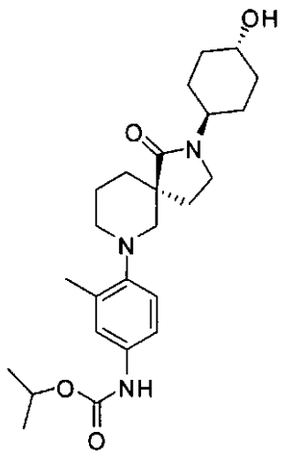
Isobutil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 458.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 359

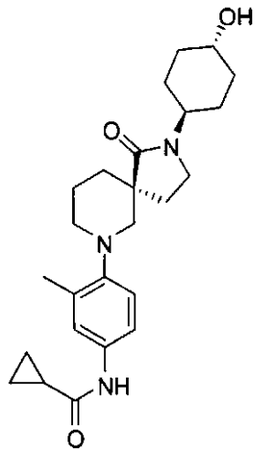
Isopropil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 444.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 360

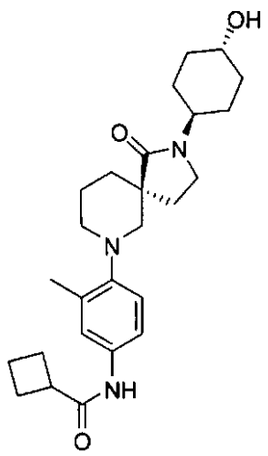
N- {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclopropanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 426.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 361

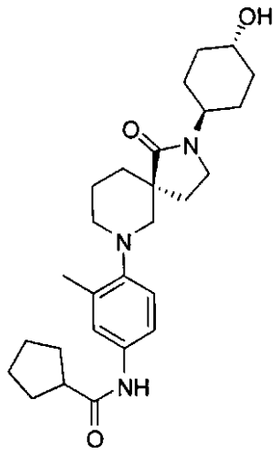
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclobutanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 362

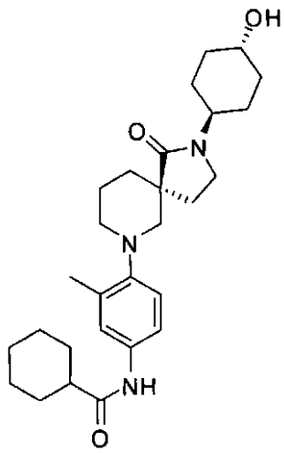
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 454.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 363

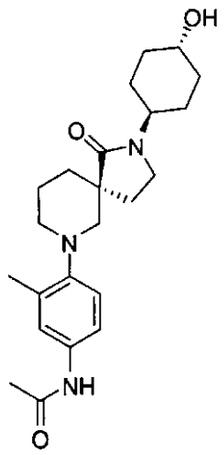
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 468.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 364

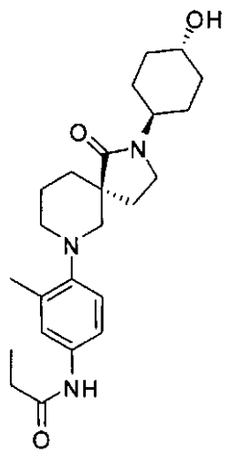
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 400.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 365

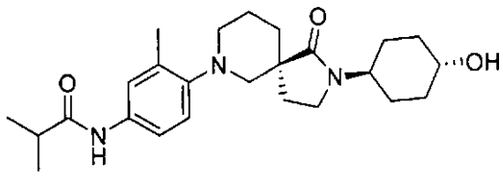
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}propanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 414.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 366

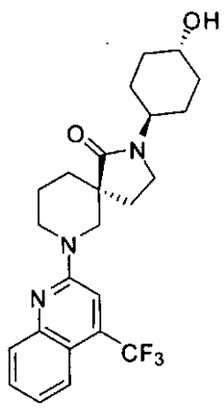
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}-2-metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 428.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 367

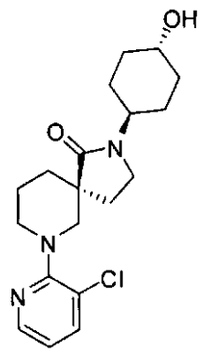
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)quinolin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 448.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 368

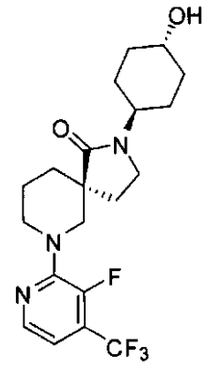
(5S)-7-(3-cloropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 364.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 369

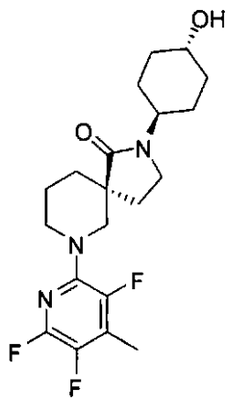
(5S)-7-(3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 370

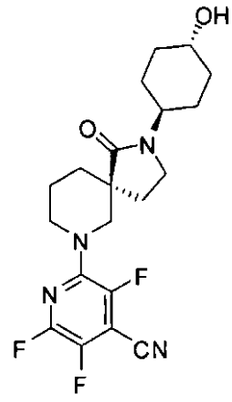
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3,5,6-trifluoro-4-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 371

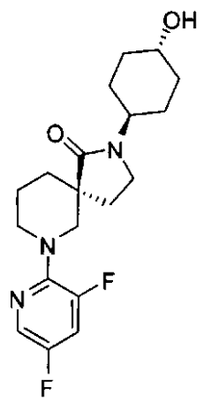
2,3,5-trifluoro-6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 409.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 372

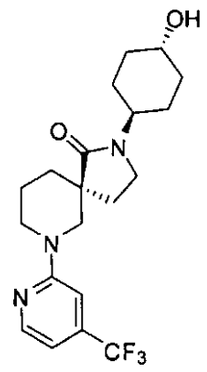
(5S)-7-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 366.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 373

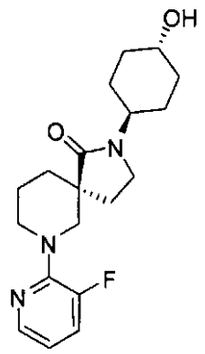
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 374

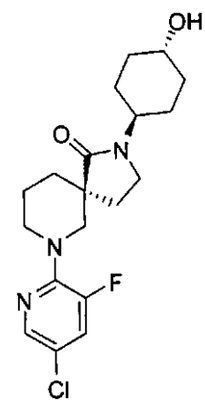
(5S)-7-(3-fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 375

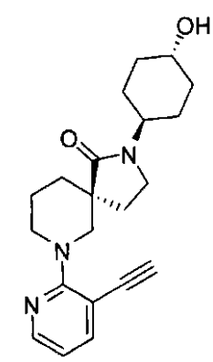
(5S)-7-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 382.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 376

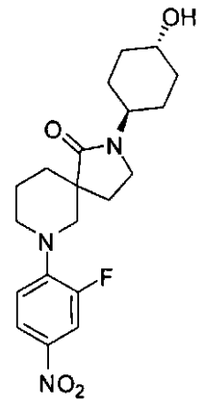
(5S)-7-(3-etinilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Se agitó una mezcla de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-{3-[(trimetilsilil)etinil]priridin-2-il}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (10 mg, 0.00002 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93), hidróxido de litio monohidrato (1.1 mg, 0.000026 mol) en tetrahidrofurano (0.5mL, 0.006 mol) y un par de gotas de agua, durante 30 min. a t.a. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa dando 7.2 mg del producto deseado. CL-EM: 354.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 377

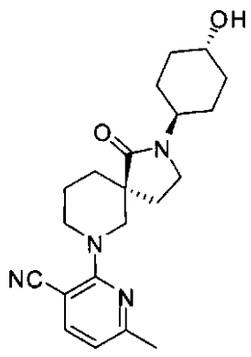
7-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43. CL-EM: 392.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 378

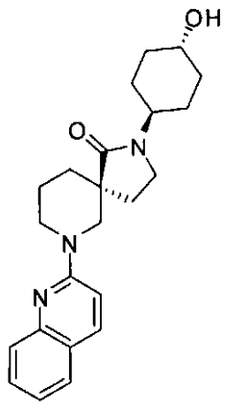
2-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-6-metilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 379

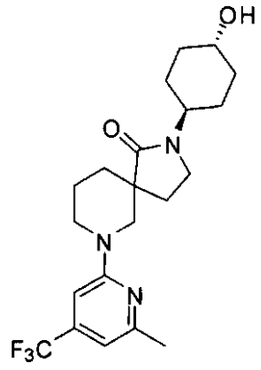
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-quinolin-2-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 380.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 380

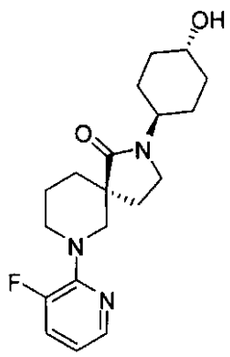
2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 412.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 381

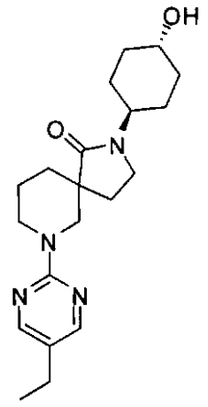
(5S)-7-(3-fluoropiridin-2-il)2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 382

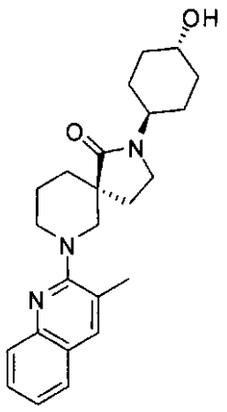
7-(5-etilpirimidin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 359.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 383

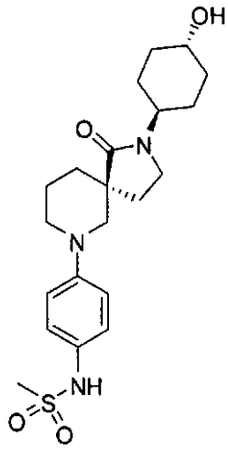
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-(3-metilquinolin-2-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 394.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 384

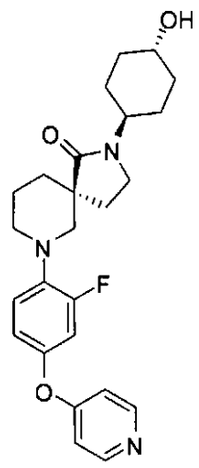
N-{4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 422.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 385

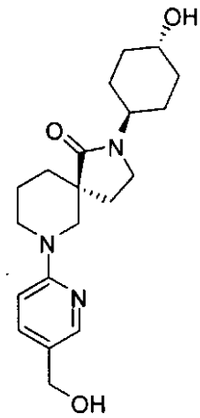
(5S)-7-[2-fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 440.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 386

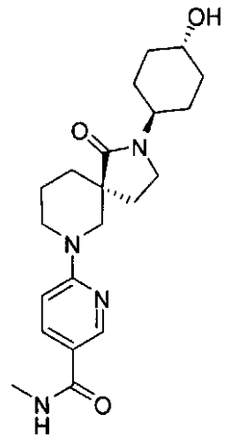
(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 176. CL-EM: 360.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 387

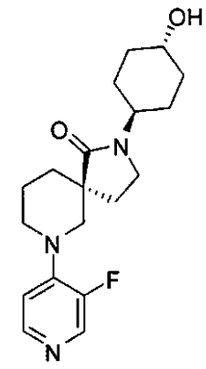
6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N-metilnicotinamida.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 387.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 388

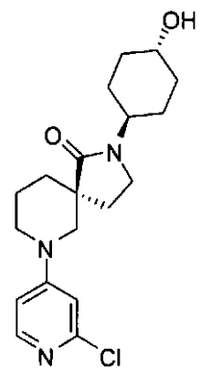
(5S)-7-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 348.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 389

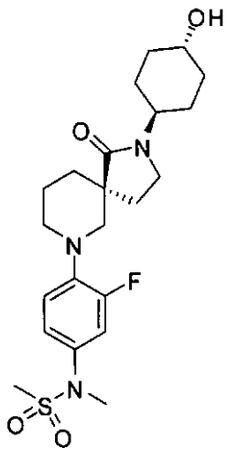
(5S)-7-(2-cloropiridin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona. CL-EM: 364.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 390

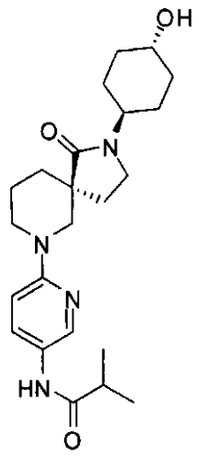
N-{3-fluoro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}N-metilmetanosulfonamida



Se agitó una mezcla de N-{3-fluoro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}metanosulfonamida (20 mg, 0.00006 mol, ejemplo 312), yoduro de metilo (4.1 uL, 0.000066 mol), y carbonato de potasio (10 mg, en exceso) en acetona (2mL, 0.03 mol) a t.a. durante 2 h y posteriormente se calentó a 40°C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la t.a. y se purificó mediante HPLC preparativa dando el producto deseado. CL-EM: 454.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 391

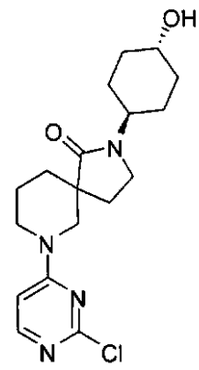
N-{6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-2-metilpropanamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 415.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 392

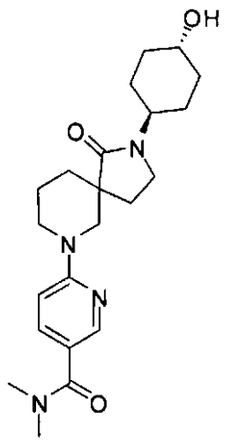
7-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona.



