



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 761**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01945242 .4**
86 Fecha de presentación : **01.06.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1292596**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2003**

54 Título: **Derivados de 1,3,8-triaza-espiro(4.5)decan-4-ona como antagonistas receptores de neurocinina.**

30 Prioridad: **08.06.2000 EP 00112285**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Galley, Guido;**
Godel, Thierry;
Goergler, Annick;
Hoffmann, Torsten;
Kolczewski, Sabine y
Roever, Stephan

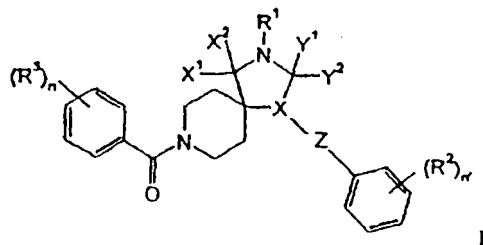
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona como antagonistas receptores de neurocinina.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



I

en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, fenilo o los siguientes grupos $-(CH_2)_m$ -heterociclilo no aromático, que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o es

$-(CH_2)_m$ -heteroarilo, que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos del grupo constituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, CF_3 , bencilo o ciano, o es

$-(CH_2)_m-C(O)-NRR'$,

$-(CH_2)_m-C(O)$ -alquilo inferior,

$-(CH_2)_m-C(O)-O$ -alquilo inferior,

$-(CH_2)_m-O$ -alquilo inferior,

$-(CH_2)_m-CH[C(O)]-O$ -alquilo inferior] $_2$,

$-(CH_2)_m-CH(OH)-CH_2-O$ -fenilo,

$-(CH_2)_m-CH(CF_3)OH$,

$-(CH_2)_m-OH$,

$-(CH_2)_m-CN$,

$-(CH_2)_m-NRR'$,

$-(CH_2)_m$ -cicloalquilo o

$-(CH_2)_m-CHF_2$;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno o alcoxi inferior;

R^3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o CF_3 ;

R, R' son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior;

X es $>N-$, $>C=$ o $>CH-$;

X^1/X^2 son independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo o alcoxi inferior o juntos pueden ser un grupo oxo;

Y^1/Y^2 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_m$ -fenilo o juntos pueden ser un grupo oxo;

Z es un enlace, $-CH_2$ o $-C(O)-$;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 2 ó 3;

n' 0, 1 ó 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I y sus sales se caracterizan por valiosas propiedades terapéuticas. Se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de Neurocinina 1 (NK-1, sustancia P). La sustancia P es un undecapéptido que se encuentra en estado natural perteneciente a la familia de taquiquinina de péptidos, denominándose así este último debido a su pronta acción contráctil sobre el tejido del músculo liso extravascular. El receptor para la sustancia P es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G.

El receptor neuropeptídico para la sustancia P (NK-1) se distribuye ampliamente a través del sistema nervioso de mamíferos (especialmente cerebro y ganglios espinales), el sistema circulatorio y tejidos periféricos (especialmente el duodeno y yeyuno) y están implicados en regular una serie de diversos procesos biológicos.

Las actividades centrales y periféricas de la sustancia de taquiquinina P de mamíferos se ha asociado con numerosas condiciones inflamatorias incluyendo migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad intestinal inflamatoria así como mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (CNS) tal como la enfermedad de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedad (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) y depression (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Evidencia para la utilidad de los antagonistas receptores de taquiquinina en dolor, jaqueca, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesión térmica, enfermedades inflamatorias crónicas tal como artritis reumatoide, hiperreactividad asmática/bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares revisadas en "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

La utilidad de los antagonistas receptores de neuroquinina 1 para el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria se describe adicionalmente en "Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)" y "Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)".

Además los antagonistas receptores de Neuroquinina 1 se desarrollan para el tratamiento de una serie de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de desequilibrio de taquiquinina, en particular sustancia P. Ejemplos de estados en donde ha estado implicada la sustancia P incluyen trastornos del sistema nervioso central tal como ansiedad, depresión y psicosis (WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798).

Los antagonistas receptores de neuroquinina-1 se utilizan además para el tratamiento de cinetosis y para tratamientos de vómito inducido.

En adición, en The New England Journal of Medicine, Vol. 340. N° 3 190-195, 1999 se ha descrito la reducción de emesis inducida por cisplatina mediante un antagonista receptor de neuroquinina-1 selectivo.

Además, el documento US 5.972.937 describe un método para el tratamiento de trastornos psicoimmunológicos o psicosomáticos mediante la administración de un receptor de taquiquinina, tal como antagonista receptor de NK-1.

Se ha expuesto que los antagonistas receptores de NK-1 tienen también un efecto beneficioso en la terapia de lesión de cerebro traumática (declaración oral por el Prof. Nimmo en la International Tachykinin Conference 2000 en La Grande Motte, Francia, 17-20 de octubre de 2000 con el título "Neurokinin 1 (NK-1) Receptor Antagonists Improve the Neurological Outcome Following Traumatic Brain Injury" (Autores: A.J. Nimmo, C. J. Bennett, X. Hu, I. Cernak, R. Vink).

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos antes mencionados, medicamentos que los contienen y su preparación así como el uso de los compuestos antes mencionados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referido antes o en la preparación de medicamentos correspondientes.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse también en forma de sus profármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, ésteres de glicoamida, conjugados glicéridos y similares. Los profármacos pueden adicionar al valor de los presentes compuestos ventajas en absorción, farmacocinéticas en distribución y transporte al cerebro.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos o emesis mediante la administración de antagonistas receptores de NK-1. Un episodio depresivo principal se ha definido como un período de por lo menos dos semanas durante las que, la mayor parte del día y casi cada día, ánimo depresivo o pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades.

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizadas en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

ES 2 296 761 T3

Como aquí se utiliza el término “alquilo inferior” denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de 1-7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

5 Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

Como aquí se utiliza el término “alqueno inferior” denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturado que contiene de 2-7 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, n-butenilo, i-butenilo, t-butenilo y similares.

10 Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 2-4 átomos de carbono.

El término “alcoxi inferior” denota un grupo en donde los residuos de alquilo son como se ha definido antes y que se une vía un átomo de oxígeno.

15 El término “halógeno” denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “cicloalquilo” denota un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3-6 átomos de carbono.

20 El término “heterociclilo no aromático” denota, por ejemplo, pirrolidinilo, 5-oxo-pirrolidinilo, 2-oxa-oxazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos preferidos son pirrolidinilo, 5-oxo-pirrolidinilo, 2-oxa-oxazolidinilo, piperidilo, piperazinilo o morfolinilo.

25 El término “heteroarilo” denota, por ejemplo piridinilo, 1,3,5-triazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, pirazinilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperazinilo o piperidilo. Los grupos preferidos son piridinilo, 1,3,5-triazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, pirazinilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furilo y tienilo.

30 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tal como clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

35 Se prefieren todos los compuestos en donde R^3 es trifluorometilo y n es 2.

Ejemplos preferidos son compuestos en donde X es >N, X^1/X^2 son juntos un grupo oxo e Y^1/Y^2 son ambos hidrógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

40 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
45 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-isopropilamino-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
50 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
55 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(3-dimetilamino-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, y
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

60 Se prefieren además compuestos en donde X es >N-, X^1/X^2 son juntos un grupo oxo y uno de Y^1/Y^2 es hidrógeno y el otro es diferente de hidrógeno.

Ejemplos de estos compuestos son:

65 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

ES 2 296 761 T3

(rac)-2-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-fenil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

5 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

10 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetil-amino-propil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

15 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperazin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

20 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

25 (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y

30 (rac)-8-(3,5-bis-dicloro-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Se prefieren además compuestos en donde X es >N-, X^1/X^2 e Y^1/Y^2 son grupos oxo, por ejemplo los siguientes compuestos:

35 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

40 3-(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-8-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

45 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-il-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona y

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-tiofen-2-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona.

50 Se prefieren además compuestos en donde X es >C=, por ejemplo los siguientes compuestos:

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y

55 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(3-dimetilamino-propil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona.

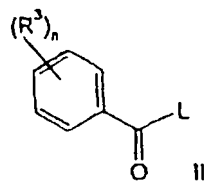
Otros compuestos preferidos son aquellos en donde X es >CH-, por ejemplo el siguiente compuesto:

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.

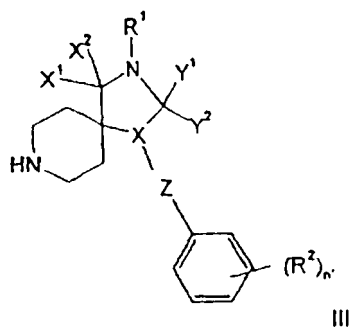
60 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con procesos descritos a continuación, cuyo proceso comprende

65

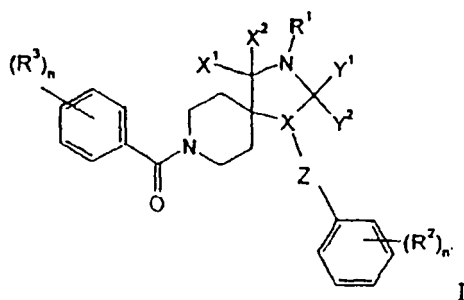
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

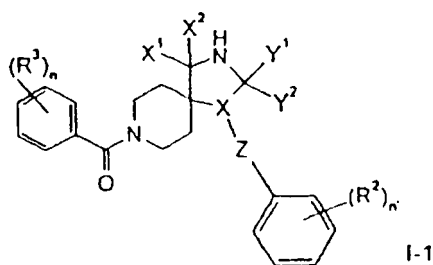


a un compuesto de fórmula



en donde L es un grupo de separación, por ejemplo halógeno, tal como cloro, y los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado, o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



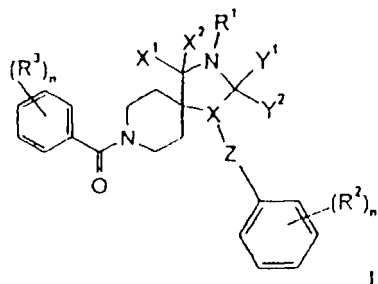
con un compuesto de fórmula



IV

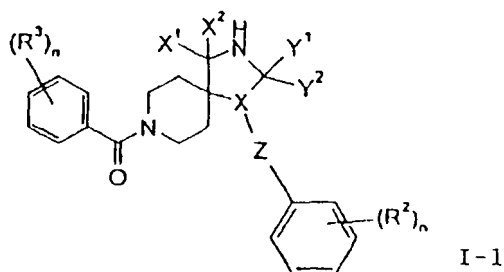
en presencia de hidruro sódico o en presencia de carbonato potásico y CuCl, en donde en la fórmula IV L es un grupo de partida, por ejemplo cloro,

para dar un compuesto de fórmula

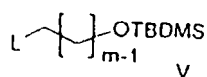


en donde los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado con la provisión de que R^1 no es $-(CH_2)_m-OH$ y X^1/X^2 no son hidroxilo, o

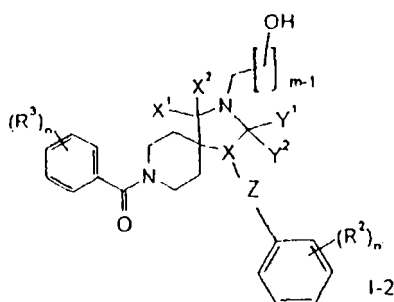
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

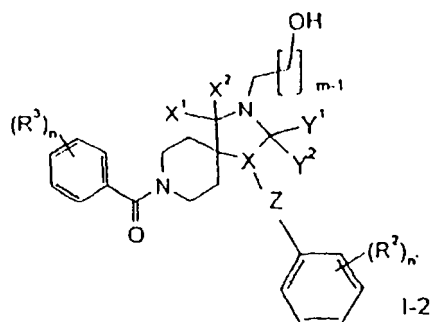


a un compuesto de fórmula



en donde RBDMS es un grupo de terc-butildimetilsililo y las otras definiciones de los sustituyentes se han dado antes,