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 365.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 393

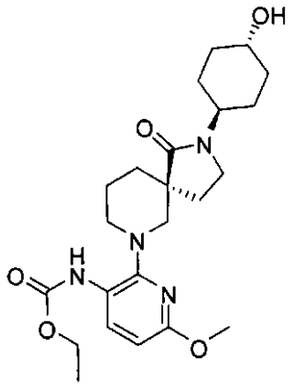
6-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N.N-dimetilnicotinamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 29. CL-EM: 401.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 394

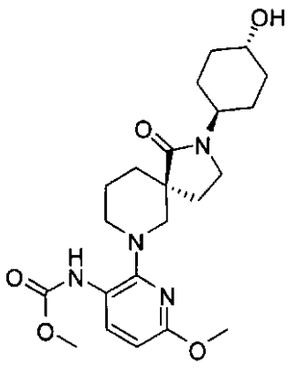
Etil {2-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 447.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 395

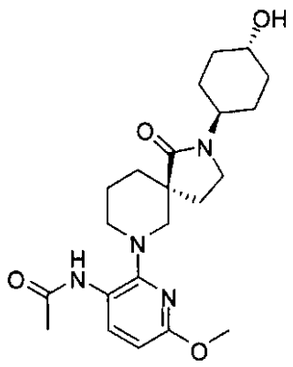
Metil {2-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 396

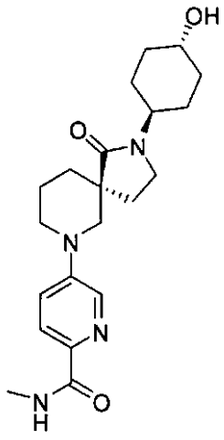
N-{2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-6-metoxipiridin-3-il}acetamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 397

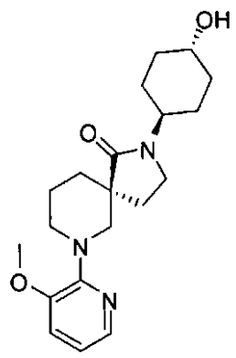
5-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 387.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 398

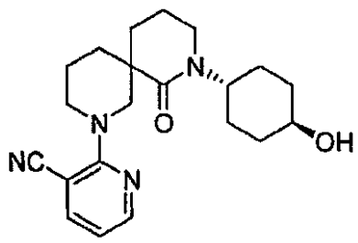
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(3-metoxipiridin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona y usando como base NaH en lugar de N,N-diisopropiletilamina. CL-EM: 360.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 399

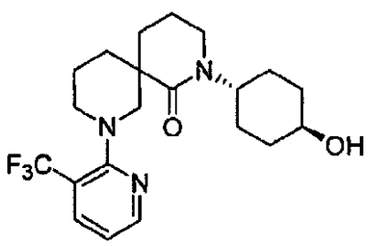
2-[8-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-oxo-2,8-diazaespiro[5.5]undec-2-il] nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 400

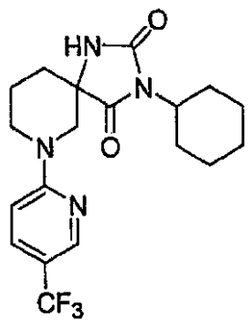
2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-8-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,8-diazaespiro[5.5] undecan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 412.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 401

3-Ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Paso 1. 3-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de clorocromato de piridinio (3.21 g, 0.0149 mol) en cloruro de metileno (18 mL), se adicionó otra solución de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.00 g, 0.00497 mol) en 7 mL de cloruro de metileno a t.a. Después de agitar durante 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter, se filtró a través de un lecho de celita, se concentró al vacío y posteriormente se purificó mediante Combiflash para dar el producto deseado, lo cual se verificó mediante RMN.

Paso 2. tert-butil 2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato

Se agitó una mezcla de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.20 g, 0.0010 mol), cianuro de potasio (0.13 g, 0.0020 mol) y carbonato de amonio (0.77 g, 0.0080 mol) en etanol (4.0 mL, 0.068 mol) y agua (2.0 mL) a 70°C durante 4h. La mezcla se diluyó posteriormente con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 292.0 $(M+Na)^+$.

Paso 3. 3-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7triazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo

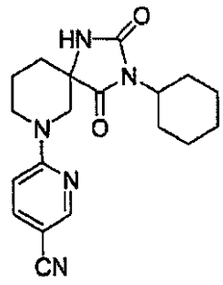
Se adicionó azodicarboxilato de dietilo (0.315 mL, 0.00200 mol) a una mezcla de *tert*-butil 2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato (269.3 mg, 0.001000 mol), ciclohexanol (0.156 mL, 0.00150 mol), y trifenilfosfina (524 mg, 0.00200 mol) en tetrahidrofurano (6 mL, 0.08 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche . La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante combiflash con acetato de etilo/hexano. CL-EM: 296.2 $(M\text{-}Bu +2H)^+$.

Paso 4. 3-ciclohexil-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92, pasos 3 y 4. CL-EM: 397.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 402

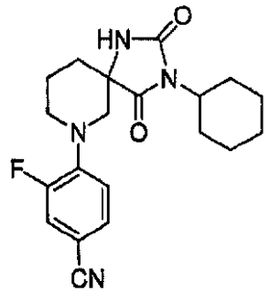
6-(3-ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]dec-7-il)nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 354.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 403

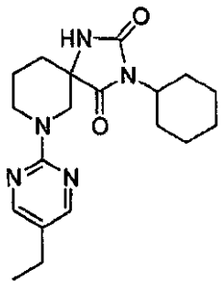
4-(3-Ciclohexil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]dec-7-il)-3-fluorobenzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 393.1 $(M+Na)^+$, 371.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 404

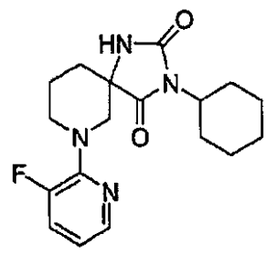
3-Ciclohexil-7-(5-etilpirimidin-2-il)-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 358.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 405

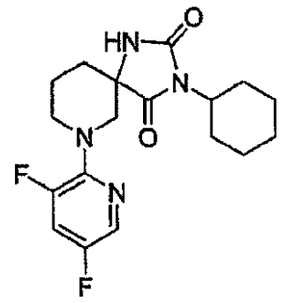
3-Ciclohexil-7-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 347.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 406

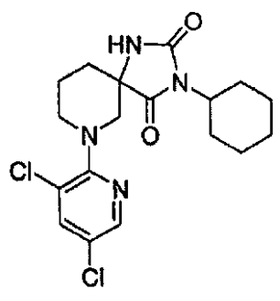
3-Ciclohexil-7-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 365.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 407

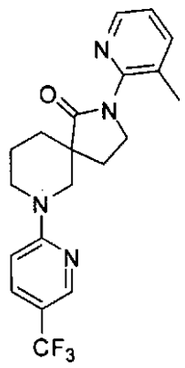
3-Ciclohexil-7-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 401. CL-EM: 397.1/399.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 408

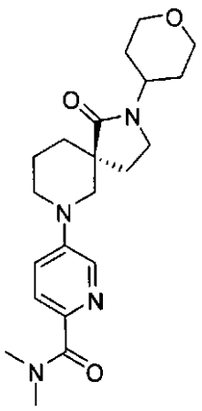
2-(3-Metilpiridin-2-il)-7-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 92 partiendo de 3-metilpiridin-2-amina y preparado como un compuesto racémico. CL-EM: 391.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 409

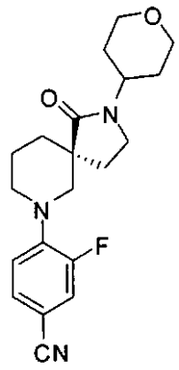
N,N-Dimetil-5-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 387.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 410

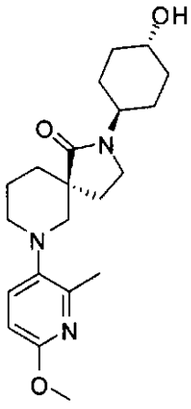
3-Fluoro-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 43 partiendo de (5S)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado como se describe en el Ejemplo 105. CL-EM: 358.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 411

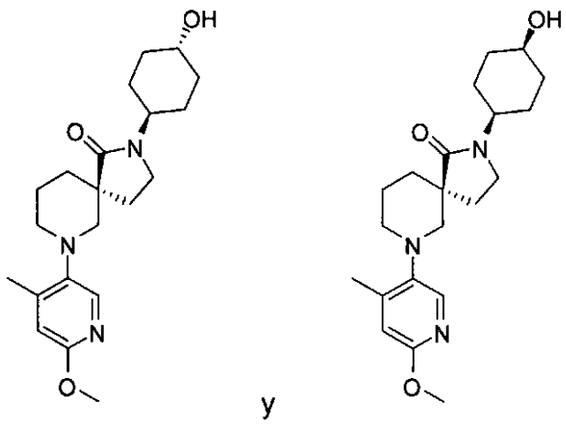
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 374.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 412

(5S)-2-(4-Hidroxiciclohexil)-7-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona

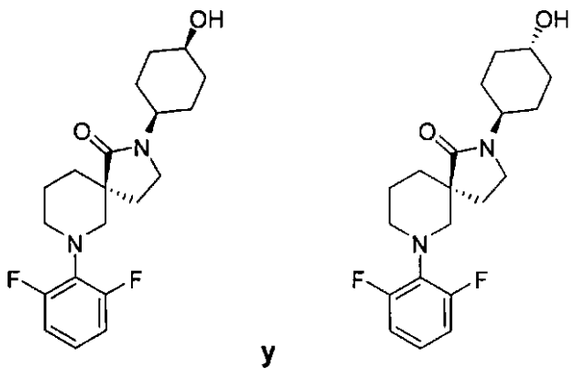


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 374.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 413

(5S)-7-(2,6-Difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

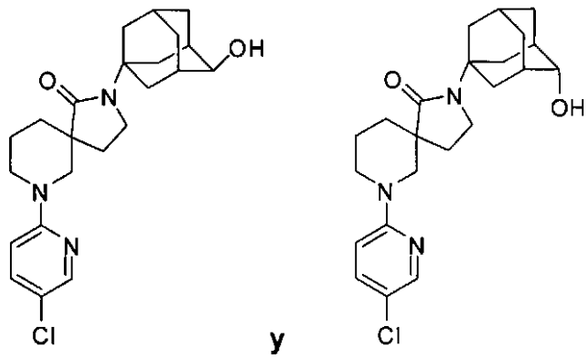


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 365.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 414

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

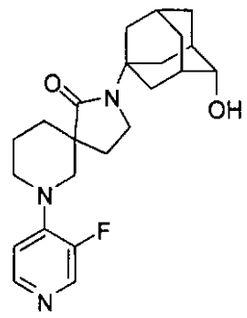


y

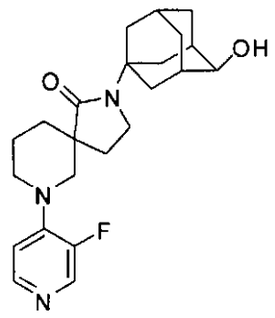
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 415

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



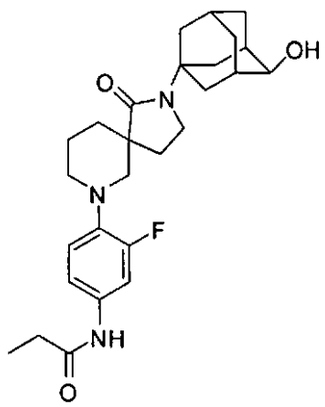
y



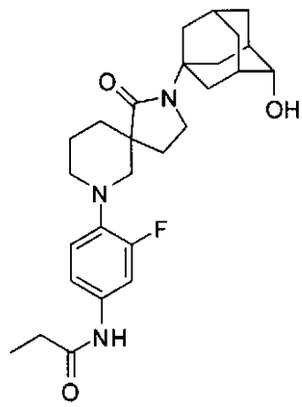
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93. CL-EM: 400.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 416

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



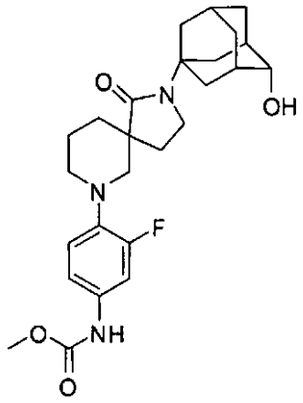
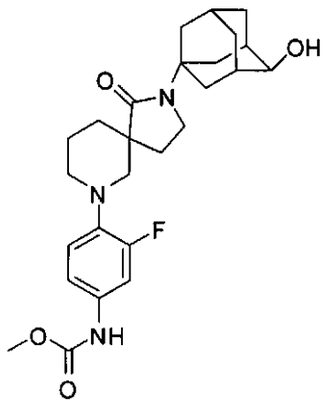
y



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de N-{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}amina y preprado como un compuesto racémico. CL-EM: 470.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 417

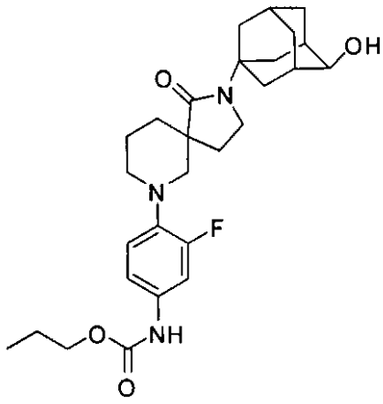
Metil {3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] fenil]carbamato

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de N-{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}amina y preprado como un compuesto racémico. CL-EM: 472.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 418

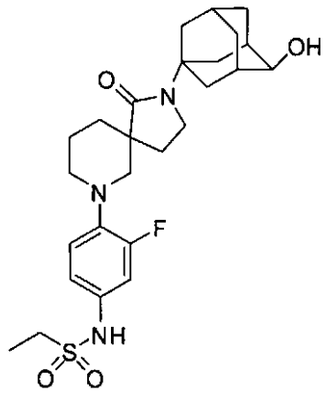
Propil {3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de N-{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}amina y preprado como un compuesto racémico. CL-EM: 500.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 419

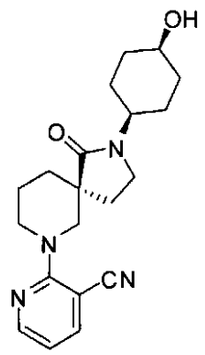
N-{3-Fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}etanosulfonamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105 partiendo de N-{3-fluoro-4-[2-(4-hidroxi-1-adamantil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}amina y preprado como un compuesto racémico. CL-EM: 506.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 420

2-[(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Paso 1. (5S)-2-[cis-4-(benzoiloxi)ciclohexil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] decano-7-carboxilato de bencilo

Se adicionó azodicarboxilato de dietilo (163.0 uL, 0.001035 mol) a una mezcla de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (200.0 mg, 0.0005175 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a, paso 1), y trifenilfosfina (271.4 mg, 0.001035 mol) en tetrahidrofurano (3.0 mL, 0.037 mol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a durante 5 minutos y posteriormente se adicionó ácido benzoico (66.36 mg, 0.0005434 mol). Después de agitar durante 2 h adicionales, los volátiles en la mezcla se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para dar el producto deseado.

Paso 2. Benzoato de cis-4-[(5S)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il]ciclohexilo

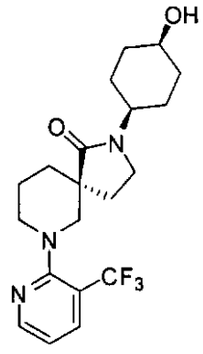
Se agitó (5S)-2-[cis-4-(benzoiloxi)ciclohexil]-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (0.16 g, 0.00033 mol) en metanol (5 mL, 0.1 mol) con paladio (20 mg, 0.00002 mol) en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 357.2 $(M+H)^+$.

Paso 3. 2-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo

Se irradió con microondas a 180°C durante 20 min una mezcla de benzoato de cis-4-[(5S)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-il]ciclohexilo (19.0 mg, 0.0000533 mol), 2-cloronicotinonitrilo (8.12 mg, 0.0000586 mol) y N,N-diisopropiletilamina (20.0 uL, 0.000115 mol) en N-metilpirrolidinona (0.6 mL, 0.006 mol). Después de enfriar a t.a, se adicionó solución acuosa de hidróxido de litio (1.0 M, 0.150 mL), seguida de metanol (0.2 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas dando el producto deseado CL-EM: 355.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 421

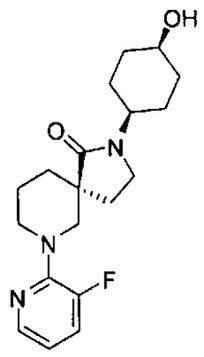
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 422

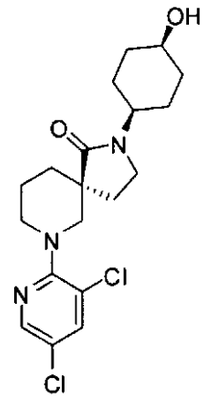
(5S)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 423

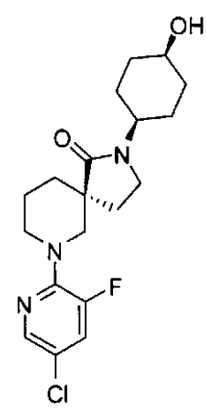
(5S)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 398.1/400.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 424

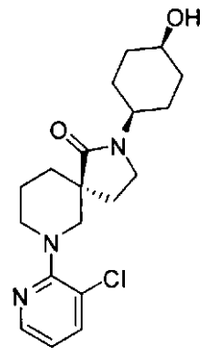
(5S)-7-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1- ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 382.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 425

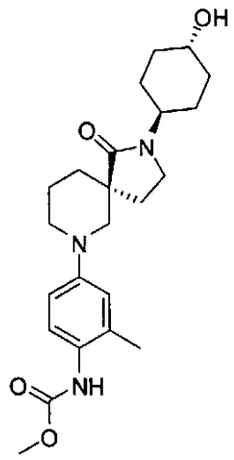
(5S)-7-(3-Cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 364.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 426

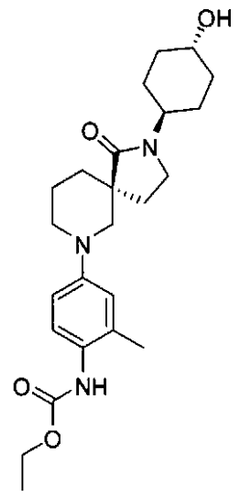
Metil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 427

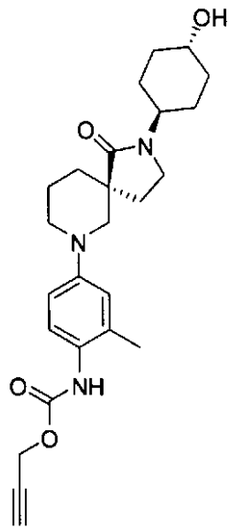
Etil {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2- metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 430.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 428

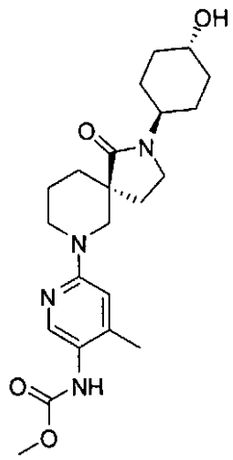
Prop-2-in-1-il {4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-2- metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 429

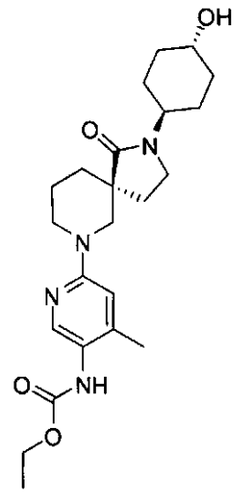
Metil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-4- metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 417.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 430

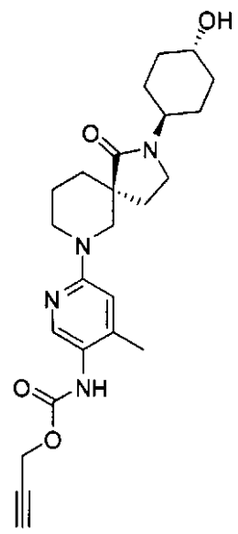
Etil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-4- metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 431.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 431

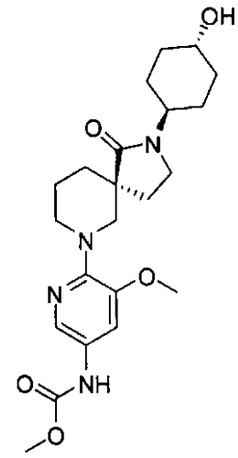
Prop-2-in-1-il {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-4- metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 432

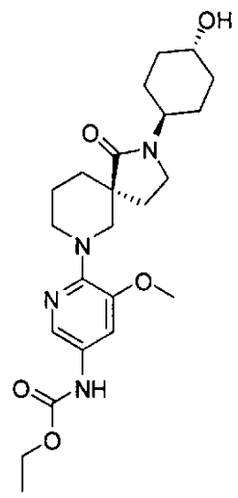
Metil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5- metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 433.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 433

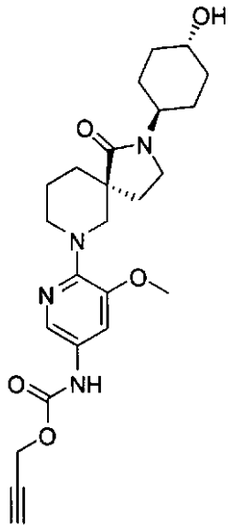
Etil {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5- metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 447.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 434

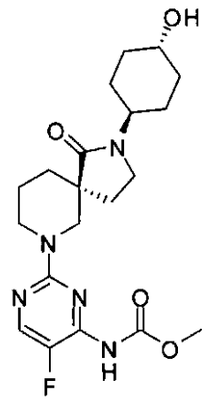
Prop-2-in-1-il {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-5- metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 457.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 435

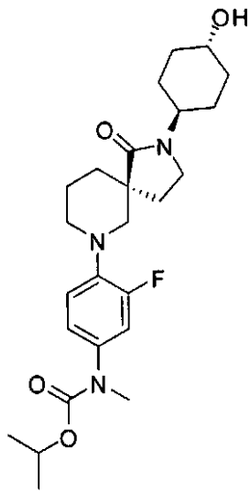
Metil {5-fluoro-2-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il] pirimidin-4-il} carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 422.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 436

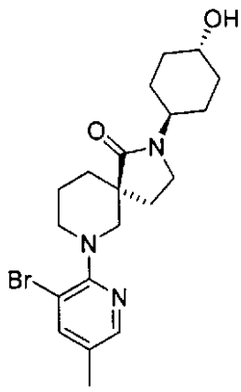
Isopropil {3-fluoro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}metilcarbamato



Se agitó una mezcla de Isopropil {3-fluoro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato (6 mg, 0.00001 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105), yoduro de metilo (0.5 mL, 0.008 mol) y carbonato de potasio (6mg, 0.00004 mol) durante 24 h a 60°C. Después de enfriar, se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa dando el producto deseado CL-EM: 462.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 437

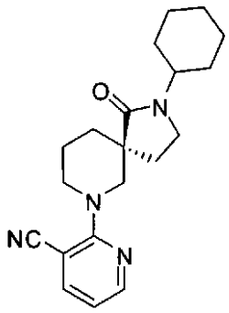
(5S)-7-(3-Bromo-5-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 422.2/424.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 438

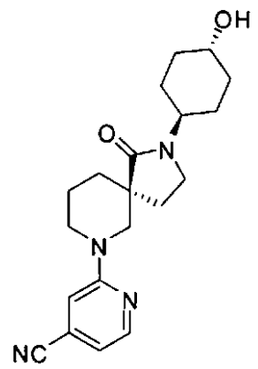
2- [(5S)-2-Ciclohexil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]nicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 92. CL-EM: 339.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 439

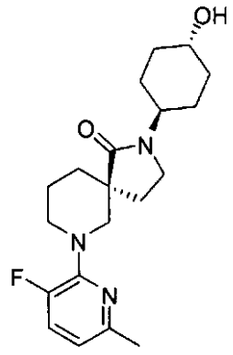
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 355.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 440