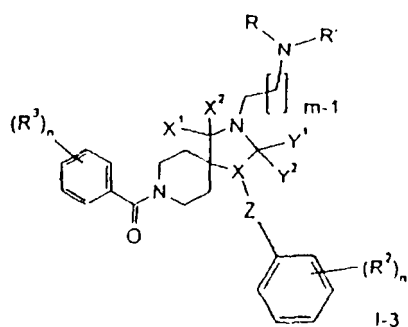
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



después de la activación como mesilato con una amina correspondiente de fórmula

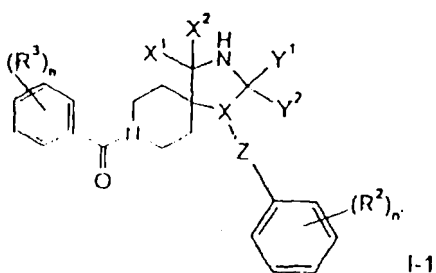


para dar un compuesto de fórmula

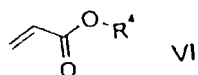


en donde las definiciones de sustituyentes se han dado antes, o

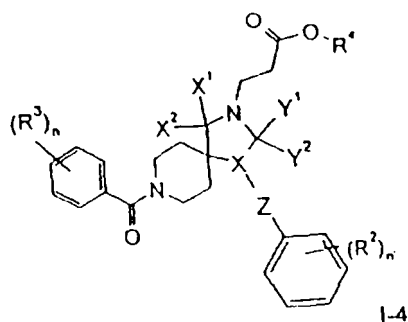
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

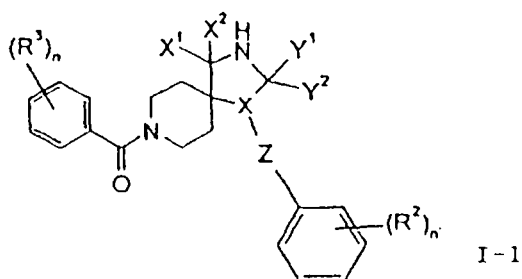


a un compuesto de fórmula

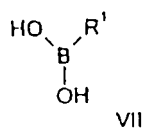


en donde R⁴ es alquilo inferior y las definiciones de los otros sustituyentes se han dado antes, o

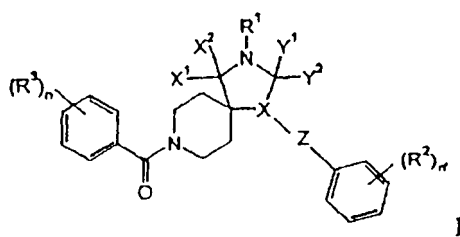
f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

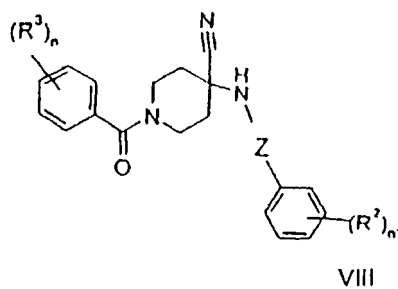


a un compuesto de fórmula

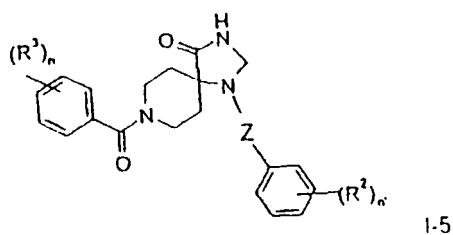


en donde R¹ es fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido como se ha descrito antes y la definición de los sustituyentes restantes se ha dado antes, o bien

g) ciclizar un compuesto de fórmula

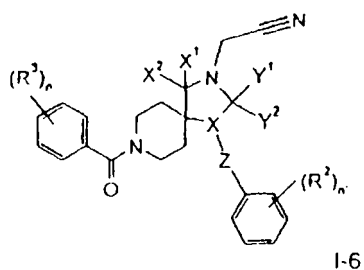


a un compuesto de fórmula

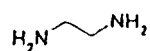


en donde los sustituyentes se han descrito antes, o

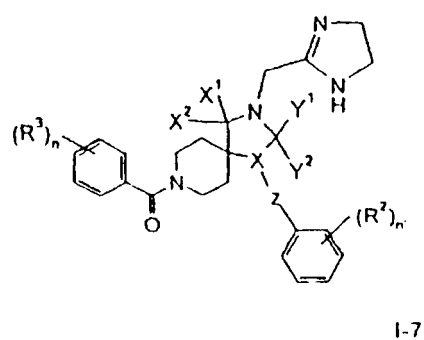
h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con

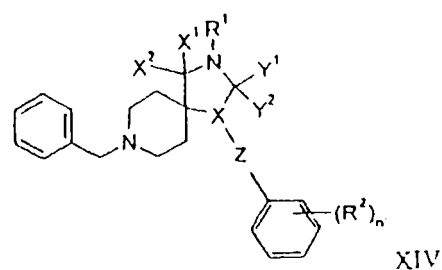


para dar un compuesto de fórmula



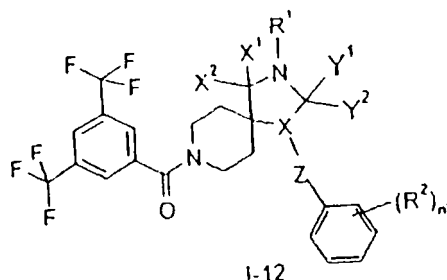
en donde los sustituyentes se han descrito antes, o bien

i) tratar un compuesto de fórmula



ES 2 296 761 T3

con hidrógeno sobre Pd/C y luego con $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ para obtener un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes se han dado antes, o modificar uno o más sustituyentes R^1 - R^3 dentro de las definiciones antes indicadas, y si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

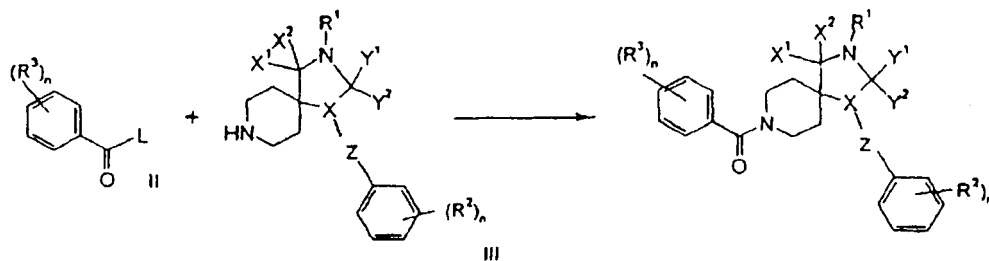
La formación de sal se efectúa a temperatura ambiente de acuerdo con métodos que son de por sí conocidos y que son familiares para cualquier experto en la técnica. Entran en consideración no solo sales con ácidos inorgánicos, sino también sales con ácidos orgánicos. Ejemplos de estas sales son clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfonatos, p-toluensulfonatos y similares.

Los siguientes esquemas de reacción 1-17 describen el proceso para la preparación de compuestos de fórmula I con mayor detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

En los esquemas de reacción se han utilizado las siguientes abreviaciones

NMP	1-metil-2-pirrolidinona
DME	éter dimetílico de etilenglicol
TBDMS	terc-butildimetilsilano
DMF	dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio

Esquema de reacción 1

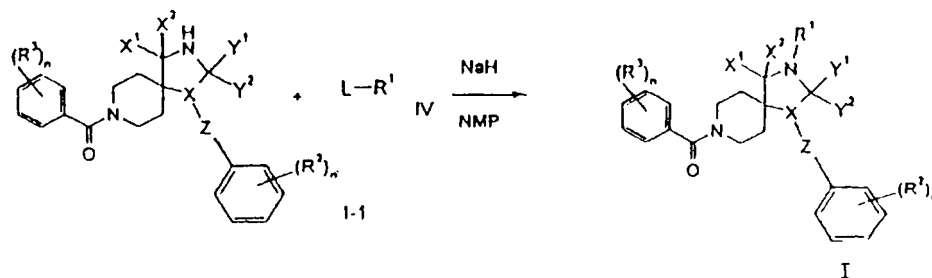


en donde en el esquema de reacción 1 L es un grupo de separación, por ejemplo halógeno, tal como cloro, y los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado.

Se adiciona una solución de un compuesto de fórmula II, por ejemplo cloruro de 3,5-bis-(trifluorometil)benzoilo en diclorometano a una mezcla de un compuesto de fórmula III, que es, por ejemplo, 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y trietilamina en diclorometano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

De acuerdo con el esquema de reacción 1 se han preparado compuestos de los ejemplos 1 a 3.

Esquema de reacción 2

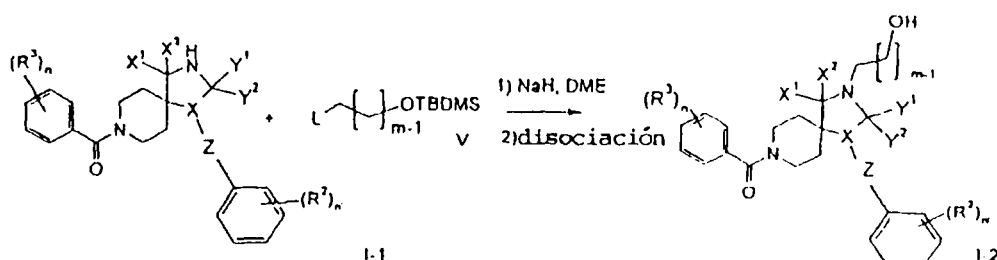


La definición de sustituyentes se ha descrito antes.

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de hidruro sódico y/o NMP (N-metil-2-pirrolidona)/1,2-dimetoxietano. A esta suspensión se adiciona un compuesto de fórmula I-1 y luego se adiciona un compuesto de fórmula IV, que es, por ejemplo, 4-(2-cloroetil)morfolina, 3-(clorometil)piridina, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, 1-(2-cloroetil)pipe-
 20 ridina, 1-(2-cloroetil)pirrolidina, 2-bromoacetamida, 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, metil bromoacetato, bromometil metiléter, dimetil bromomalonato, fenilglicidiléter, 2,4,6-tricloropirimidina, 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanol, 2-picolilcloruro, 4-cloro-metilpiridina, 2,4-dicloropirimidina, metil yoduro, 1-bencil-(2-clorometil)-imidazol-5-clorometil-2-oxazolidinona, 1-cloro-2-dimetilaminoetano, 1-(2-cloroetil)pirrolidina, 4-clo-
 25 rometil-2-metiltiazol, 4,6-dicloropiridina, 2,3,5-tri-cloropiridina, 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina, 2-cloro-piridi-
 na, 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, 3-dimetil-aminopropilcloruro, 4-(clorometil)3,5-dimetilisoxazol o 2,4-dicloro-6-metilpirimidina.

Los ejemplos 4 a 21, 25 a 47, 70 y 86, 87 y 134 se han descrito de acuerdo con el esquema de reacción 2 con mayor detalle.

Esquema de reacción 3

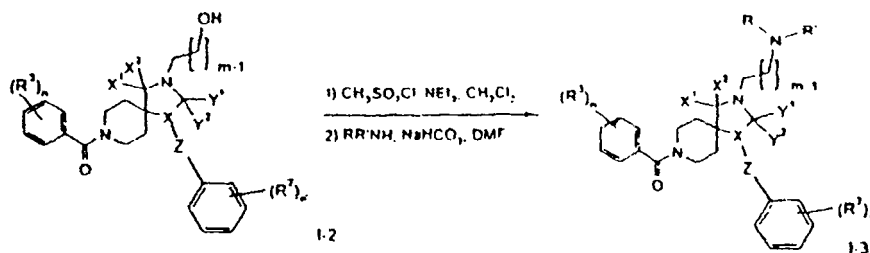


La definición de los sustituyentes se describe anteriormente.

Esta reacción se lleva a cabo bajo condiciones descritas en el esquema de reacción 2, con un compuesto de fórmula I-1 y de fórmula V, cuyo compuesto es, por ejemplo (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano. En una solución de HCl y etanol se disocia el intermedio TNDMS-éter.