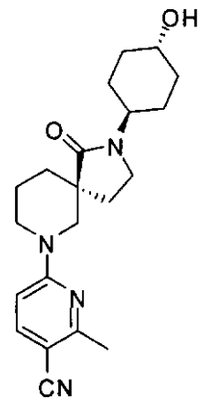
(5S)-7-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 441

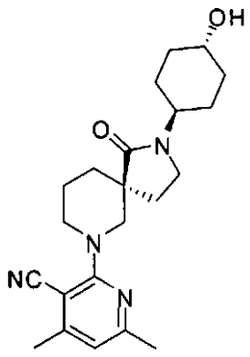
6-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 442

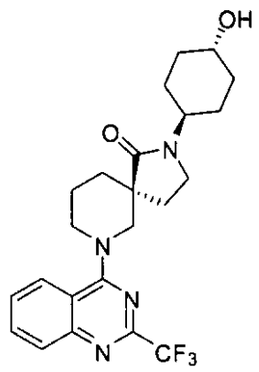
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-4,6-dimetilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 383.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 443

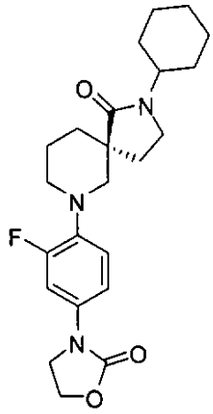
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a. CL-EM: 449.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 444

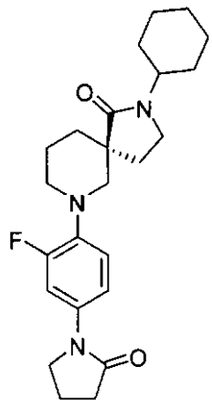
(5S)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 416.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 445

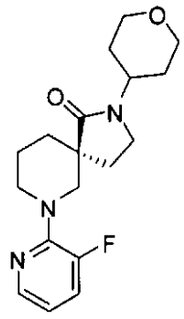
(5S)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 414.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 446

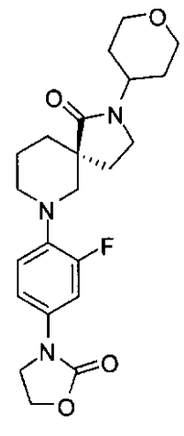
(5S)-7-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 334.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 447

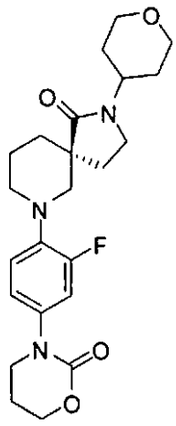
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7- diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 418.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 448

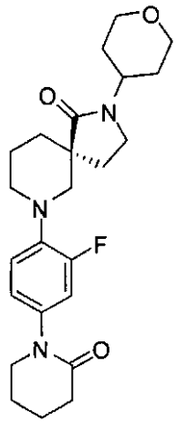
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7- diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 432.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 449

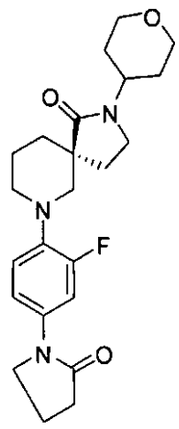
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 430.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 450

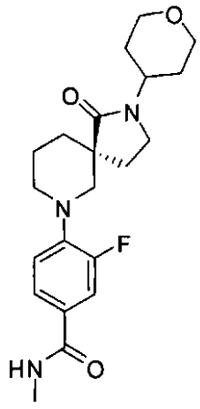
(5S)-7-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 451

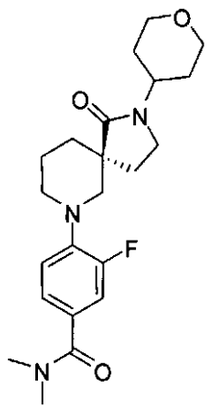
3-Fluoro-N-metil-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7- il]benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 390.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 452

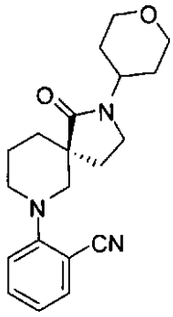
3-Fluoro-N,N-dimetil-4-[(5S)-1-oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il]benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 404.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 453

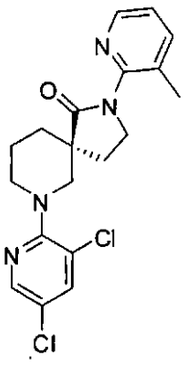
2-[(5S)-1-Oxo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 340.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 454

(5S)-7-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-2-(3-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona

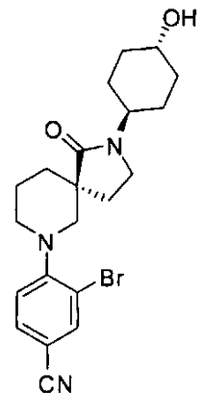


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116 partiendo de (S)-2-(3-metilpiridin-2-il)-

2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos para la síntesis del Ejemplo 92. CL-EM: 391.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 455

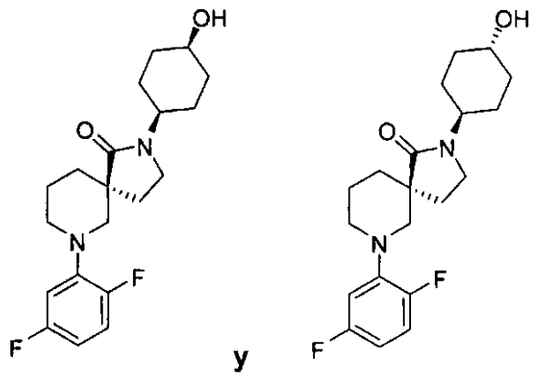
3-Bromo-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 432.1/434.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 456

(5S)-7-(2,5-difluorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

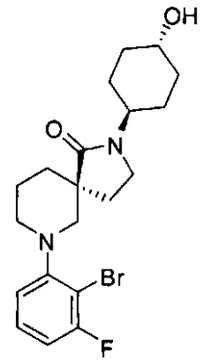


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a

seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 365.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 457

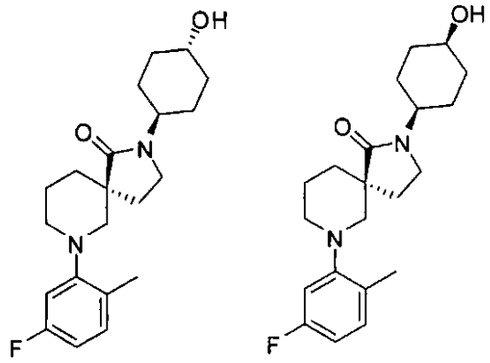
(5S)-7-(2-Bromo-3-fluorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 425.1/427.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 458

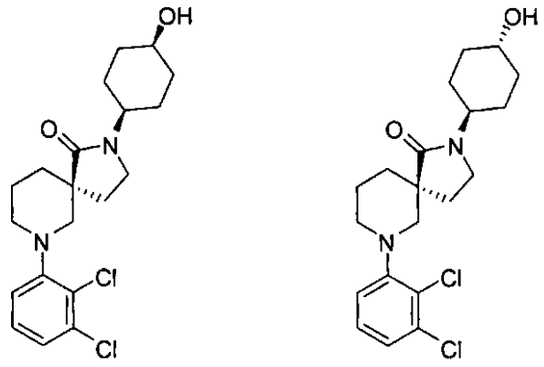
(5S)-7-(5-Fluoro-2-metilfenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 459

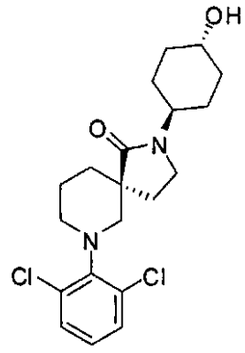
(5S)-7-(2,3-Diclorofenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 397.1/399.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 460

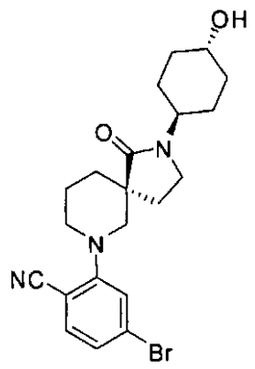
(5S)-7-(2,6-Diclorofenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 397.1/399.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 461

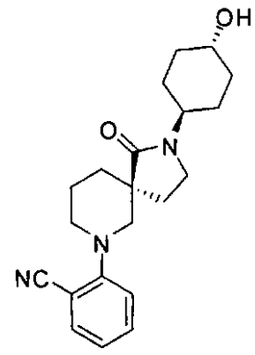
4-Bromo-2-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 432.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 462

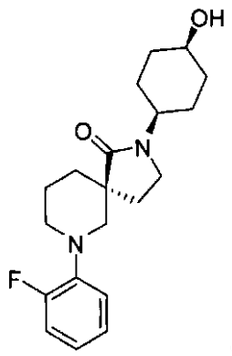
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



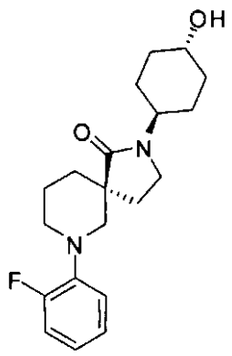
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 354.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 463

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



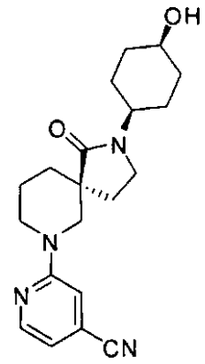
y



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 44 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a seguido por una hidrogenación catalizada por Pd para remover el grupo protector Cbz. CL-EM: 347.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 464

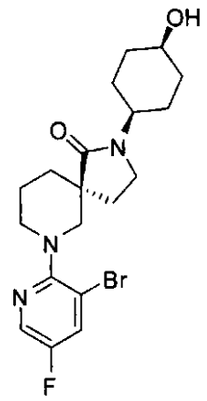
2-[(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]isonicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 355.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 465

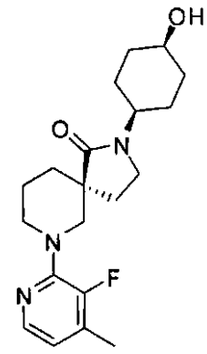
(5S)-7-(3-Bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 426.1/428.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 466

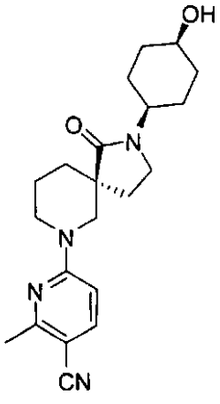
(5S)-7-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 467

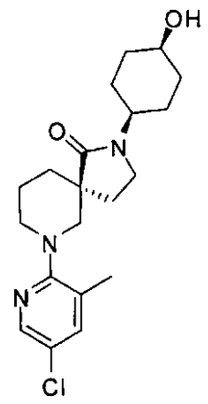
6-[(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 468

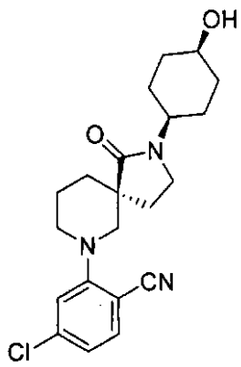
(5S)-7-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 378.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 469

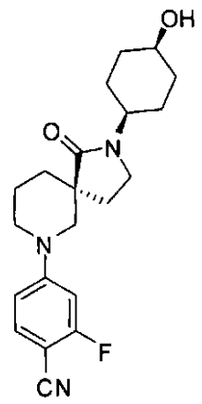
4-Cloro-2-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 388.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 470

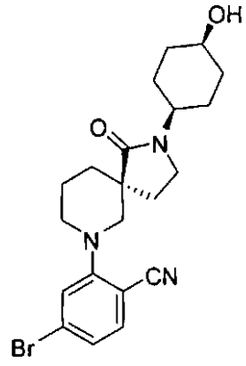
2-Fluoro-4-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 372.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 471

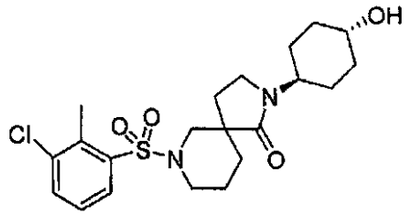
4-Bromo-2-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 432.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 472

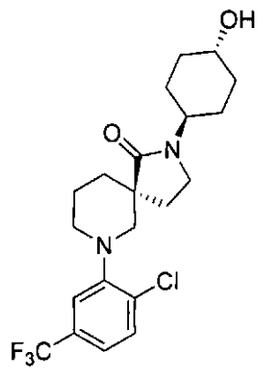
7-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 441.2/443.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 472-a

(5S)-7-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Paso 1. (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo

Se agitó una mezcla de 3-(2-oxoetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencil 3-etil (1.0 g, 0.0030 mol, preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 1, pasos 1 y 2), clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (0.50 g, 0.0033 mol) y trietilamina (0.48 g, 0.0048 mol) en 1,2-diclorometano (8 mL, 0.1 mol) a t.a durante 30 minutos. A la mezcla se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.6 g, 0.0075 mol) y la mezcla resultante se agitó a t.a durante 1h. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 80°C con agitación durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la solución se lavó con HCl 1N, agua, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, el filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash dando 1.04 g del producto deseado. La purificación adicional mediante HPLC quiral fue llevada a cabo (Columna Chiralcel OD-H (3.0x25 cm, tamaño de partícula de 5 micrones, Chiral Technologies; Ítem numero 14475) eluyendo con 15% etanol/hexanos (isocratica, 26 mL/min); Deteccion: 220 nm; tiempo de retencion:10.0 minutos para el pico 1, 12.5 minutos para el pico 2). El primer pico en eluir se encontró que era la configuración R y el segundo pico se encontró que era la configuración S. CL-EM: 387.3 $(M+H)^+$.