Los ejemplos 22 a 24 se han descrito de acuerdo con el esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 4



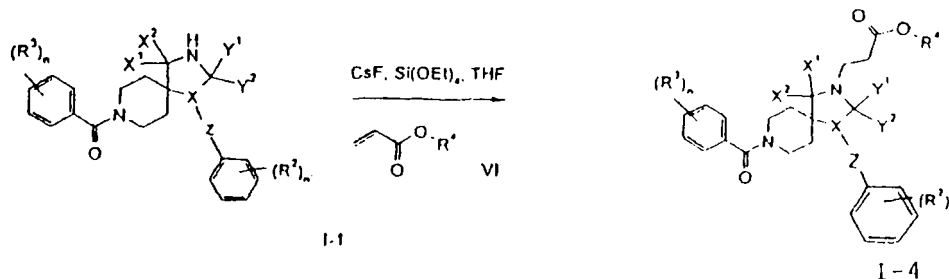
La definición de sustituyentes se ha expuesto antes.

ES 2 296 761 T3

Se adiciona una solución de un compuesto de la fórmula I-1 y trietilamina en diclorometano a una solución enfríada de cloruro de metansulfonilo en diclorometano o DMF y luego se adiciona bicarbonato sódico y una amina de la fórmula RR'MH para obtener un compuesto de la fórmula I-3.

De acuerdo con el esquema de reacción 4 se han descrito los ejemplos 48 a 58.

Esquema de reacción 5

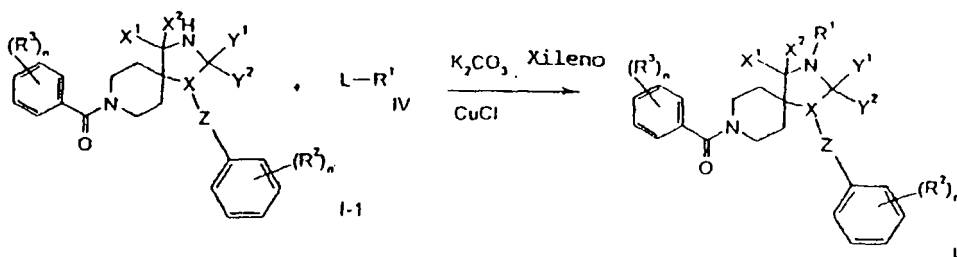


En el esquema de reacción 5, R⁴ es alquilo inferior y la definición de los otros sustituyentes se ha dado antes.

De acuerdo con este esquema de reacción a una mezcla de un compuesto de fórmula I-1, se adiciona fluoruro de cesio y tetraetoxisilano, un compuesto de fórmula VI, por ejemplo etil acrilato. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los ejemplos 59 y 60 se han preparado como se describe en el esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 6

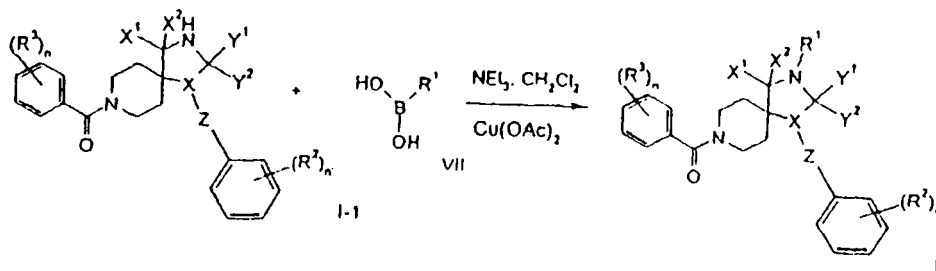


La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Esta reacción se lleva a cabo con una mezcla de un compuesto de fórmula I-1 en presencia de carbonato potásico, CuCl y tris[2-(2-metoxietoxi)-etil]-amina, y con una solución de un compuesto de fórmula IV, que es, por ejemplo, 4,6-dicloropirimidina en xileno.

El ejemplo 61 se ha descrito de acuerdo con el esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 7



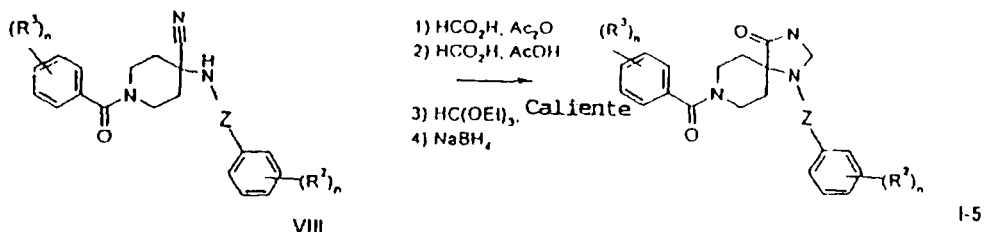
La definición de los sustituyentes se ha dado antes.

ES 2 296 761 T3

Se agita a temperatura ambiente una mezcla de un compuesto de fórmula I-1, un ácido borónico de fórmula VII, acetato cúprico y trietilamina en diclorometano. La cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto deseado de fórmula I.

Los ejemplos 62, 83 y 84 describen el proceso del esquema de reacción 7 con mayor detalle.

Esquema de reacción 8

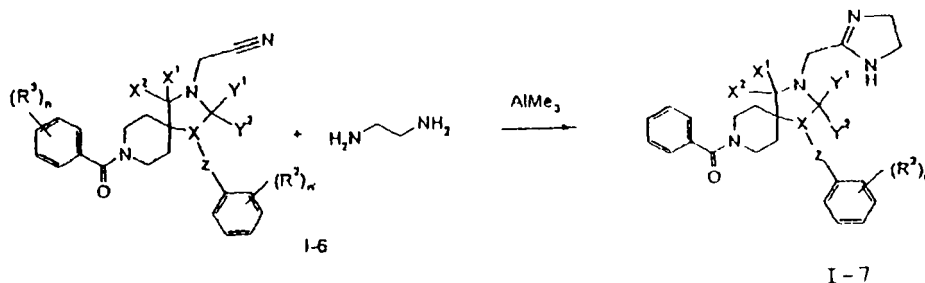


La definición de sustituyentes se ha descrito antes.

Se agita una mezcla de un compuesto de fórmula VIII, ácido fórmico y anhídrido acético a temperatura ambiente para dar el derivado de N-formilo intermedio, que se trata con ácido fórmico y ácido acético para dar la amida intermedia. La amida se disuelve en trietil ortoformato y se hierve. Después de la evaporación se disuelve el sólido en metanol y se adiciona borohidruro sódico a temperatura ambiente. El producto deseado se obtiene mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Los ejemplos 63 a 68 y 85 describen los procesos de acuerdo con el esquema de reacción 8 con mayor detalle.

Esquema de reacción 9

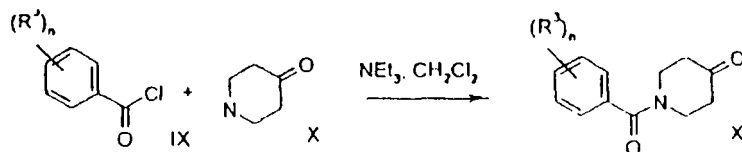


La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Se adiciona un complejo de etilendiamina-trimetil-aluminio a una solución de un compuesto de la fórmula I-6 en tolueno. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 120°.

El ejemplo 69 se ha descrito de acuerdo con el esquema de reacción 9.

Esquema de reacción 10 (Intermedios)



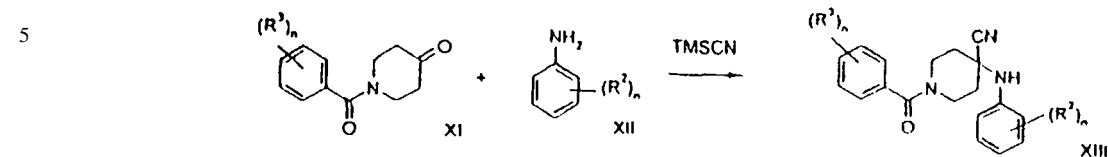
La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

Se adiciona una solución de un compuesto de fórmula IX en diclorometano con enfriamiento a una solución de trifluoroacetato de 4-piperidona y trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El ejemplo A describe con mayor detalle este proceso.

ES 2 296 761 T3

Esquema de reacción 11 (Intermedios)

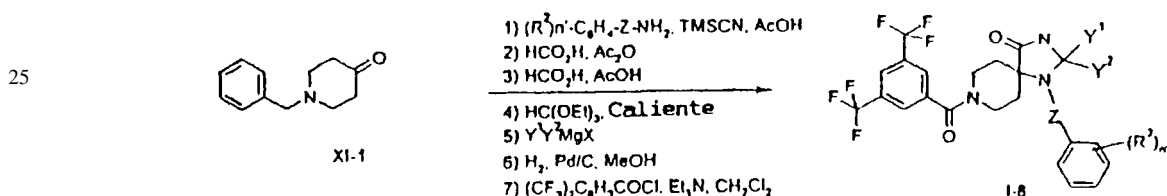


La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

A una solución de un compuesto de fórmula XI en ácido acético se adiciona, con enfriamiento, un compuesto de fórmula XII, por ejemplo 3-cloroanilina, TMSCN.

Los ejemplos B, C, D, E, F, G y H se preparan de acuerdo con el esquema de reacción 11.

Esquema de reacción 12

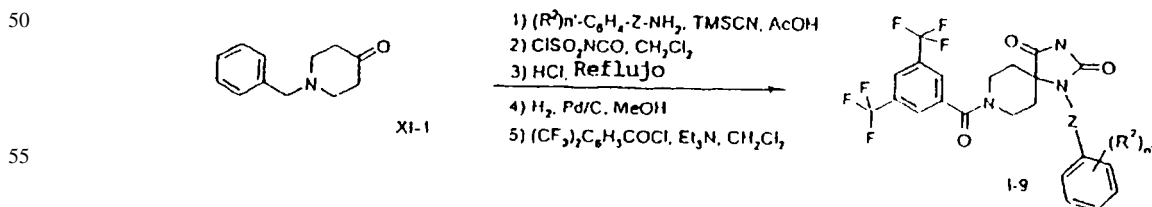


La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

De acuerdo con el esquema de reacción 12 a una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (XI-1) en ácido acético se adiciona un compuesto de la fórmula $(R^2)_n'-C_6H_4-Z-NH_2$, por ejemplo anilina y TMSCN. A una solución del nitrilo amino intermedio en ácido fórmico se adiciona con enfriamiento anhídrido acético y la espuma obtenida se disuelve en ácido fórmico y ácido acético. El intermedio se cicla mediante ebullición en trietilortoformato y a continuación se trata con un reactivo Grignard, por ejemplo con bromuro de metilmagnesio. El intermedio se trata con hidrógeno y paladio sobre carbón en metanol. La última etapa es el tratamiento de la solución obtenida con benzoilcloruro de 3,5-bis-trifluorometilo para obtener un compuesto de fórmula I-8.

Los ejemplos 91 a 109, 112, 114 a 120 y 132 describen los procesos de acuerdo con el esquema de reacción 12 con mayor detalle.

Esquema de reacción 13

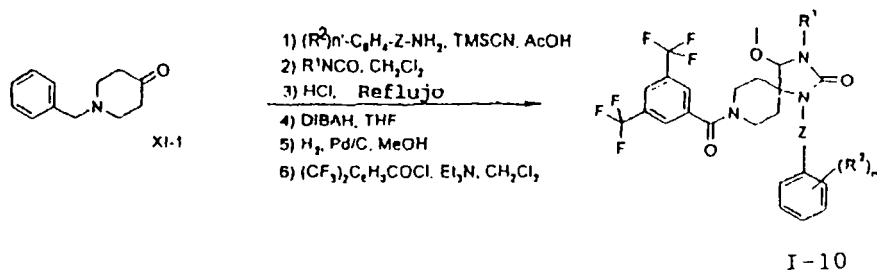


La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

A una solución del compuesto de fórmula XI-1 en ácido acético se adiciona un compuesto de fórmula $(R^2)_n'-C_6H_4-Z-NH_2$, por ejemplo anilina, y TMSCN. Luego a una solución del nitrilo amínico intermedio se adiciona clorosulfonil isocianato. Se suspende el sólido en ácido clorhídrico y se somete a reflujo. Se trata el intermedio con hidrógeno y paladio sobre carbón. La última etapa es el tratamiento con $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ para dar un compuesto de la fórmula I-9.

Los ejemplos 110, 111 y 113 se describen con mayor detalle de acuerdo con el esquema de reacción 13.

5



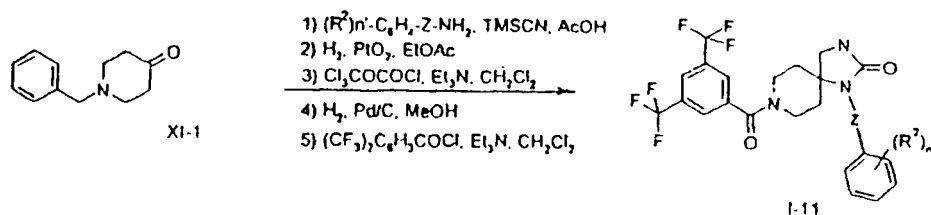
15

20

25

30

35



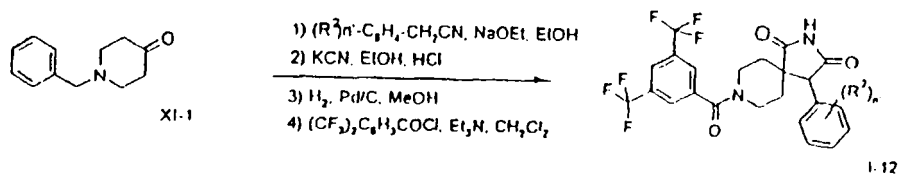
40

45

50

55

60



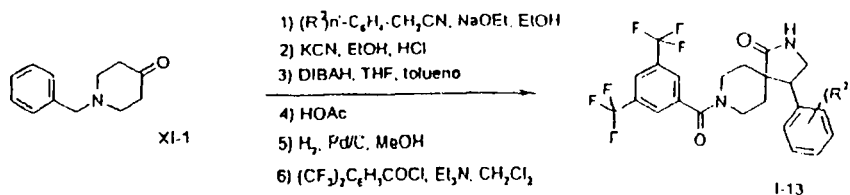
65

16

A una solución de etóxido sódico se adiciona cianuro de bencilo y N-bencil-4-piperidona (XI-1) y se desarrolla la reacción a 85°C durante 3 horas. La elaboración final con clorhídrico concentrado da el (1-bencil-piperidin-4-iliden) fenil-acetonitrilo intermedio que se trata con cianuro potásico. La espiropiperidina protegida por N-bencilo intermedia se trata con hidrógeno y paladio sobre carbón. Después de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se adiciona $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ para dar un compuesto de fórmula I-12.

El ejemplo 156 se prepara de acuerdo con el esquema de reacción 16.

Esquema de reacción 17



La definición de los sustituyentes se ha descrito antes.

A una solución de etóxido sódico se adiciona cianuro de bencilo y N-bencil-4-piperidona (XI-1) y se desarrolla la reacción a 85°C durante 3 horas. La elaboración final con clorhídrico concentrado da el (1-bencil-piperidin-4-iliden)-fenil-acetonitrilo intermedio que se trata con cianuro potásico. La reducción de un grupo carbonilo se lleva a cabo con un exceso de hidruro de diisobutilaluminio y la eliminación se lleva a cabo con ácido acético. La espiropiperidina protegida por N-bencilo intermedia se trata con hidrógeno y paladio sobre carbón. Después de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente se adiciona $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ para dar un compuesto de fórmula I-13.

El ejemplo 161 se prepara de acuerdo con el esquema de reacción 17.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la Neuroquinina 1 (NK-1, sustancia P).

Los compuestos se investigaron de acuerdo con las pruebas que se ofrecen a continuación.

La afinidad de los compuestos de prueba para el receptor NK_1 se evaluó a receptores de NK_1 humanos en células de CHO infectadas con el receptor de NK_1 humano (utilizando el sistema de expresión de virus Semliki) y radiomarcado con $[\text{}^3\text{H}]$ sustancia P (concentración final 0,6 nM). Se llevaron a cabo ensayos de unión en amortiguador HEPES (50 mM, pH 7,4) que contiene BSA (0,04%) leupeptina (8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), MnCl_2 (3 mM) y fosforamidón (2 μM). Los ensayos de unión estuvieron constituidos por 250 μl de suspensión de membrana ($1,25 \times 10^5$ células/tubo de ensayo), 0,125 μl de amortiguador de agente de desplazamiento y 125 ml de $[\text{}^3\text{H}]$ sustancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con por lo menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente después de cuyo tiempo el contenido de los tubos se filtró rápidamente bajo vacío a través de filtros GF/C preempapados durante 60 minutos con PEI (0,3%) con 2 lavados de 2 ml de amortiguador de HEPES (50 mM, pH 7,4). La radioactividad retenida sobre los filtros se midió mediante cuenta de escintilación. Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado en por lo menos 2 experimentos separados.

La afinidad del receptor de NK-1, dada como pK_i , está en el intervalo de 6,5-8,8 para los compuestos ejemplificados. Ejemplos de estos compuestos son

ES 2 296 761 T3

Ejemplo N°	pKi
6	8,66
26	7,47
39	7,03
45	8,29
58	8,08
70	8,37
91	8,12
137	8,34
170	7,96
176	8,12

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo la administración puede efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Pueden utilizarse como estos excipientes lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles sólidos y líquidos, etc.

Los excipientes apropiados para la preparación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar de inversión, glucosa, etc.

Los excipientes apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de enmascarado o antioxidantes. Pueden contener también todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, evidentemente, a las exigencias individuales en cada caso particular, en general, en el caso de la administración oral deberá ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 10 a 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, si bien el límite superior anterior puede también excederse cuando sea necesario.

Los siguientes ejemplos lustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplo 1

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Una solución de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil) benzoil (2,3 ml, 13 mmol) en diclorometano (50 ml) se adicionó con agitación a una mezcla de 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (2,9 g, 13 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) en diclorometano (250 ml) a temperatura ambiente. Se prosiguió la agitación durante 2 horas. Se adicionó agua (150 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano (100 ml). Se agruparon las fases orgánicas, se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (etilacetato/n-hexano 1:1) dio el producto deseado (5,3 g, 89%) punto de fusión 251°C y EM: m/e = 472,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

- 15 *1-fenil-8-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 426,4 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo y 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Ejemplo 3

- 25 *8-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 422,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 1, a partir de cloruro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoilo y 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

Ejemplo 4

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 35 Se suspendió hidruro sódico (34 mg, 60%) en N-metil-2-pirrolidona (2 ml) y se adicionó con agitación 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (200 mg). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se adicionó clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (79 mg). Se calentó la mezcla hasta 100°C con agitación y se mantuvo durante 1 hora a la temperatura. Después de enfriamiento se adicionó solución de bicarbonato sódico saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el producto deseado (180 mg, 73%), EM: m/e = 585,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

- 45 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 563,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 3-(cloro-metil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 6

- 55 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 611,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 7

- 65 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 583,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 8

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 569,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)pirrolidina.

10 Ejemplo 9

2-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-acetamida

- 15 Se preparó del compuesto del título, EM: $m/e = 529,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-bromoacetamida en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 10

20 *2-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-N,N-dimetil-acetamida*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 557,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-clor-N,N-dimetilacetamida en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 11

30 *Éster metílico del ácido [8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]acético*

- 35 Se preparó del compuesto del título, EM: $m/e = 544,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromoacetato de metilo en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 12

40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metoximetil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 45 Se preparó el compuesto del título EM: $m/e = 516,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromometil metiléter en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 13

50 *Éster dimetílico del ácido 2-[8-(3,5-bis-triflorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-malónico*

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 602,0 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y dimetil bromomalonato en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 14

(R,S)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 60 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 622,1 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y fenilglicidiléter en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

65

Ejemplo 15

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 618,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,4,6-tricloropirimidina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

10 Ejemplo 16

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 617,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 17

- 20 *(R,S)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 584,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Ejemplo 18

- 30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-2-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 563,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 2-picolil-cloruro en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 19

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-4-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 563,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 4-clorometil-piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 20

- 50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4-cloro-pirimidin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 584,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,4-dicloropirimidina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

55 Ejemplo 21

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4-cloro-6-metil-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 60 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 598,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 22

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 530,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y (3-bromopropoxi)-terc-butil-dimetilsilano en 1,2-dimetoxietano como disolvente. HCl en etanol (3% concentrado) disoció el intermedio TBDMS-éter.

10

Ejemplo 23

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 530,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y (3-bromoetoxi)-terc-butil-dimetilsilano. HCl en etanol (3% concentrado) disoció el intermedio TBDMS-éter.

20 Ejemplo 24

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 516,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloroetoxitrimetilsilano en 1,2-dimetoxietano como disolvente. Cromatografía de gel de sílice disoció el intermedio TMS-éter.

Ejemplo 25

30

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 550,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloropirimidina.

Ejemplo 26

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

40

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 617,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,3,5-tricloropiridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

45

Ejemplo 27

2-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-6-metil-nicotinonitrilo

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 588,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-3-cianopiridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

55 Ejemplo 28

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 60 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 651,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

65

Ejemplo 29

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(5-etil-pirimidin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 578,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-5-etilpirimidina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

10 Ejemplo 30

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(4-trifluoro-metil-pirimidin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 618,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 31

20

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-cloro-pirazin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 584,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,3-dicloropirazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 32

- 30 *Éster etílico del ácido [8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-acético*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 558,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y etil bromoacetato en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 33

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-cloro-quinoxalin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 634,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,3-dicloroquinoxalina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

45

Ejemplo 34

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(6-cloro-pirazin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 584,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,6-dicloropirazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

55 Ejemplo 35

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-pirazin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 60 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 550,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloropirazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 36

[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]acetonitrilo

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 510,1$ (M^+), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromoacetonitrilo en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

10 Ejemplo 37

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dimetoxi-piridin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 610,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-piridina.

Ejemplo 38

- 20 *(S)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 598,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y éster (S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutílico del ácido toluen-4-sulfónico en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 39

- 30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 679,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 40

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3-cloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 645,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 41

- 50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 625,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 42

- 60 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 645,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 43

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 645,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 44

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 597,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 45

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 577,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 46

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-metoxi-fenil)-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 592,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 47

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazin-2-il)-1-(2-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 640,2 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 48

8-(3,5-bis-trifluorometoxi-benzoil)-3-(3-imidazol-1-il-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se enfrió a 0°C una solución de 8-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4.5]decan-4-ona (128 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (35 µl, 0,27 mmol) en diclorometano (2 ml). Se adicionó una solución de cloruro de metansulfonilo (19 µl, 0,25 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 horas a 0°C. Se adicionó bicarbonato sódico (solución saturada, 2,5 ml), se separaron las fases, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:1) dio el mesilato intermedio. Se disolvió el mesilato en dimetil-formamida (6 ml), bicarbonato sódico (70 mg, 0,74 mmol) e imidazol (26 mg, 0,37 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 días a 80°C. La filtración y evaporación del disolvente dio un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 9:1), lo que dio el producto deseado (23 mg, 16%), EM: m/e = 580,1 (M+H⁺).

Ejemplo 49

8-(3,5-bis-trifluorometoxi-benzoil)-3-(3-isopropilamino-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 571,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona e isopropilamina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 50

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 612,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 1-metilpiperazina.

10 Ejemplo 51

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetilamino-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 558,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y dime-tilamino.

Ejemplo 52

20 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-imidazol-1-il-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 566,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 49 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona e imidazol.

25 Ejemplo 53

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-isopropilamino-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 30 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 557,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona e isopropila-mina.

35 Ejemplo 54

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 40 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 598,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 1-metilpi-perazina.

45 Ejemplo 55

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-dimetilamino-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 543,2 (M+H⁺), de conformidad con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y dime-tilamina.