Paso 2. (5S)-1-oxo-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaespiro[4.5] decano-7- carboxilato de bencilo

A una solución de (5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] decano-7- carboxilato de bencilo (2.0 g, 0.0052 mol) en N, N-dimetilformamida (5 mL, 0.06 mol) se adicionaron 1H-imidazol (0.986 g, 0.0145 mol) y

clorotrietilsilano (1.13 mL, 0.00673 mol) a t.a. Después de agitar durante 2 h se adicionó agua-hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo tres veces con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna usando AcOEt 30% en volumen en hexanos.

Paso 3. (5S)-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

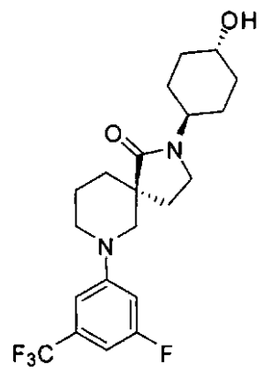
A una solución de (5S)-1-oxo-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de bencilo (2.4 g, 0.0048 mol) en metanol (10 mL, 0.2 mol) se adicionó Pd/C, y la suspensión se agitó a t.a bajo una bala de H_2 durante 1.5 h. Los inorgánicos se filtraron y el filtrado se concentró para dar el producto deseado.

Paso 4. (5S)-7-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno (26 mg, 0.0001 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2 mg, 0.000002 mol), 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (5 mg, 0.00001 mol) en 1,4-dioxano (0.5 mL, 0.006 mol) bajo N_2 (g) durante 20 min. A esta se le adicionaron (5S)-2-{trans-4-[(trietilsilil)oxi]ciclohexil}-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (30 mg, 0.00008 mol) y *tert*-butóxido de sodio (11.8 mg, 0.000123 mol), y la mezcla resultante se desgasificó y se agitó a 100°C durante 16 h. En ese punto se adicionó gota a gota TBAF 1M en THF (0.3 mL) a la mezcla de reacción y la solución se agitó a t.a durante 1h. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado CL-EM: 431.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 473

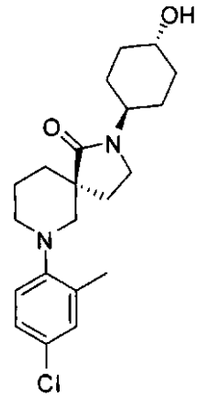
(5S)-7-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. CL-EM: 415.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 474

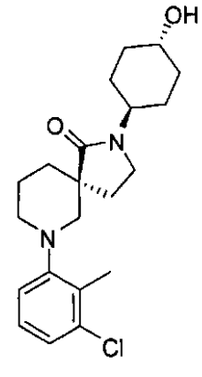
(5S)-7-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. CL-EM: 377.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 475

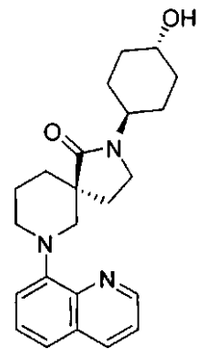
(5S)-7-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. CL-EM: 377.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 476

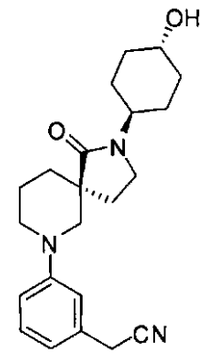
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-quinolin-8-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. CL-EM: 380.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 477

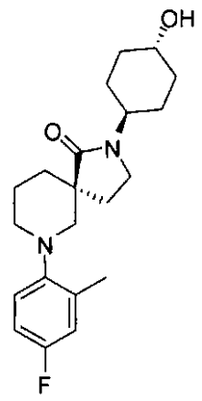
{3-[(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}acetonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 472-a. CL-EM: 368.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 478

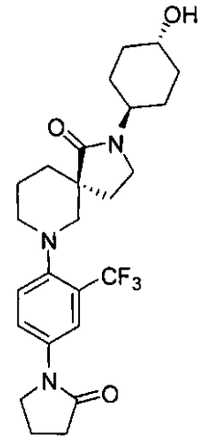
(5S)-7-(4-Fluoro-2-metilfenil)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 479

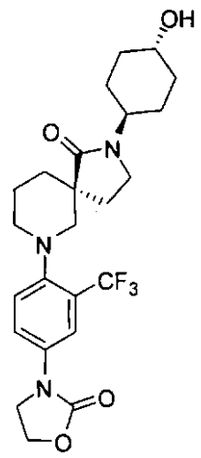
(5S)-2-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7- diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 480.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 480

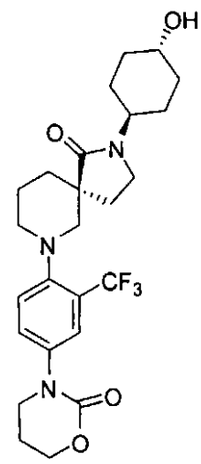
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 482.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 481

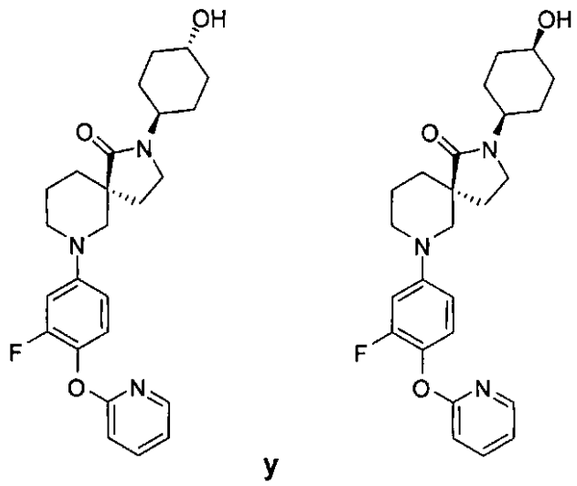
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 496.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 482

(5S)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-2-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

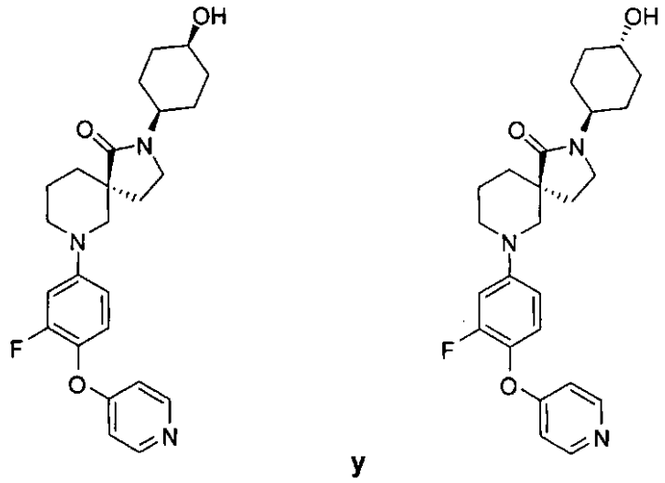


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 483

(5S)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-4-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

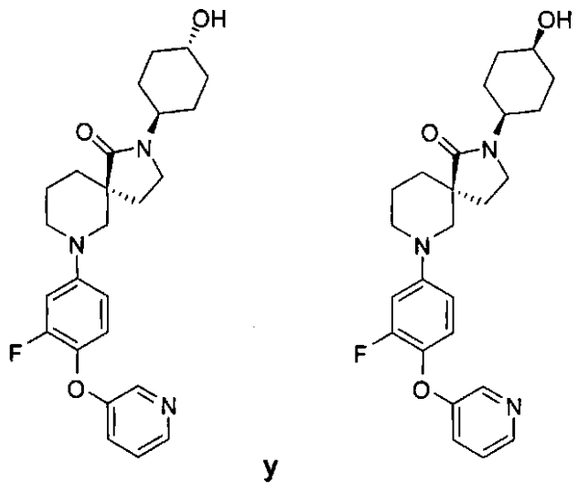


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 484

(5S)-7-[3-Fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

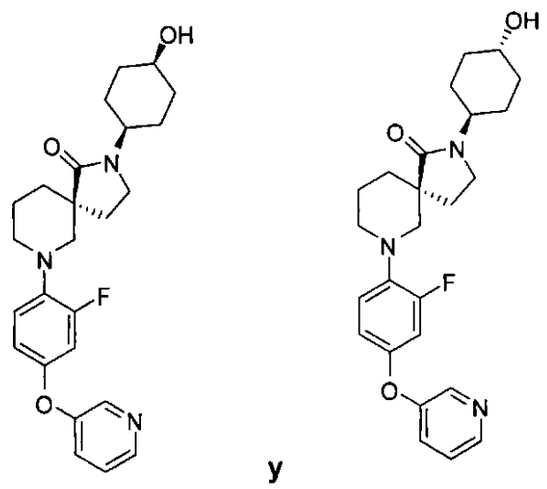


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 485

(5S)-7-[2-Fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

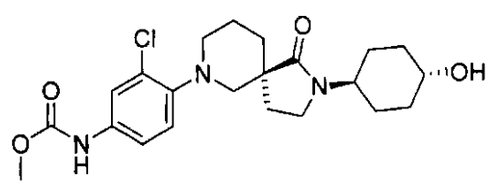


y

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 440.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 486

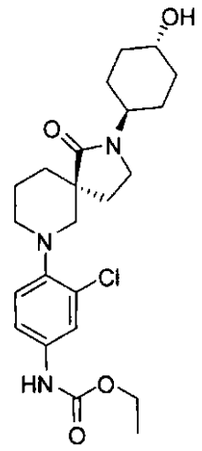
Metil {3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il] fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 436.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 487

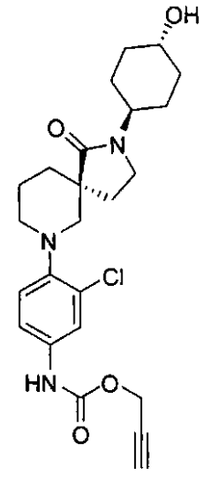
Etil {3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 450.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 488

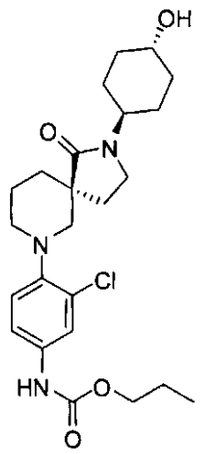
Prop-2-in-1-il {3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 460.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 489

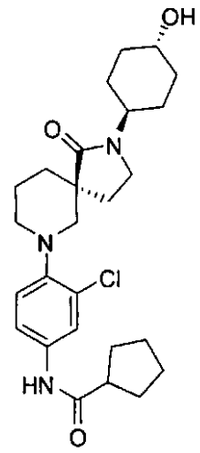
Propil {3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 465.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 490

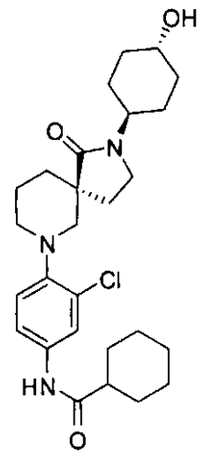
N-{3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}ciclopentanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 475.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 491

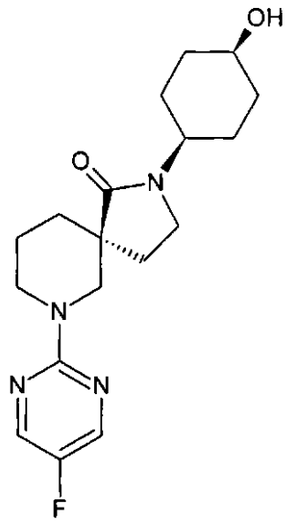
N-{3-cloro-4-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]fenil}ciclohexanocarboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 489.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 492

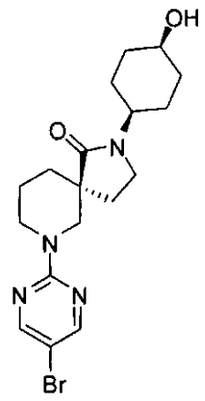
(5S)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((cis)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz).. CL-EM: 349.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 493

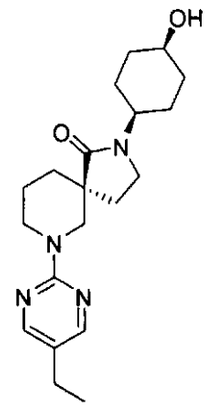
(5S)-7-(5-Bromopirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((cis)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 409.1/411.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 494

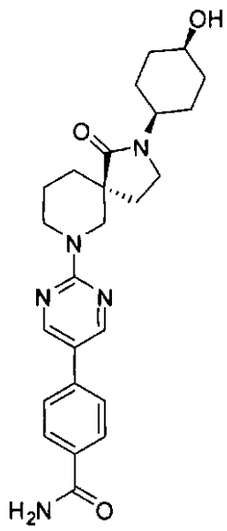
(5S)-7-(5-etilpirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((cis)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 359.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 495

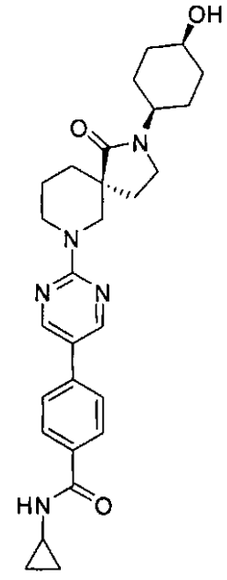
4-2{-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] pirimidin-5-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 450.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 496

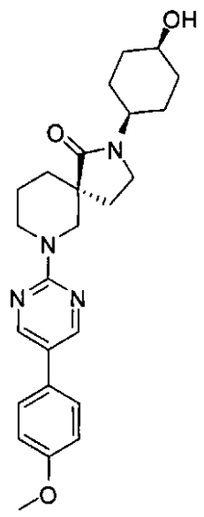
N-ciclopropil-4-2{-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 490.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 497

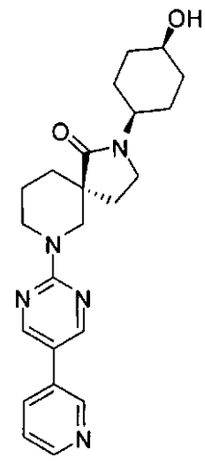
(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 437.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 498

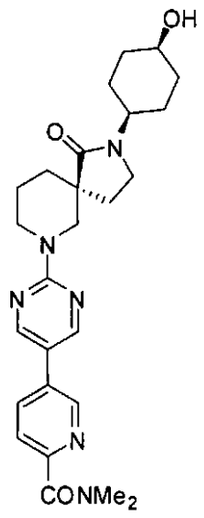
(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-(5-piridin-3-ilpirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 408.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 499

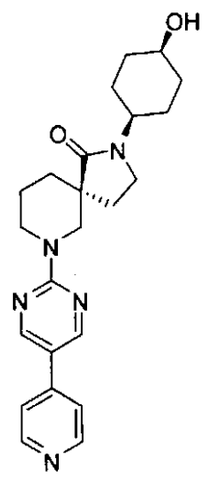
5-{2-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]pirimidin-5-il}-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 479.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 500

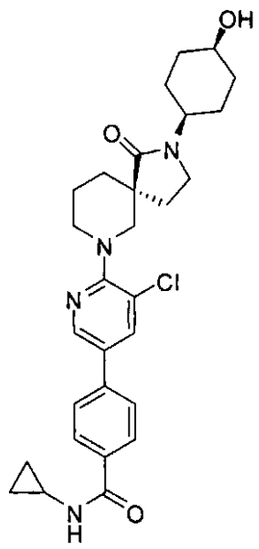
(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-7-(5-piridin-4-ilpirimidin-2-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 408.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 501

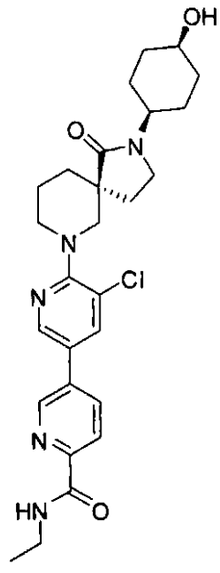
4-{5-cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 523.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 502

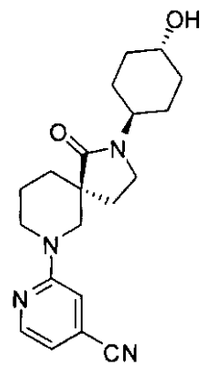
5'-Cloro-N-etil-6'-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3,3'- bipiridina-6-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 512.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 503

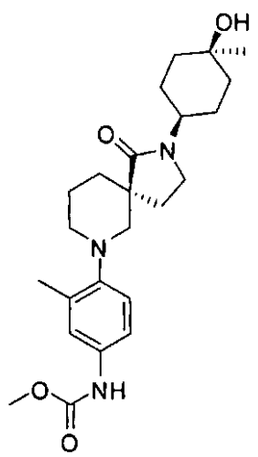
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] isonicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del Ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenziloxi (Cbz). CL-EM: 355.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 504

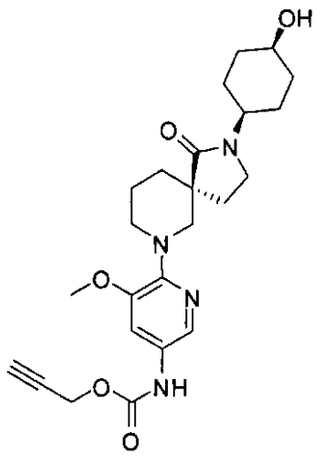
Metil {4-[(5S)-2-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3-metilfenil}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 430.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 505

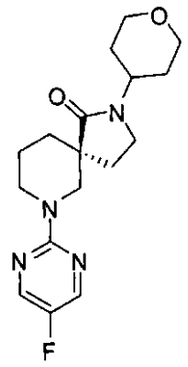
Prop-2-in-1-il {6-[(5S)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-5- metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105. CL-EM: 457.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 506

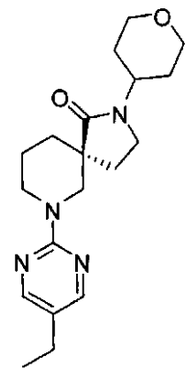
(5S)-7-(5-Fluoropirimidin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 335.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 507

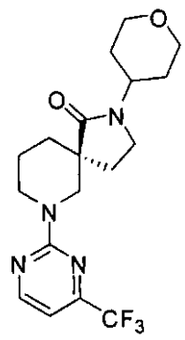
(5S)-7-(5-Etilpirimidin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 345.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 508

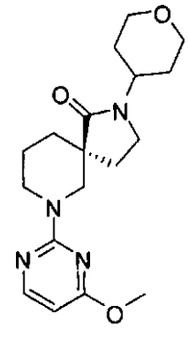
(5S)-2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 385.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 509

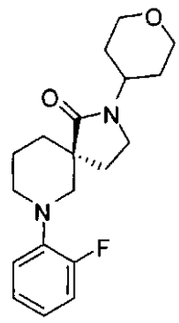
(5S)-7-(4-Metoxipirimidin-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 347.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 510

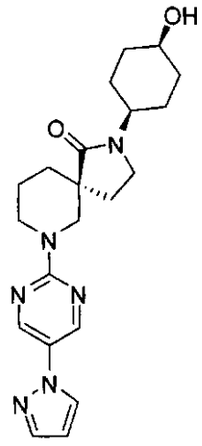
(5S)-7-(2-Fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan -1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 180. CL-EM: 333.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 511

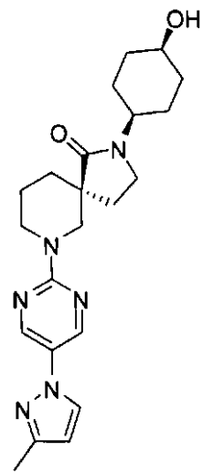
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



A una solución de (5S)-7-(5-bromopirimidin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (30 mg, 0.00007 mol, este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420) en 1,4-dioxano (1 mL, 0.01 mol), se adicionaron 1H-pirazol (6.0 mg, 0.0000880 mol), (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.3 uL, 0.000015 mol), yoduro de cobre(I) (1.4 mg, 0.0000073 mol), y carbonato de potasio (0.0213 g, 0.000154 mol). Después de agitar a 150 °C durante 16 h, se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 397.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 512

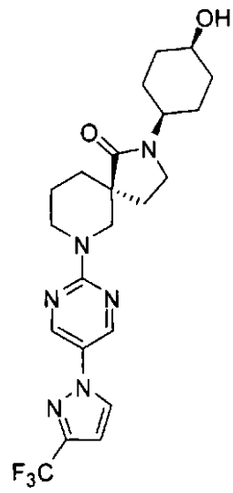
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 511. CL-EM: 411.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 513

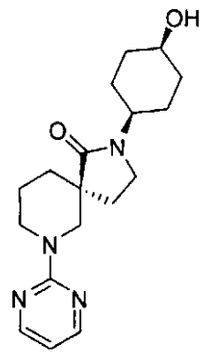
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-{5-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 511. CL-EM: 465.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 514

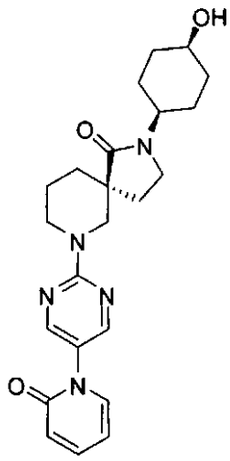
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-pirimidin-2-il-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 331.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 515

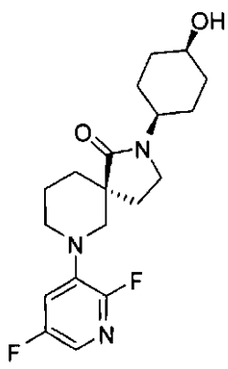
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 511. CL-EM: 424.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 516

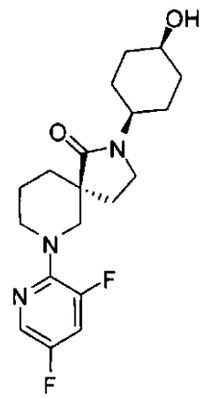
(5S)-7-(2,5-Difluoropiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 366.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 517

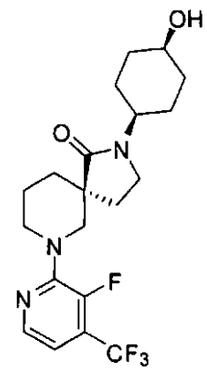
(5S)-7-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 366.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 518

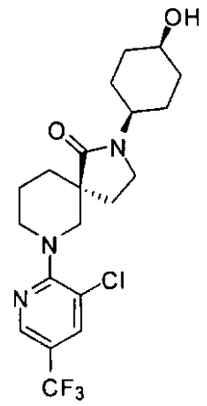
(5S)-7-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 416.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 519

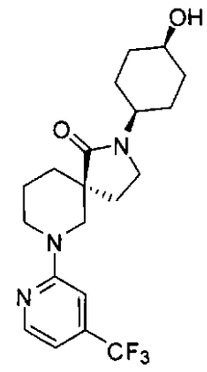
(5S)-7-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 432.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 520

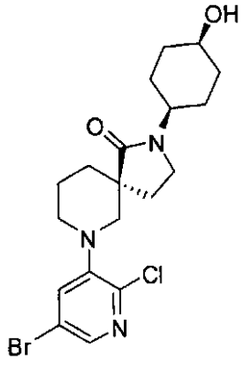
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 398.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 521

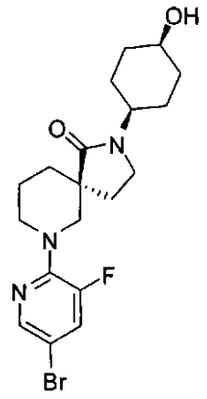
(5S)-7-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 442.2/444.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 522a

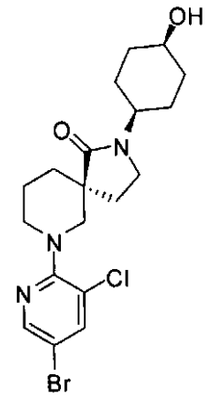
(5S)-7-(5-Bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 426.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 522b