Ejemplo 56

55 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-dimetilamino-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 557,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y dimetila-mino.

60 Ejemplo 57

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-isopropilamino-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 571,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona e iso-propilamina.

Ejemplo 58

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 583,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 48 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y pirrolidina.

Ejemplo 59

- 10 *Éster etílico del ácido 3-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-propiónico*

- 15 A una mezcla de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (1,0 g, 2,1 mmol), fluoruro de cesio (32 mg, 0,21 mmol) y tetraetoxisilano (475 ml, 2,1 mmol) en THF (10 ml) se adicionó etil acrilato (254 ml, 2,3 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 día a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:2), lo que dio el producto deseado (0,9 g, 75%), EM: $m/e = 572,1 (M+H^+)$.

Ejemplo 60

- 20 *Éster metílico del ácido 3-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-propiónico*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 558,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 59 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y metil acrilato.

Ejemplo 61

- 30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 35 Se agitó e hirvió durante 18 horas una mezcla de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro [4.5]decan-4-ona (0,1 g, 0,21 mmol), carbonato potásico (59 mg, 0,42 mmol), CuCl (2 mg, 0,021 mmol), tris[2-(2-metoxietoxi)-etil]-amina (1,5 ml) y 4,6-dicloropirimidina (32 mg, 0,21 mmol) en xileno (5 ml). Se enfrió la mezcla, se lavó con agua, amoníaco en agua (10%) y de nuevo agua. La evaporación del disolvente dio un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:2), lo que dio el producto deseado (29 mg, 24%), punto de fusión 212-214°C y EM: $m/e = 584,1 (M+H^+)$.

Ejemplo 62

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 45 Una mezcla de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (0,1 g, 0,21 mmol), ácido 4-piridilborónico (52 mg, 0,42 mmol), acetato cúprico (58 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (60 ml, 0,42 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) dio el producto deseado (26 mg, 21%), EM: $m/e = 549,1 (M+H^+)$.

Ejemplo 63

- 50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 55 A una solución de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(3-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo (6,2 g, 13 mmol) en ácido fórmico (80 ml) se adicionó con enfriamiento anhídrido acético (80 ml). Se prosiguió la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio 7,2 g de espuma blanca, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 60 Se disolvió el sólido en ácido fórmico (74 ml) y se adicionó ácido acético (7,4 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes, se adicionó solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo fue una espuma blanca (7,5 g), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 65 Se disolvió el sólido en trietil ortoformato (320 ml) y se hirvió durante una semana. Después del enfriamiento se evaporó el disolvente, lo que dio 8,5 g de espuma pardusca que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- Se disolvió el sólido en metanol (300 ml), se adicionó borohidruro sódico (1,03 g, 27 mmol) a la solución y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 1 hora a 60°C. Después del enfriamiento se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en diclorometano (250 ml) y se lavó con amoníaco enfriado con hielo (12%). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, y se agruparon las fases orgánicas y se secó con

ES 2 296 761 T3

MgSO₄. La evaporación dio 8,1 g de residuo pardo claro. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 50:1) dio el producto deseado (2,7 g, 41%), punto de fusión 235-236°C y EM: m/e = 506,2 (M+H⁺).

5 Ejemplo 64

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(4-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

10 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 233-235°C y EM: m/e = 506,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo.

Ejemplo 65

15 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

20 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 220-222°C y EM: m/e = 540,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo.

Ejemplo 66

25 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 164-168°C y EM: m/e = 486,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolilamino-piperidin-4-carbonitrilo.

30 Ejemplo 67

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

35 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 157-159°C y EM: m/e = 506,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo.

40 Ejemplo 68

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-metoxi-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

45 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 502,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-metoxi-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo.

Ejemplo 69

50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-metil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se adicionó complejo de etilendiamina-trimetilaluminio (0,8 mmol) a una solución de [8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-acetonitrilo (0,2 g, 0,4 mmol) en tolueno (1,5 ml) y se calentó a 120°C durante 18 horas.

55 La cromatografía sobre gel de sílice (dicloro-metano/metanol 9:1) dio el producto deseado (14 mg, 6%), EM: m/e = 554,2 (M+H⁺).

Ejemplo 70

60 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

65 Se suspendió 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (253 mg) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y se adicionó hidruro sódico (24 mg, 60%) con agitación a temperatura ambiente. Después de 15 minutos se adicionó yoduro de metilo (78 mg) y se prosiguió la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) dio el producto deseado (152 mg, 59%), EM: m/e = 520,1 (M+H⁺).

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 71

3-(1-bencil-1H-imidazol-2-ilmetil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

5 Se suspendió 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (253 mg) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y se adicionó hidruro sódico (24 mg, 60%) con agitación a temperatura ambiente. Después de 15 minutos se adicionó 1-bencil-(2-clorometil)-imidazol (121 mg) y se prosiguió la agitación durante la noche a 80°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se adicionó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo.
10 Se agruparon las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) dio el producto deseado (215 mg, 64%), EM: m/e = 676,0 (M+H⁺).

Ejemplo 72

15 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 604,9 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 5-clorometil-2-oxazolidinona.

Ejemplo 73

25 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(2-dimetilamino-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 577,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano.

Ejemplo 74

35 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 603,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Ejemplo 75

45 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 617,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 4-clorometil-2-metiltiazol.

Ejemplo 76

50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

55 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 618,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 4,6-dicloro-pirimidina.

Ejemplo 77

60 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 652,9 (100, M+H⁺), 654,9 (100, M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2,3,5-tricloropiridina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 78

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 651,9 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina.

Ejemplo 79

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 584,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-pirimidina.

Ejemplo 80

2-[8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-4-oxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-il]-N,N-dimetil-acetamida

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 591,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida.

Ejemplo 81

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(3-dimetilamino-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 591,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y clorhidrato de 3-dimetilaminopropilcloruro.

Ejemplo 82

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il-metil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 615,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol.

Ejemplo 83

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-piridin-3-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se disolvió 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (253 mg) en diclorometano (5 ml), se adicionó ácido 3-piridinborónico (246 mg), trietilamina (101 mg) y acetato de cobre (II) (136 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo =2:1), lo que dio el producto deseado (120 mg, 41%); EM: m/e = 583,0 (M+H⁺).

Ejemplo 84

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 583,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 83 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y ácido 4-piridinborónico.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 85

1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 486,3 (M+H⁺) de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de 4-bencilamino-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-carbonitrilo.

Ejemplo 86

10

1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 500,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona e yoduro de metilo.

Ejemplo 87

20 *Clorhidrato de 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 583,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 71 a partir de 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Ejemplo 88

30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-bencil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 35 Se disolvió 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (292 mg) en metanol (5 ml) y se adicionó paladio sobre carbón (10%, 78 mg). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente, durante 30 minutos, se filtró la mezcla sobre celite y se evaporó el disolvente.

- 40 Se disolvió el residuo en 1,2-dicloroetano (5 ml), 2-clorobenzaldehído (71 mg), ácido acético (300 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (148 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) lo que dio el producto deseado (160 mg, 62%), EM: m/e = 520,1 (M+H⁺).

Ejemplo 89

45 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(3-cloro-bencil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 534,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 88 a partir de 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 3-clorobenzaldehído.

Ejemplo 90

55

1-benzoil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 60 Se disolvió 1-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (50 mg) en metanol (2 ml) y se adicionó paladio sobre carbón (10%, 13 mg). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente, durante 30 minutos, se filtró la mezcla sobre celite y se evaporó el disolvente.

- 65 Se disolvió el residuo en diclorometano (2 ml), se adicionó trietilamina (22 mg) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se adicionó cloruro de benzoilo (14 mg) y se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo), lo que dio el producto deseado (30 mg, 60%), EM: m/e = 500,2 (M+H⁺).

Ejemplo 91

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

A una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (18,9 g, 100 mmol) en ácido acético (150 ml) se adicionó a 0°C anilina (10,2 g, 110 mmol) y cianuro de trimetilsililo (12,5 ml, 100 mmol). Se agitó la suspensión durante 22 horas a

ES 2 296 761 T3

temperatura ambiente. Luego se adicionó la mezcla de reacción a hielo-agua (350 ml) y se adicionó amoníaco hasta pH 9. Después de extraerse la mezcla con diclorometano se agruparon las fases orgánicas, se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en éter dietílico, lo que dio el amino nitrilo intermedio (19,2 g, 66%).

A una solución del amino nitrilo intermedio (16,0 g, 55 mmol) en ácido fórmico (210 ml) se adicionó con enfriamiento anhídrido acético (210 ml). Se prosiguió la agitación durante 2 horas y media a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio una espuma blanca, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió la espuma en ácido fórmico (210 ml) y se adicionó ácido acético (21 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes, se adicionó la solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo fue una espuma blanca (18,2 g), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió el sólido en trietil ortoformato (500 ml) y se hirvió durante la semana. Después del enfriamiento se evaporó el disolvente, lo que dio 18,5 g de espuma pardusca que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió la espuma parda (7,68 g, 24 mmol) en THF (80 ml) y se adicionó lentamente a temperatura ambiente a bromuro de metilmagnesio (24 ml 3M en dietiléter, 72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción con cloruro amónico saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas y se secaron con MgSO_4 . La evaporación dio 7,64 g de residuo pardo claro. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo, trietilamina 40:20:1) dio la piperidina n-bencil protegida intermedia (3,7 g, 46%).

El intermedio (3,7 g, 11 mmol) se disolvió en metanol (125 ml) y se adicionó paladio sobre carbón (10%, 1,25 g). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

Se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml), se adicionó trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) y cloruro de 3,5-bistrifluorometil benzoilo (1,8 ml, 10 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo, trietilamina 20:10:1), lo que dio el producto deseado (4,17 g, 86%), EM: $m/e = 486,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 92

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-fenil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 576,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, anilina y cloruro de fenetil magnesio.

Ejemplo 93

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-isopropil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 514,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, anilina y cloruro de isopropil magnesio.

Ejemplo 94

(rac)-2-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 562,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, anilina y cloruro de bencil magnesio.

Ejemplo 95

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,2-difenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 548,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, anilina y cloruro de fenil magnesio.

Ejemplo 96

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 500,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina y bromuro de metil magnesio.

Ejemplo 97

10

(rac)-2-bencil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

15

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 576,0 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina y cloruro de bencil magnesio.

Ejemplo 98

20

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-fenil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 562,3 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina y cloruro de fenil magnesio.

Ejemplo 99

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-riaza-espiro[4.5]decan-4-ona

30

Se disolvió *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* (200 mg, 0,41 mmol) en dimetil formamida (10 ml) e hidruro sódico (40 mg, 60% en aceite mineral, 1 mmol) y se adicionó cloruro de 3-clorometil piridinio (82 mg, 5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (30 ml) y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. Se purifico el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo), lo que dio el producto deseado (219 mg, 93%), EM: $m/e = 577,0 (M+H^+)$.

35

Ejemplo 100

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

40

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 500,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*, 1-bencil-piperidin-4-ona y yoduro de metilo.

45

Ejemplo 101

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

50

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 583,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*, 1-bencil-piperidin-4-ona y 1-(2-cloroetil)pirrolidina.

Ejemplo 102

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-metil-tiazo-4-il-metil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

60

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 597,0 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* 1 bencil-piperidin-4-ona y 4-clorometil-2-metiltiazol.

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 103

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-ciclopropilmetil-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 540,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*, 1-bencil-piperidin-4-ona y bromuro de ciclopropilmetilo.

10 Ejemplo 104

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetilamino-propil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 571,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*, 1-bencil-piperidin-4-ona y cloruro de dimetilamino 1-propilo.

20 Ejemplo 105

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 571,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* y yoduro de metilo.

Ejemplo 106

- 30 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 597,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* y 1-(2-cloro-etil)pirrolidina.

Ejemplo 107

- 40 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 610,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* y 1-(2-cloro-etil)piperidina.

Ejemplo 108

- 50 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperazin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 626,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* y 1-(2-cloro-etil)piperazina.

Ejemplo 109

- 60 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 563,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 63 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona* y ácido piridin-4-borónico.

Ejemplo 110

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

5 A una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (18,9 g, 100 mmol) en ácido acético (150 ml) se adicionó a 0°C anilina (10,2 g, 110 mmol) y cianuro de trimetilsililo (12,5 ml, 100 mmol). Se agitó la suspensión durante 22 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionó la mezcla de reacción a hielo-agua (350 ml) y se adicionó amoníaco hasta pH 9. Después de extraerse la mezcla con diclorometano se agruparon las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en éter dietílico, lo que dio el amino nitrilo intermedio (19,2 g, 66%).

10 A una solución del amino nitrilo intermedio (5,0 g, 17,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se adicionó isocianato de clorosulfonilo (1,65 ml, 19 mmol). Se prosiguió la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 Se suspendió el sólido blanco en ácido clorhídrico 1N (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se ajustó el pH a exactamente 7 mediante adición de solución de hidróxido sódico al 15% y luego se extrajo la mezcla con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas y se secaron con MgSO₄. La evaporación dio 5,4 g de un residuo sólido. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo 1:1) dio espiropiperidina n-bencil protegida intermedia (2,6 g, 45%).

20 Se disolvió el intermedio (500 mg, 1,5 mmol) en metanol (30 ml) y paladio sobre carbón (10%, 100 mg) y se adicionaron 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

25 Se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml), se adicionó trietilamina (0,63 ml, 4,5 mmol) y benzoilcloruro de 3,5-bis-bis-trifluorometilo (0,27 ml, 1,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo 1:1), lo que dio el producto deseado (414 mg, 57%), EM: m/e = 486,3 (M+H⁺).

Ejemplo 111

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

35 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 498,3 (M-H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 110 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona y o-toluidina.

Ejemplo 112

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-diona

45 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 577,0 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 3-(hidroximetil)-piridina.

Ejemplo 113

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1,3-difenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-diona

50 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 562,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 110 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, anilina y fenil isocianato.

Ejemplo 114

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

60 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 591,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 3-(hidroximetil)-piridina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 115

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 597,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

10 Ejemplo 116

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 609,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol.

Ejemplo 117

- 20 *3-(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 630,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 2-(clorometil)-bencimidazol.

Ejemplo 118

- 30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 611,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 4-clorometil-2-metiltiazol.

Ejemplo 119

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 581,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

Ejemplo 120

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 599,0$ (M^+), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 5-clorometil-2-oxazolidinona.

Ejemplo 121

- 55 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-il-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 60 Se disolvió 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona (200 mg, 0,41 mmol) en dioxano seco (10 ml) y se adicionó secuencialmente trifetilfosfina (145 mg, 0,54 mmol), alcohol furfurílico (53,1 mg, 0,54 mmol) y dietilazodicarboxilato (40% en tolueno, 0,54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano), lo que dio el producto deseado (143 mg, 61%), EM: $m/e = 566,1$ ($M+H^+$).

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 122

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-3-il-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 566,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 3-furan metanol.

Ejemplo 123

- 10 *(S)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(5-oxo-pirrolidin-2-il-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 583,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y (S)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona.

Ejemplo 124

- 20 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 595,0 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 5-metilisoxazol-3-metanol.

Ejemplo 125

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-3-il-etil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 30 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 580,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 3-furan-metanol.

Ejemplo 126

- 35 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 40 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 580,0 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y alcohol furfurílico.

Ejemplo 127

- 45 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-tiofen-2-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 596,0 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 2-tiofen-metanol.

Ejemplo 128

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 613,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y N-(2-hidroxietil) morfolina.

Ejemplo 129

- 60 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-hidroxi-1,3-difenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona*

- 65 A una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (18,9 g, 100 mmol) en ácido acético (150 ml), se adicionó a 0°C anilina (10,2 g, 110 mmol) y cianuro de trimetilsililo (12,5 ml, 100 mmol). Se agitó la suspensión durante 22 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionó la mezcla de reacción a hielo-agua (350 ml) y se adicionó amoníaco hasta pH 9. Después de extraerse la mezcla con diclorometano se agruparon las fases orgánicas, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en éter dietílico, lo que dio el amino nitrilo intermedio (19,2 g, 66%).

ES 2 296 761 T3

A una solución del amino nitrilo intermedio (5,0 g, 17,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se adicionó fenil isocianato (2,20 ml, 20 mmol). Se prosiguió la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 Se suspendió el sólido blanco en ácido clorhídrico 1N (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se ajustó el pH a exactamente 7 con la adición de la solución de hidróxido sódico al 15% y luego se extrajo la mezcla con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo 1:1) dio la espiropiperidina n-bencil protegida intermedia (5,54 g, 78%).

10 Se disolvió la espiropiperidina n-bencil protegida (4,0 g, 97, mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se adicionó a 0°C hidruro de diisobutil aluminio (24 ml, 1 M en THF). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el disolvente. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo, trietilamina 40:10:1) dio el intermedio reducido (874 mg, 22%).

15 Se disolvió el intermedio (870 mg, 2,1 mmol) en metanol (30 ml) y paladio sobre carbón (10%, 200 mg) y se adicionaron 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

20 Se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml), trietilamina (1,2 ml, 8,5 mmol) y cloruro de 3,5-bistrifluorometil benzoilo (0,42 ml, 2,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo 1:1), lo que dio el producto deseado (497 mg, 42%), EM: m/e = 564,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 130

25 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-metoxi-1,3-difenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 578,0 (M^+), en forma de un subproducto del ejemplo 129.

30 Ejemplo 131

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

35 A una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (37,8 g, 200 mmol) en ácido acético (300 ml) se adicionó a 0°C o-toluidina (23,8 g, 220 mmol) y cianuro de trimetilsililo (25,0 ml, 200 mmol). Se agitó la suspensión durante 22 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionó la mezcla de reacción a hielo-agua (500 ml) y se adicionó amoníaco hasta pH 9. Después de extraerse la mezcla con diclorometano se agruparon las fases orgánicas, se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en éter dietílico, lo que dio el amino nitrilo intermedio (46,2 g, 75%).

40 Se disolvió el amino nitrilo intermedio (29,5 g, 96 mmol) en ácido acético (200 ml), PtO_2 (1,3 g, 5,7 mmol) y se hidrogenó la mezcla de reacción a 2,7 bar a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó ácido acético y se trató el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico hasta pH 9. Luego se extrajo la mezcla con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas y se secaron con MgSO_4 . La evaporación dio 21,2 g (71%) de un aceite.

45 A una solución de la triamina intermedia (3,2 g, 10,2 mmol) en diclorometano (330 ml) y trietilamina (2,9 ml, 20,5 mmol) se adicionó a -20°C trichlorometil cloroformato (0,446 ml, 3,6 mmol) en diclorometano (30 ml). Luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas y se secaron con MgSO_4 . La evaporación y cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 99:1) dio la espiropiperidina N-bencil protegida intermedia (1,4 g, 41%).

50 Se disolvió la espiropiperidina N-bencil protegida intermedia (3,05 g, 9,1 mmol) en metanol (120 ml) y paladio sobre carbón (10%, 610 mg) y se adicionaron 20 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

55 Se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), se adicionó trietilamina (3,73 ml, 26,6 mmol) y benzoilcloruro de 3,5-bistrifluorometilo (2,45 ml, 8,9 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y la recrystalización en diclorometano dio el producto deseado en forma de cristales blancos (3,29 g, 76%), EM: m/e = 486,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 132

65 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 583,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 133

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 500,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y yodometano en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

10 Ejemplo 134

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metil-tiazo-4-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 597,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 4 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 4-clorometil-2-metil-tiazol en 1,2-dimetoxietano como disolvente.

Ejemplo 135

- 20 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- A una solución de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo (5,0 g, 10,5 mmol) en diclorometano (50 ml), se adicionó clorosulfonil isocianato (1 ml, 11,5 mmol). Se prosiguió la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio una espuma blanca, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- Se suspendió la espuma blanca en ácido clorhídrico 1N (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se filtró la suspensión obtenida, lo que dio 5,4 g de un residuo sólido. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo 2:1) y recristalización en acetato de etilo/n-hexano dio el producto deseado (2,9 g, 53%), punto de fusión 153-154°C, EM: $m/e = 520,1$ ($M+H^+$).

Ejemplo 136

- 35 *Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-fenil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 576,0$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 62 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y ácido 4-fenilborónico.

Ejemplo 137

- 45 *Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 542,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y éter 2-cloroetil-metilico.

Ejemplo 138

- 55 *Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-ciclopropilmetil-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 554,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromuro de ciclopropil metilo.

60 Ejemplo 139

Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2,2-difluoro-etil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 564,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromuro de 2,2-difluoroetil.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 140

Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(3-metil-but-2-enil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 568,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y bromo-3-metil-2-butenol.

10 Ejemplo 141

Rac-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-morfolin -4-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 613,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 4-(cloro-etil) morfolina.

Ejemplo 142

- 20 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il-metil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

- 25 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 580,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona y 2-clorometil-1-metil-1H-imidazol.

Ejemplo 143

- 30 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 35 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 614,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 1-metil-imidazol-2-metanol.

Ejemplo 144

- 40 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 627,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y 1,5-di-metilpirazol-3-metanol.

Ejemplo 145

- 50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona*

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 585,1 (M⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetil-amino-propil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona y cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo.

Ejemplo 146

- 60 *(rac)-8-(3,5-bis-dimetoxi-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 425,5 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina, bromuro de metil magnesio y cloruro de 3,5-dimetoxi benzoilo.

Ejemplo 147

(rac)-8-(3,5-bis-dicloro-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 432,4$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina, bromuro de metil magnesio y cloruro de 3,5 dicloro benzoilo.

Ejemplo 148

10

(rac)-8-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 450,4$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina, bromuro de metil magnesio y cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-benzoilo.

Ejemplo 149

20

(rac)-8-(3,5-difluoro-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 400,5$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 91 a partir de 1-bencil-piperidin-4-ona, 1-metil anilina, bromuro de metil magnesio y cloruro de 3,5-difluoro-benzoilo.

25

Ejemplo 150

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-ciclopropilmetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 30 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 540,4$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y bromuro de ciclo-propilmetilo.

Ejemplo 151

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 40 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 500,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y yoduro de metilo.

Ejemplo 152

45

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 599,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y 4-(cloroetil)morfolina.

50

Ejemplo 153

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 544,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y 2-clorometil metil éter.

Ejemplo 154

60

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetilamino-propil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 571,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 155

3-acetil-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 528,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2-ona y cloruro de acetilo.

Ejemplo 156

10

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona

- 15 A una solución de etóxido sódico (preparado mediante adición lenta de 22 g, 0,96 mol de Na a 800 ml de etanol seco) se adicionó cianuro de bencilo (113 g, 1,05 mol) y N-bencil-4-piperidona (90 g, 0,48 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 horas y se evaporó el disolvente. Se vertió el residuo en una mezcla de hielo (1 Kg) y ácido clorhídrico concentrado (200 ml). Luego se ajustó el pH a 9 con la adición de hidróxido sódico sólido y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (500 ml cada vez). Se agruparon las fases orgánicas y se secaron con MgSO₄. Se evaporó el disolvente y cromatografía sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo, trietilamina 80:20:1) dio (1-bencil-piperidin-4-iliden)-fenil-acetonitrilo en forma de cristales amarillos (135 g, 97%).

20

- 25 A una solución del intermedio (1-bencil-piperidin-4-iliden)-fenil-acetonitrilo (135 g, 0,47 mol) en etanol (400 ml) se adicionó cianuro potásico (30 g, 0,47 mol) en agua (80 ml). Se prosiguió la agitación a 90°C durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en ácido clorhídrico 2N (300 ml) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (50 ml) para ajustar el pH a 1-2. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se adicionó carbonato sódico sólido hasta pH 8-9 y se extrajo la mezcla tres veces con cloruro de metileno (300 ml cada vez). Se agruparon fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. Se suspendió el producto crudo en acetato de etilo (300 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron por filtración los cristales y se secaron, lo que dio 106 g (68%) de la (rac)-8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona intermedia.