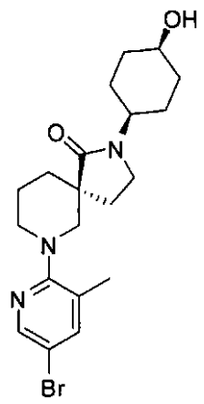
(5S)-7-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 442.2/444.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 523

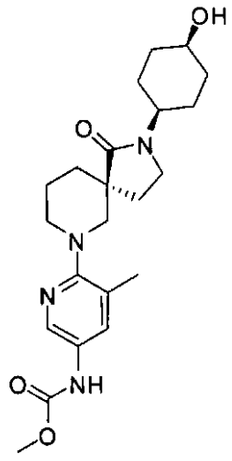
(5S)-7-(5-Bromo-3-metilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: 422.2/424.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 524

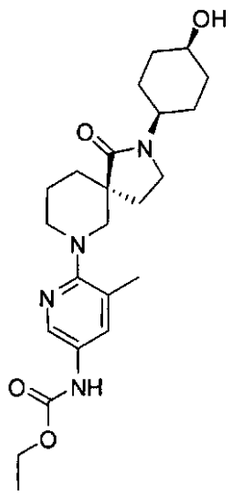
Metil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5- metilpiridin-3-il} carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420, pasos 1 y 2, seguido de procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 105, pasos 1 y 2. CL-EM: 417.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 525

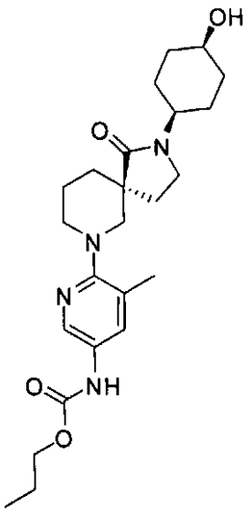
Etil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 431.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 526

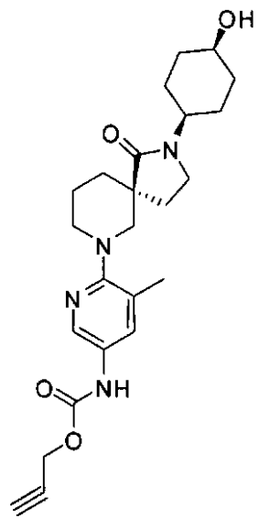
Propil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metilpiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 445.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 527

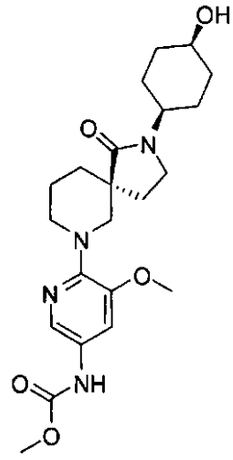
Prop-2-in-1-il {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-5- metilpiridin-3-il} carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 528

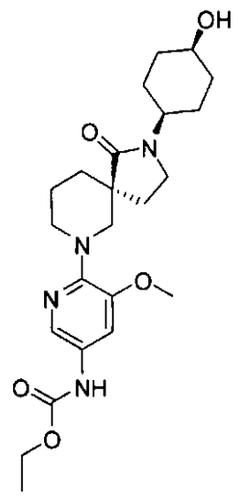
Metil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 529

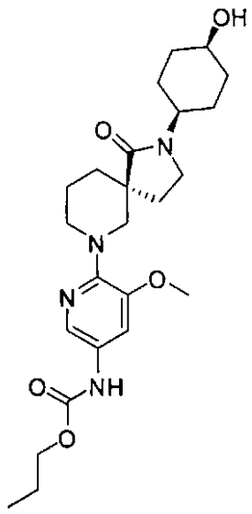
Etil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 447.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 530

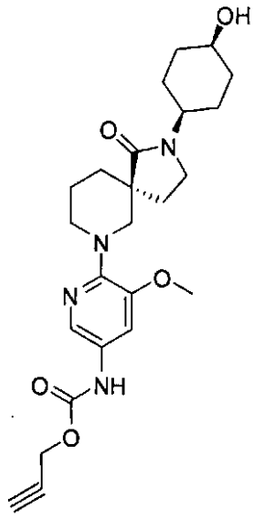
Propil {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 461.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 531

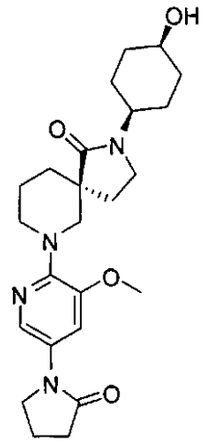
Prop-2-in-1-il {6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-5- metoxipiridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 457.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 532

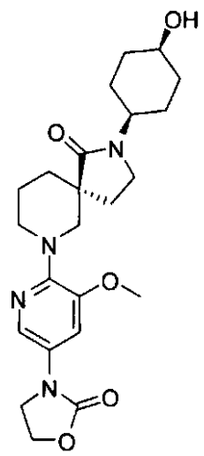
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420, pasos 1 y 2 seguido del uso de procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 443.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 533

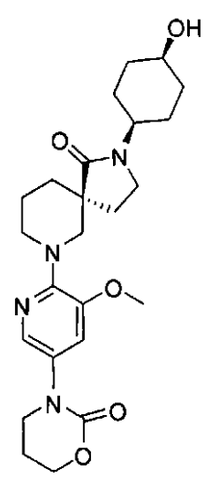
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 532. CL-EM: 445.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 534

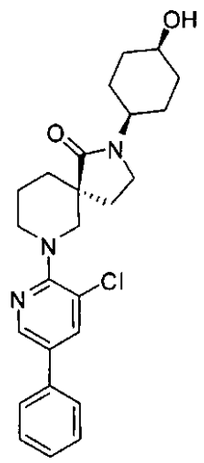
(5S)-2-(cis-4-Hidroxiciclohexil)-7-[3-metoxi-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il) piridin-2-il]-2,7- diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 532. CL-EM: 459.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 535

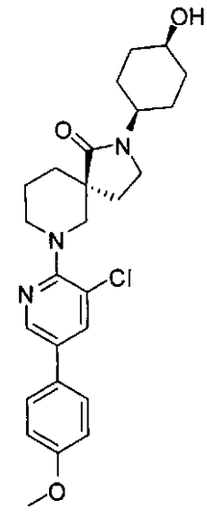
(5S)-7-(3-Cloro-5-fenilpiridin-2-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 420, pasos 1 y 2 seguido del uso de procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 440.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 536a

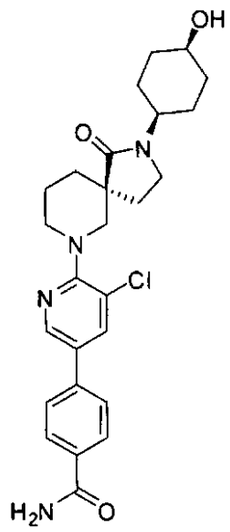
(5S)-7-[3-Cloro-5-(4-metoxfenil)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan- 1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 471.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 536b

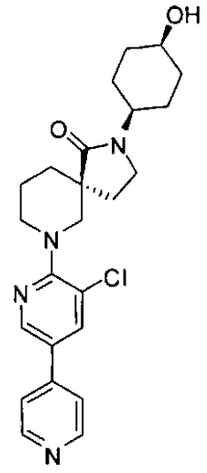
4-{5-Cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3- il}benzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 483.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 537

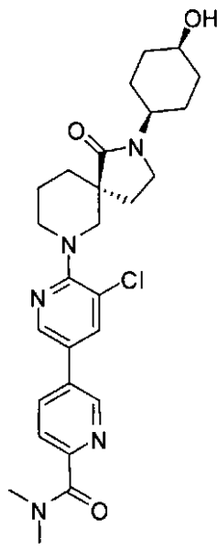
(5S)-7-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-6-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 538

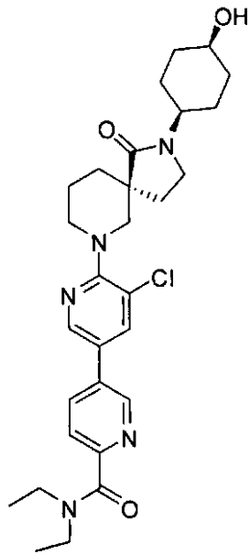
5'-Cloro-6'-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-N,N-dimetil-3,3'-bipiridina-6-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 512.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 539

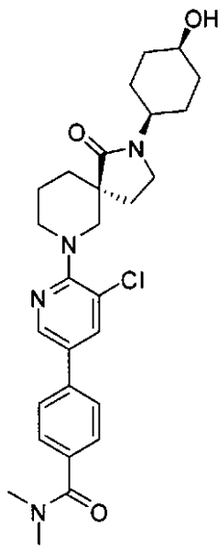
5'-Cloro-N,N-dietil-6'-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]-3,3'-bipiridina-6-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 540.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 540

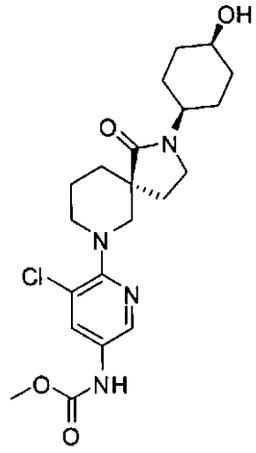
4-{5-Cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]piridin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 511.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 541

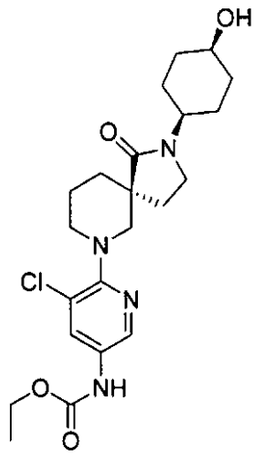
Metil {5-cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 437.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 542

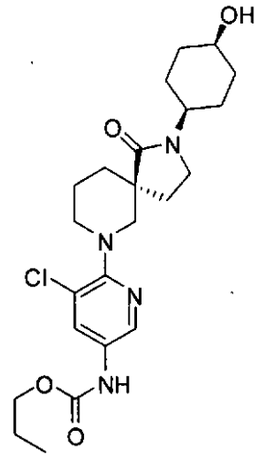
Etil {5-cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]piridin-3-il} carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 451.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 543

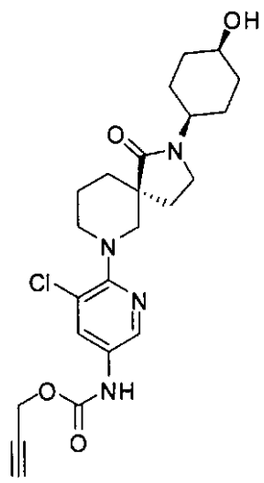
Propil {5-cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro [4.5]dec-7-il]piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 465.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 544

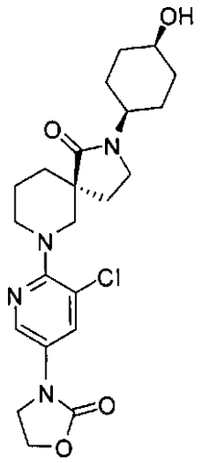
Prop-2-in-1-il {5-cloro-6-[(5S)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il] piridin-3-il}carbamato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 524. CL-EM: 461.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 545

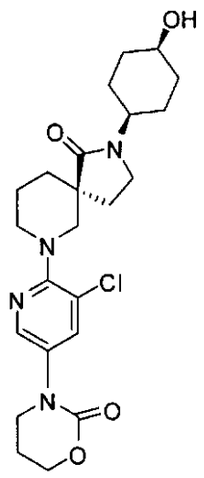
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7- diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 532. CL-EM: 449.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 546

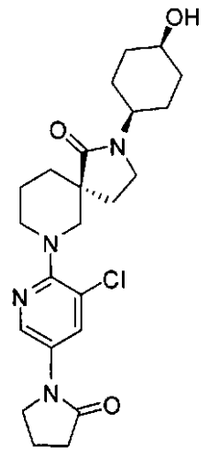
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7- diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 532. CL-EM: 463.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 547

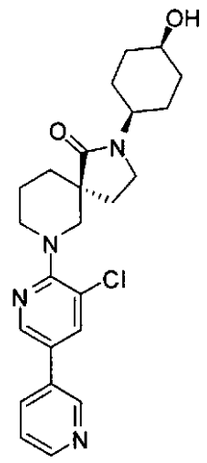
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2-(cis-4-hidroxiciclohexil) -2,7-diazaespiro[4.5] decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 532. CL-EM: 447.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 548

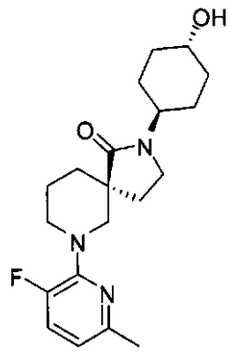
(5S)-7-(5-Cloro-3,3'-bipiridin-6-il)-2-(cis-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 535. CL-EM: 441.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 549