30

- 35 La (rac)-8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona intermedia (4,0 g, 12 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y se adicionó paladio sobre carbón (10%, 0,60 g). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

35

- 40 Se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), se adicionó trietilamina (5,5 ml, 40 mmol) y 3,5-bis-trifluorometil benzoilcloruro (2,7 ml, 15 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexano, acetato de etilo, trietilamina 30:10:1), lo que dio el producto deseado (3,44 g, 59%), EM: m/e = 485,3 (M+H⁺).

Ejemplo 157

45 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona*

Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 499,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona y yoduro de metilo.

50

Ejemplo 158

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona

- 55 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 598,1 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona y N-(2-hidroxietil)-morfolina.

Ejemplo 159

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 585,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de (rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona y 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 160

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(3-dimetilamino-propil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 570,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 121 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona* y 3-dimetilamino-1-propanol.

Ejemplo 161

10

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 15 Se disolvió *(rac)-8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro [4.5]decan-1,3-diona* (10,0 g, 30 mmol, síntesis descrita en el ejemplo 156) en tolueno (200 ml). Se adicionó lentamente hidruro de diisobutil aluminio (220 ml, 1M en THF, 220 mmol) mientras se enfriaba con un baño de hielo de modo que la temperatura de la reacción no exceda de 10°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se adicionó a la temperatura ambiente una mezcla de metanol (6 ml) y agua (6 ml). Se filtró el gel resultante a través de dicalit y se lavó con cloruro de metileno. Se evaporó el filtrado, lo que dio 8-bencil-3-hidroxi-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona en forma de una mezcla de diastereómeros (8,0 g, 80%).

20

- 25 Se disolvió la 8-bencil-3-hidroxi-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona intermedia (8,0 g, 23,8 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora y media. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (500 ml) y se ajustó a pH 8-9 con la adición de hidróxido sódico sólido. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo (300 ml cada vez). Se agruparon las fases orgánicas, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Se recristalizó el producto crudo en cloruro de metileno, lo que dio 8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona en forma de cristales blancos (2,64 g, 35%).

30

La 8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona intermedia (3,7 g, 11,6 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y paladio sobre carbón (10%, 0,60 g). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

35

Se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), trietilamina (8,1 ml, 58 mmol) y se adicionó benzoilcloruro de 3,5-bis-trifluorometilo (2,65 ml, 15 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol 98:2), lo que dio el producto deseado (4,65 g, 85%), EM: $m/e = 471,2 (M+H^+)$.

Ejemplo 162

40

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 45 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 485,3 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* e yoduro de metilo.

Ejemplo 163

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona

- 50 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 568,3 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* y 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Ejemplo 164

55 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-metoxi-etil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 529,2 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* y 2-cloroetil-metil-éter.

Ejemplo 165

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 65 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 584,1 (M+H^+)$, de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* y 4-(2-cloroetil)-morfolina.

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 166

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(3-dimetilamino-propil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 556,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* y cloruro de 3-dimetil-amino-1-propilo.

10 Ejemplo 167

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2-piridin-3-il-metil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 562,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona* y 3-(clorometil)piridina.

Ejemplo 168

- 20 *(rac)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-(2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-il)-metanona*

- Se disolvió *(rac)-8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona* (3,0 g, 9,0 mmol, síntesis descrita en el ejemplo 156) en tetrahidrofuerano seco (50 ml) y se adicionó secuencialmente trifenilfosfina (3,1 g, 11,7 mmol), metanol (0,374 g, 11,7 mmol) y dietil-azodicarboxilato (5,35 ml, 40% en tolueno, 11,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/trietilamina 98:1:1) lo que dio el intermedio *(rac)-8-bencil-2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona* (2,57 g, 82%).

- 30 Se disolvió hidruro de litio aluminio (1,39 g, 37 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se adicionó lentamente el intermedio *(rac)-8-bencil-2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1,3-diona* (2,55 g, 7,32 mmol, disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano seco). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó a gotas agua (1,4 ml), hidróxido sódico (15% en agua, 1,5 ml) y agua (4,2 ml). Se separó por filtración el precipitado y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo/trietil-amina 30:20:1), lo que dio el intermedio *(rac)-8-bencil-2-metil-4-fenil-2,8-tiaza-espiro[4.5]decano* (1,40 g, 60%).

- 35 El intermedio *(rac)-8-bencil-2-metil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decano* (1,29 g, 2,51 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se adicionó ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml) y paladio sobre carbón (10%, 0,214 g). Después de la agitación en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente.

- 40 Se disolvió el residuo en diclorometano (50 ml), trietilamina (2,04 ml, 20 mmol) y se adicionó benzoil-cloruro de 3,5-bis-trifluorometilo (0,95 ml, 5,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua, se separó la capa orgánica y se secó. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/trimetilamina 10:20:1), lo que dio el producto deseado (1,18 g, 62%), EM: $m/e = 471,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 169

- 50 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona*

- Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 483,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 156 y 161, a partir de cianuro de o-tolilo y N-bencil-4-piperidona. La reducción del doble enlace con hidrógeno no tuvo éxito y se obtuvo el núcleo 2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona en lugar del núcleo 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona.

55

Ejemplo 170

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

60

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 497,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de yoduro de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona e yoduro de metilo.

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo 171

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-ciclopropilmetil-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 537,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y bromuro de ciclopropilmetilo.

10 Ejemplo 172

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 580,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y 1-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Ejemplo 173

- 20 *8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-morfolin-4-il-etil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 596,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y 1-(2-cloroetil)-morfolina.

25 Ejemplo 174

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(3-dimetilamino-propil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

- 30 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 568,2$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y cloruro de 3-dimetilamino-1-propilo.

35 Ejemplo 175

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-piridin-3-il-metil-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona

- 40 Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 574,1$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 99 a partir de 8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona y 3-clorometil piridina.

Ejemplo 176

- 45 *(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-tiaza-espiro[4.5]decan-1-ona*

Se preparó el compuesto del título, EM: $m/e = 485,3$ ($M+H^+$), de acuerdo con el método general del ejemplo 156 y 161, a partir de cianuro de o-tolilo y N-bencil-4-piperidona. Se llevó a cabo durante tres días la reducción con hidrógeno para reducir también el doble enlace.

50

Ejemplo A

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona

55

- Se adicionó con enfriamiento una solución de cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo (17,4 g, 63 mmol) en diclorometano (30 ml) a una solución de trifluoroacetato de 4-piperidona (13,4 g, 63 mmol) y trietilamina (22 ml, 158 mmol) de modo que la temperatura no exceda de 20°C. Se prosiguió la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se adicionó agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano 1:1) dio el producto deseado (20,2 g, 94%), punto de fusión 155-157°C y EM: $m/e = 339,1$ (M^+).

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo B

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(3-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo

5 A una solución de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona (5,1 g, 15 mmol) en ácido acético (20 ml) se
adicionó con enfriamiento 3-cloroanilina (1,7 ml, 16,5 mmol) y trimetilsililcianuro (1,9 ml, 15 mmol) de modo que la
temperatura no se elevara por encima de 20°C. Se agitó la suspensión durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego
se adicionó la mezcla de reacción a hielo-agua (350 ml), se adicionó amoníaco (55 ml, 25%) a la mezcla que se agitó
10 durante 15 minutos. Después de extraerse la mezcla con diclorometano, se agruparon las fases orgánicas, se lavaron
con salmuera y se secaron con MgSO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en acetato de etilo, lo que
dio el producto deseado (5,3 g, 74%), punto de fusión 205-207°C y EM: m/e = 476,1 (M+H⁺).

Ejemplo C

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo

15 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 176-180°C y EM: m/e = 474,1 (M-H⁺), de acuerdo con el
método general del ejemplo B a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y 4-cloroanilina.

Ejemplo D

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(3,4-dicloro-fenil-amino)-piperidin-4-carbonitrilo

25 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 195-197°C y EM: m/e = 512,1 (M+H⁺), de acuerdo con el
método general del ejemplo B a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y 4-dicloroanilina.

Ejemplo E

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolilamino-piperidin-4-carbonitrilo

30 Se preparó el compuesto del título, punto de fusión 141-142°C y EM: m/e = 456,3 (M+H⁺), de acuerdo con el
método general del ejemplo B a partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y 2-metilanilina.

Ejemplo F

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-cloro-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo

40 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 474,1 (M-H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo B a
partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y 2-cloroanilina.

Ejemplo G

1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-(2-metoxi-fenilamino)-piperidin-4-carbonitrilo

50 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 472,2 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo B a
partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y o-anisidina.

Ejemplo H

4-bencilamino-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-carbonitrilo

55 Se preparó el compuesto del título, EM: m/e = 456,3 (M+H⁺), de acuerdo con el método general del ejemplo B a
partir de 1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ona y bencilamina.

60 EM: m/e (%): 586 (M+H⁺, 100)

65

ES 2 296 761 T3

Ejemplo AA

En la forma usual se prepararon comprimidos de la siguiente composición:

5		<u>mg/comprimido</u>
	Sustancia activa	5
	Lactosa	45
10	Almidón de maíz	15
	Celulosa microcristalina	34
	Estearato de magnesio	1
	Peso por comprimido	100

15

Ejemplo BB

Se elaboraron cápsulas de la siguiente composición:

20		<u>mg/cápsula</u>
	Sustancia activa	10
	Lactosa	155
25	Almidón de maíz	30
	Talco	5
	Peso del relleno de cápsula	200

30

Se mezcla primero en la mezcladora la sustancia activa, lactosa y almidón de maíz y luego en la máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se adiciona el talco y se mezcla a fondo. La mezcla se envasa a máquina en cápsulas de gelatina dura.

35

Ejemplo CC

Se preparan supositorios de la siguiente composición:

40		<u>mg/supositorio</u>
	Sustancia activa	15
	Masa de supositorio	1.285
45	Total	1.300

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. Luego se adiciona la sustancia activa finalmente pulverizada y se agita hasta que se ha dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio de tamaño apropiado, se deja enfriar, luego se extrae los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o lámina metálica.

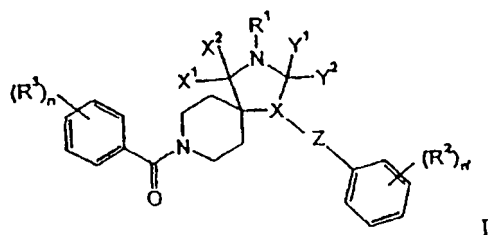
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general



I

en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , alqueno C_1-C_7 , fenilo o los siguientes grupos $-(CH_2)_m$ -heterociclilo no aromático, elegido del grupo constituido por pirrolidinilo, 5-oxo-pirrolidinilo, 2-oxa-oxazolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, orfolinilo, imidazolidinilo y pirazolidinilo, que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o es

$-(CH_2)_m$ -heteroarilo, elegido del grupo constituido por piridinilo, 1,3,5-triacínilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, piracínilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperacínilo y piperidilo, que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos del grupo constituido por alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halógeno, CF_3 , bencilo o ciano, o es

$-(CH_2)_m-C(O)-NRR'$,

$-(CH_2)_m-C(O)-alquilo C_1-C_7$,

$-(CH_2)_m-C(O)-O-alquilo C_1-C_7$,

$-(CH_2)_m-O-alquilo C_1-C_7$,

$-(CH_2)_m-CH[C(O)-O-alquilo C_1-C_7]_2$,

$-(CH_2)_m-CH(OH)-CH_2-O-fenilo$,

$-(CH_2)_m-CH(CF_3)OH$,

$-(CH_2)_m-OH$,

$-(CH_2)_m-CN$,

$-(CH_2)_m-NRR'$,

$-(CH_2)_m-cicloalquilo$ o

$-(CH_2)_m-CHF_2$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , halógeno o alcoxi C_1-C_7 ;

R^3 es alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halógeno o CF_3 ;

R, R' son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

X es $>N-$, $>C=$ o $>CH-$;

X^1/X^2 son independientemente entre sí hidrógeno, hidroxi o alcoxi C_1-C_7 o juntos pueden ser un grupo oxo;

Y^1/Y^2 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_m$ -fenilo o juntos pueden ser un grupo oxo;

Z es un enlace, $-CH_2$ o $-C(O)-$;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 2 ó 3;

n' 0, 1 ó 2;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R³ es trifluorometilo y n es 2.
3. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque X es >N, X¹/X² juntos son un grupo oxo e Y¹/Y² son hidrógeno.
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, **caracterizado** porque es
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,3,8-triaza-espiro[4.5] de-
can-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-il-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-isopropilamino-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-fenil-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona;
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-(3-dimetilamino-propil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-(2-cloro-fenil)-3-piridin-4-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, y
8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.
5. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque X es >N-, X¹/X² juntas son un grupo oxo y uno de Y¹/Y² es hidrógeno y el otro es diferente de hidrógeno.
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, **caracterizado** porque es
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-2-benzil-8-(3,5-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-fenil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-piridin-3-il-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-1-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-
ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(3-dimetil-amino-propil)-2-metil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-
4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2,3-dimetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperazin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-
ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-
ona,
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-piperidin-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-
ona,

ES 2 296 761 T3

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona,

(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, y

(rac)-8-(3,5-dicloro-benzoil)-2-metil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

7. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque X es >N-, X^1/X^2 e Y^1/Y^2 son grupos oxo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, **caracterizado** porque es

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-piridin-3-ilmetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

3-(1H-benzoimidazol-2-il-metil)-8-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-ilmetil-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-furan-2-ilmetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona,

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-3-tiofen-2-ilmetil-1-o-tolil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona.

9. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque X es >C=.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, **caracterizado** porque es

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona, y

8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-2-(3-dimetilamino-propil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-1-ona.

11. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque X es >CH-.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, **caracterizado** porque es

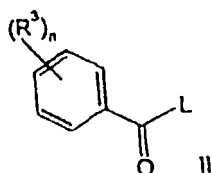
(rac)-8-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-4-o-tolil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.

13. Un medicamento **caracterizado** porque contiene uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

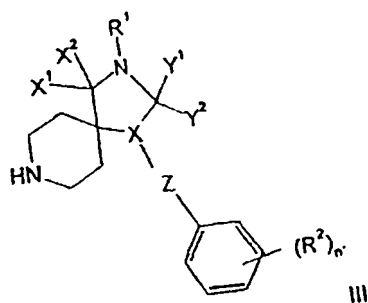
14. Un medicamento de conformidad con la reivindicación 13, **caracterizado** porque es para el tratamiento de enfermedades relacionadas con antagonistas de receptores de NK-1.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende

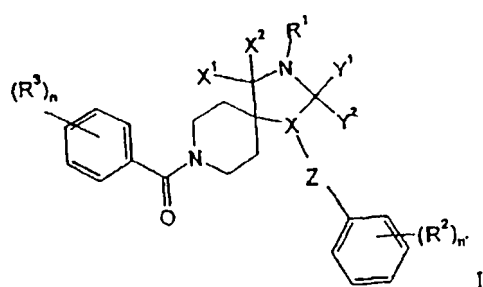
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

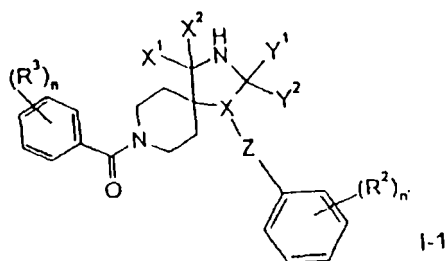


a un compuesto de fórmula



en donde L es un grupo de partida, por ejemplo halógeno, tal como cloro, y los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado, o bien

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



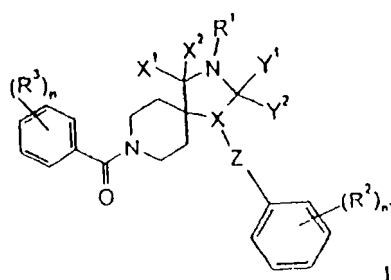
con un compuesto de fórmula



IV

en presencia de hidruro sódico o en presencia de carbonato potásico y CuCl, en donde en la fórmula IV L es un grupo de partida, por ejemplo cloro,

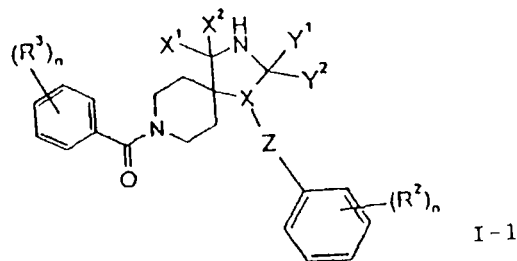
para dar un compuesto de fórmula



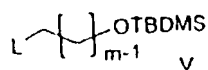
ES 2 296 761 T3

en donde los otros sustituyentes tienen el significado antes indicado con la provisión de que R^1 no es $-(CH_2)_m-OH$ y X^1/X^2 no son hidroxilo, o

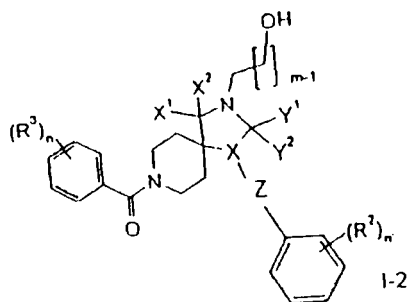
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

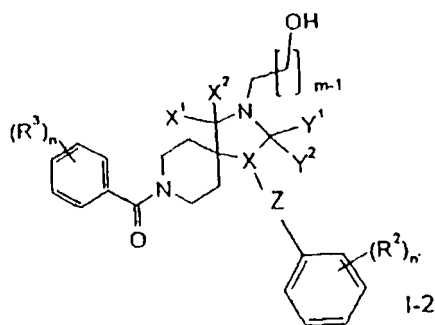


a un compuesto de fórmula



en donde TBDMS es un grupo de terc-butildimetilsililo y las otras definiciones de los sustituyentes se han dado antes,

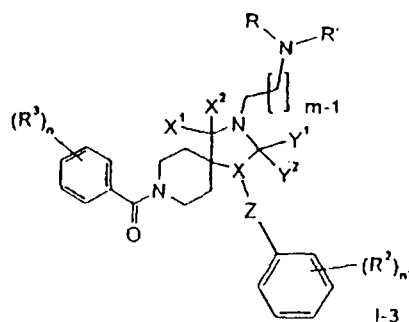
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



después de la activación como mesilato con una amina correspondiente de fórmula

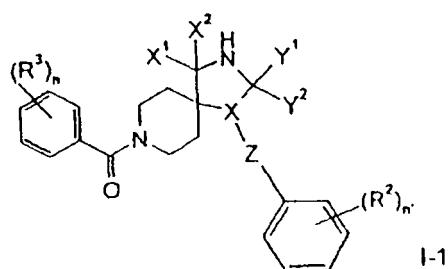


para dar un compuesto de fórmula

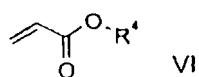


en donde las definiciones de sustituyentes se han dado antes, o

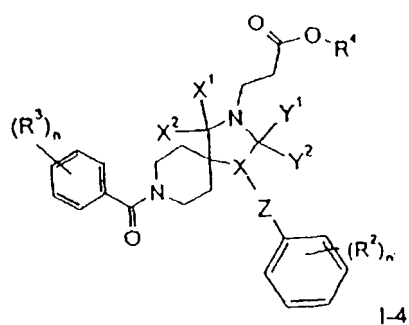
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

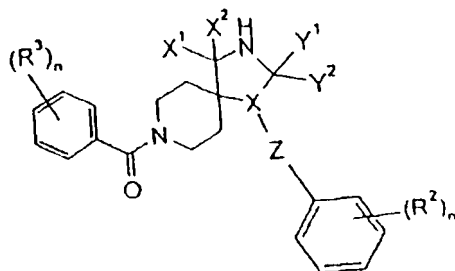


a un compuesto de fórmula



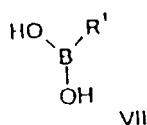
en donde R⁴ es alquilo inferior y las definiciones de los otros sustituyentes se han dado antes, o

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



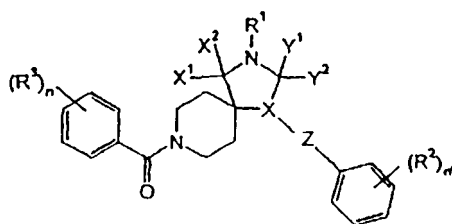
I-1

con un compuesto de fórmula



VII

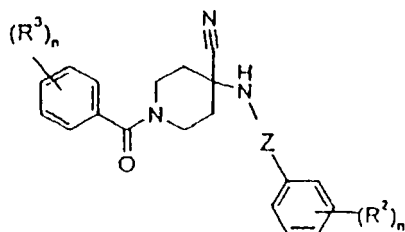
a un compuesto de fórmula



I

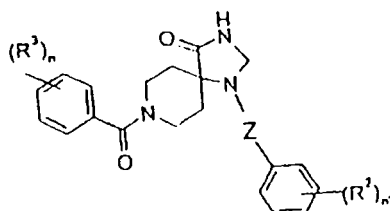
en donde R¹ es fenilo o heteroarilo, elegido del grupo constituido por piridinilo, 1,3,5-triacinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, piracino, isoxazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, triazolilo, Tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperacino y piperidilo, opcionalmente sustituido como se ha descrito antes y la definición de los sustituyentes restantes se ha dado antes, o bien

g) ciclizar un compuesto de fórmula



VIII

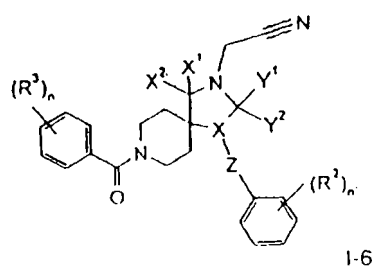
a un compuesto de fórmula



I-5

en donde los sustituyentes se han descrito antes, o

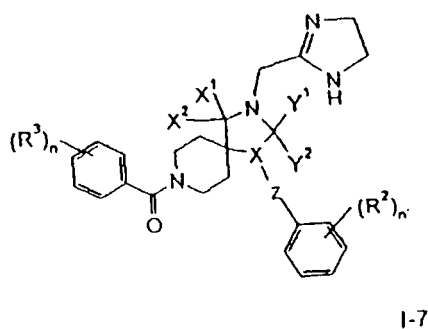
h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con

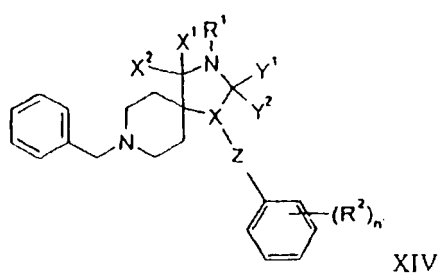


para dar un compuesto de fórmula

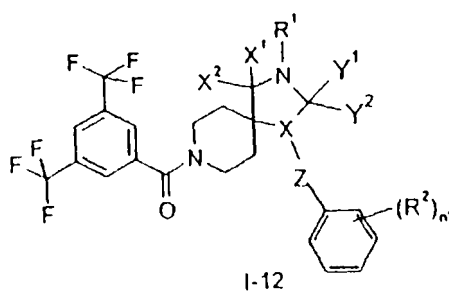


en donde los sustituyentes se han descrito antes, o bien

i) tratar un compuesto de fórmula



con hidrógeno sobre Pd/C y luego con (CF₃)₂C₆H₃COCl para obtener un compuesto de fórmula



ES 2 296 761 T3

en donde los sustituyentes se han dado antes, o modificar uno o más sustituyentes R^1 - R^3 dentro de las definiciones antes indicadas, y si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizadas** porque se prepara por un proceso de conformidad con la reivindicación 15 o mediante un método equivalente.

10 17. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la preparación de un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad relacionada con antagonistas receptores de NK-1.

15 18. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para la preparación de medicamentos que contienen uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad elegida del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, ansiedad, depresión, psicosis y enesis.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65