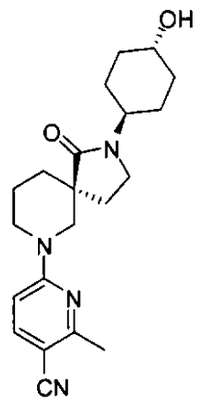
(5S)-7-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 550

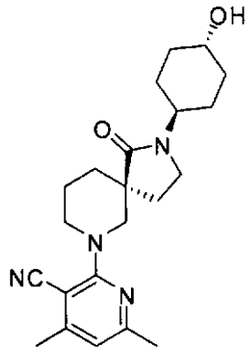
6-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-metilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 369.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 551

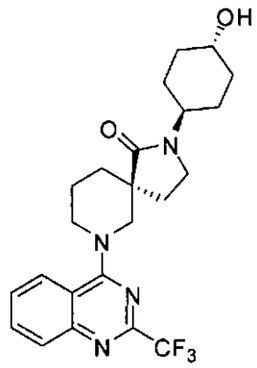
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-4,6-dimetilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 383.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 552

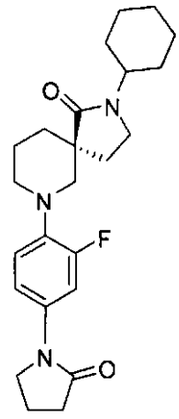
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 449.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 553

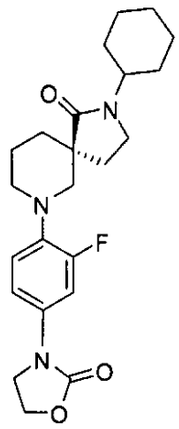
(5S)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 414.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 554

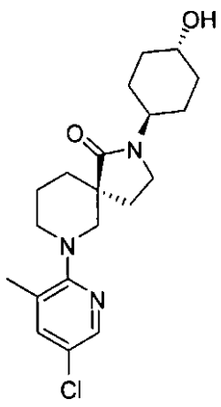
(5S)-2-Ciclohexil-7-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 416.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 555

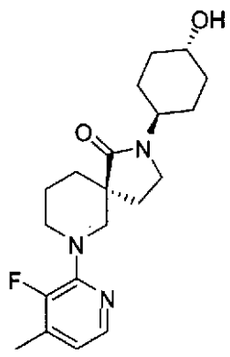
(5S)-7-(5-Cloro-3-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 378.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 556

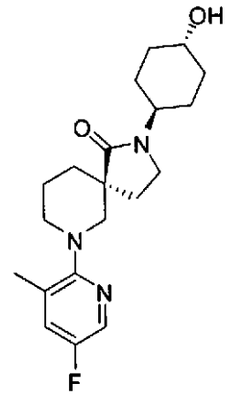
(5S)-7-(3-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 557

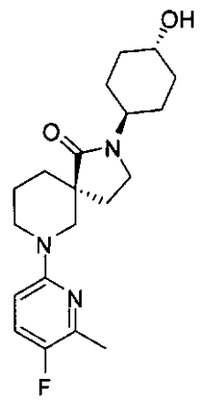
(5S)-7-(5-Fluoro-3-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 558

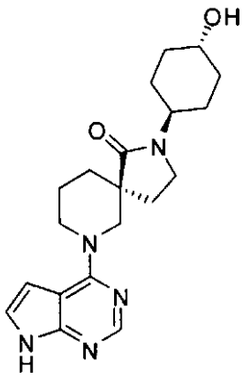
(5S)-7-(5-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 362.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 559

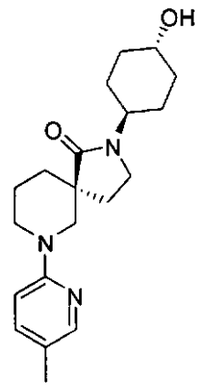
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 370.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 560

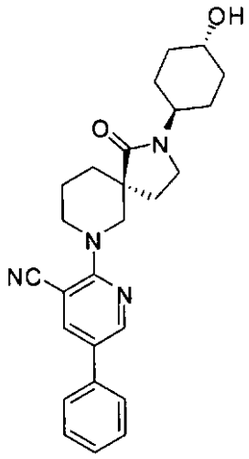
(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-(5-metilpiridin-2-il)-2,7-diazaespiro [4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 93 partiendo de (S)-2-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona preparado usando procedimientos analogos a los descritos en la síntesis del ejemplo 472-a y seguido por una hidrogenación estandar para remover el grupo protector carbobenciloxi (Cbz). CL-EM: 344.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 561

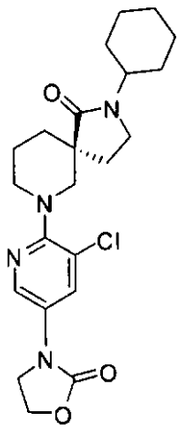
2-[(5S)-2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-5-fenilnicotinonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: 431.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 562

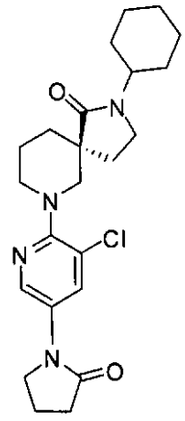
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 563

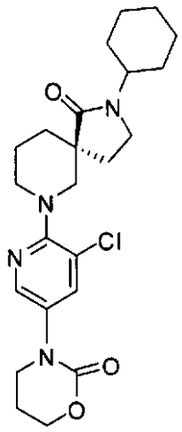
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 431.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 564

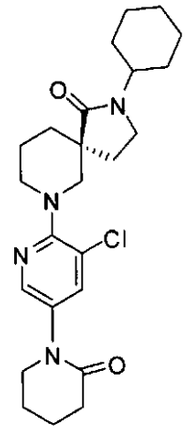
(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 447.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 565

(5S)-7-[3-Cloro-5-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il]-2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-1-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 256. CL-EM: 445.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo A

Ensayo enzimático de 11βHSD1

Todos los ensayos *in vitro* se realizaron con lisados clarificados como fuente de actividad de la 11βHSD1. Mediante centrifugación se colectaron células HEK-293 transitoriamente transfectadas que expresan una versión completa de la 11βHSD1 humana marcada con un epítope. Aproximadamente 2x 10^7 células se resuspendieron en 40 mL de amortiguador de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1 M, $MgCl_2$ 1 mM y sacarosa 250 mM) y fueron lisadas en un microfluidizador. Los lisados se clarificaron mediante centrifugación y se congelaron alícuotas de los sobrenadantes.

Se estimó la inhibición *in vitro* de 11βHSD1 por los compuestos en prueba mediante un ensayo de centelleo de proximidad (SPA). Se diluyeron los compuestos en prueba secos en DMSO a 5 mM. Estos se diluyeron en DMSO a una concentración adecuada para el ensayo SPA. 0.8 μL de una serie de diluciones 1:2 de los compuestos se pusieron en cajas de 384 pozos con DMSO de tal forma que se cubrieran 3 logaritmos de concentraciones de los compuestos. Se adicionaron 20 μL de lisados clarificados a cada pozo. Las reacciones se iniciaron con la adición de 20 μL de una mezcla de sustrato y cofactor en amortiguador de ensayo (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1 M, $MgCl_2$ 1 mM) a una concentración final de NADPH 400 μM, ^{3}H-cortisona 25 nM y TritonX-100 0.007%. Las cajas se incubaron a 37°C durante una hora. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 40 μL de esferas para SPA cubiertas de anticuerpos contra ratón que habían sido preincubadas con carbenoxolona 10 μM y un anticuerpo monoclonal específico a cortisol. Las cajas detenidas se incubaron durante un mínimo de 30 minutos a temperatura ambiente previos a la lectura en un contador de centelleo Topcount. Los controles sin lisado, lisado inhibido y sin anticuerpo monoclonal se determinaron de manera rutinaria. Aproximadamente 30% de la cortisona adicionada es reducida por la 11βHSD1 bajo estas condiciones en la reacción no inhibida

En este ensayo, los compuestos en prueba con un valor de IC_{50} menor a aproximadamente 20 μM se consideraron activos.

Ejemplo B

Ensayos celulares de actividad de HSD

Se aislaron células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMCs) a partir de voluntarios humanos normales mediante centrifugación de densidad de Ficoll. Se adicionaron 4 x10^5 células en cada pozo en 200 μL de medio AIM V (Gibco-BRL) en cajas de 96 pozos. Las células se estimularon durante toda la noche con 50 ng/mL de IL-4 humana recombinante (R&D Systems). A la mañana siguiente, se adicionó cortisona 20 nM (Sigma) en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuesto. Las células se incubaron durante 48 horas y posteriormente se colectaron los sobrenadantes. La conversión de

cortisona a cortisol se determinó mediante un ELISA comercialmente disponible (Assay Design).

En este ensayo, los compuestos de prueba con un valor de IC_{50} menor a aproximadamente 20 μM se consideraron activos.

Ejemplo C

Ensayo Celular para evaluar el antagonismo al RM

Los ensayos de antagonismo al RM se realizaron esencialmente como se ha descrito anteriormente (Jausons-Loffreda y cols. J Biolum and Chemilumin, 1994, 9: 217-221). En general, las células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) se cotransfectaron con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína fusión del dominio de unión a ADN de GAL4 y el dominio de unión al ligando del receptor de mineralocorticoides, 2) uno que contiene la secuencia de activación ascendente de GAL4 posicionado ascendentemente al gen reportero luciferasa de luciérnaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen reportero luciferasa renilla clonado descendentemente del promotor de la timidina quinasa (Promega). Las transfecciones se realizaron usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas estaban listas para su uso en ensayos subsiguientes 24 horas después de la transfección.

Con el objetivo de evaluar la capacidad de un compuesto para ser antagonista del RM, los compuestos de prueba se diluyeron en medio de cultivo celular (E-MEM, FBS 10%, despojado en carbón, L-glutamina 2 mM) suplementado con aldosterona 1 nM y se adicionaron a las células transfectadas durante 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, se determinó la actividad de la luciferasa de luciérnaga (que indica el agonismo al RM por aldosterona) y la luciferasa Renilla (control de normalización) usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-GLO (Promega). Se determinó el antagonismo del receptor de mineralocorticoides monitoreando la capacidad de un compuesto de prueba para atenuar la actividad de la luciferasa de luciérnaga inducida por aldosterona.

Los compuestos con un IC_{50} de 100 μM o menos se consideraron activos.

Varias modificaciones de la invención, sumadas a las aquí descritas, serán evidentes para aquellos versados en la materia de la anterior descripción.

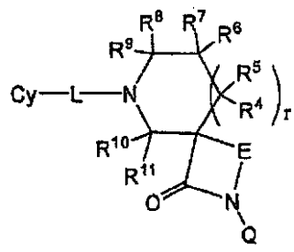
Dichas modificaciones también caen dentro del alcance de las reivindicaciones incluidas. Todas las referencias, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

5

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

cada –W-X-Y-Z es independientemente halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, heteroariloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$;

L es $(CR^{12}R^{13})_{q1}$, y q1 es 0;

Q es ciclohexilo sustituido en la posición 4 con almenos uno de –W'-X'-Y'-Z';

en donde cada uno de –W'-X'-Y'-Z' es independientemente OH, alcoxi C_{1-4}, CN, alquilo C_{1-4}, -O-heteroarilo, -(alquilo C_{1-4})-CN, $COOR^a$, $C(O)NR^cR^d$ o $NR^cC(O)OR^a$;

E es etileno;

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno H;

R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, o $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$,

R^a y $R^{a'}$ son cada uno, independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b y $R^{b'}$ son cada uno, independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

$R^{c'}$ y $R^{d'}$ son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

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

R^e es H, alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con H, OH, amino, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

r es 1

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, heteroariloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo tienilo, tiazolilo, pirazinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, o 1,3-benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente de:

halo, CN, NO_2, alcoxi C_{1-4}, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, alquinilo C_{2-6}, haloalcoxi C_{1-4}, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^eS(O)_2R^b$, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]-oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, y 2-oxo-[1,3]oxazinanilo; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, fenilo, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2-oxo-(2H)-piridinilo, 2-oxo-[1,3]-oxazolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, 2-

oxopiperidinilo o 2-oxo-[1,3]oxazinanilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$ o $COOR^a$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6}, o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^a o SR^a.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo, CN, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-6}, o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 halo o alquilo C_{1-6}.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

9. Un compuesto seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-[2-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]benzonitrilo;

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

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

Isopropil {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato;

Prop-2-in-1-il {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5] dec-7-il]fenil}carbamato;

Metil {4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato;

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

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

Isopropil {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7- il]fenil}carbamato;

Prop-2-in-1-il {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato;

Metil {3-fluoro-4-[2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]fenil}carbamato;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmaceutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.