

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 458**

51 Int. Cl.:

|                     |           |                    |           |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| <b>C07D 235/02</b>  | (2006.01) | <b>C07D 405/14</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/4166</b> | (2006.01) | <b>C07D 409/04</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 25/00</b>   | (2006.01) | <b>C07D 409/14</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/02</b>  | (2006.01) | <b>C07D 413/02</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/04</b>  | (2006.01) | <b>C07D 413/14</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/14</b>  | (2006.01) | <b>C07D 417/04</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 403/04</b>  | (2006.01) | <b>C07D 471/04</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 403/14</b>  | (2006.01) | <b>C07D 487/04</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 405/02</b>  | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 405/06</b>  | (2006.01) |                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2017** **E 20155715 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3722284**

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

30 Prioridad:

**13.01.2016 EP 16151012**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.04.2025**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.00%)**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 3 014 458 T3

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

## DESCRIPCIÓN

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

- 5 La invención se refiere a derivados de 3-((hetero-)aril)-8-amino-2-oxo-1,3-diaza-espiro-[4.5]-decano para su uso como medicamento. El medicamento puede usarse en diversos trastornos neurológicos, incluidos, entre otros, dolor, trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias.
- 10 Los receptores de opioides son un grupo de receptores acoplados a la proteína Gi/o que están ampliamente distribuidos en el cuerpo humano. Los receptores opioides se subdividen actualmente en cuatro clases principales, es decir, los tres receptores opioides clásicos: receptor mu-opioide (MOP), receptor kappa-opioide (KOP) y receptor delta-opioide (DOP), así como el receptor tipo opioide (ORL-1), que se descubrió más recientemente basándose en su alta homología con dichos receptores opioides clásicos. Después de la
- 15 identificación del ligando endógeno del receptor ORL-1, conocido como nociceptina/orfanina FQ, un péptido de 17 aminoácidos altamente básico aislado de extractos de tejidos en 1995, el receptor ORL-1 pasó a llamarse "receptor de péptido opioide nociceptina" y se abrevió como "receptor NOP".
- 20 Los receptores opioides clásicos (MOP, KOP y DOP) así como el receptor NOP están ampliamente distribuidos/expresados en el cuerpo humano, incluido el cerebro, la médula espinal, las neuronas sensoriales periféricas y el tracto intestinal, en donde el patrón de distribución difiere entre las diferentes clases de receptores.
- 25 La nociceptina actúa a nivel molecular y celular de manera muy similar a los opioides. Sin embargo, sus efectos farmacológicos en ocasiones difieren de, e incluso se oponen a, los de los opioides. La activación del receptor NOP se traduce en una farmacología compleja de la modulación del dolor, que, en función de la vía de administración, el modelo de dolor y las especies implicadas, conduce indistintamente a actividad pronociceptiva o antinociceptiva. Asimismo, el sistema del receptor NOP presenta un aumento de la regulación en condiciones de dolor crónico. Se encontró que la administración sistémica de agonistas selectivos del
- 30 receptor NOP ejerce una analgesia potente y eficaz en modelos de primates no humanos de dolor agudo e inflamatorio en ausencia de efectos secundarios. La activación de los receptores NOP ha demostrado estar exenta de efectos de refuerzo, pero inhibir el estímulo mediado por opioides en roedores y primates no humanos (Reseña: Schroeder et al., Br J Pharmacol 2014; 171 (16): 3777-3800 y bibliografía citada en la misma).
- 35 Además de la participación del receptor NOP en la nocicepción, los resultados de los experimentos preclínicos sugieren que los agonistas del receptor NOP podrían ser útiles, entre otros, en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos (Witkin et al., Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Sorprendentemente, el receptor DOP también está implicado en la
- 40 modulación no solo del dolor, sino también de los trastornos neuropsiquiátricos (Mabrouk et al., 2014; Pradhan et al., 2011).
- 45 Los opioides fuertes que actúan en el preceptor MOP se usan ampliamente para tratar el dolor agudo y crónico de moderado a intenso. Sin embargo, el margen terapéutico de los opioides fuertes está limitado por efectos secundarios intensos tales como náuseas y vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia, depresión respiratoria, dependencia física y abuso. Asimismo, se sabe que los agonistas del receptor MOP presentan solo una efectividad reducida en condiciones de dolor crónico y neuropático.
- 50 Se sabe que algunos de los efectos secundarios mencionados anteriormente de los opioides fuertes están mediados por la activación de los receptores de opioides clásicos en el sistema nervioso central. Asimismo, los receptores de opioides periféricos, cuando se activan, pueden inhibir la transmisión de las señales nociceptivas mostrada tanto en estudios clínicos como en animales (Gupta et al., 2001; Kalso et al., 2002; Stein et al., 2003; Zollner et al., 2008).
- 55 Por tanto, para evitar los efectos adversos mediados por el SNC después de la administración sistémica, una estrategia ha sido proporcionar ligandos de los receptores de opioides limitados periféricamente que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, se distribuyen de manera deficiente al sistema nervioso central (véase, por ejemplo, el documento WO 2015/192039). Tales compuestos de acción periférica podrían combinar una analgesia efectiva con efectos secundarios limitados.
- 60 Otra estrategia ha sido proporcionar compuestos que interactúan tanto con el receptor NOP como con el receptor MOP. Tales compuestos se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2004/043967, WO 2012/013343 y WO 2009/118168.
- 65 Una estrategia adicional ha sido proporcionar analgésicos de múltiples receptores de opioides que modulan más de uno de los subtipos de receptores de opioides para proporcionar analgesia aditiva o sinérgica y/o

efectos secundarios, como la predisposición al abuso o tolerancia, reducidos.

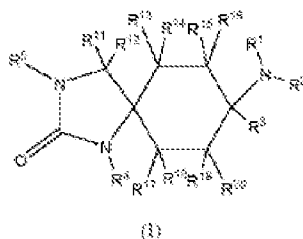
Por una parte, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen selectivamente en el sistema del receptor NOP, pero tengan un efecto menos pronunciado sobre el sistema de los receptores de opioides clásicos, especialmente el sistema del receptor MOP, aunque sería deseable distinguir entre actividad nerviosa central y actividad nerviosa periférica. Por otra parte, sería deseable proporcionar analgésicos que actúen sobre el sistema del receptor NOP y también, en un grado equilibrado, sobre el sistema del receptor MOP, aunque sería deseable distinguir entre actividad nerviosa central y actividad nerviosa periférica.

Hay una necesidad de medicamentos que sean efectivos en el tratamiento del dolor y que tengan ventajas en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Siempre que sea posible, tales medicamentos deben contener una dosis pequeña de principio activo tal que pueda garantizarse una terapia analgésica satisfactoria sin la aparición de los acontecimientos adversos intolerables que se presentan a partir de la primera dosis del tratamiento.

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

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

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



en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> independientemente uno de otro significan

-H;

-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en donde R<sup>A</sup> significa -H o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente uno de otro seleccionado de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br e -I;

preferiblemente con la condición de que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no signifiquen simultáneamente -H;

R<sup>3</sup> significa

-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,

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

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

un resto de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -alquilen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

R<sup>4</sup> significa

-H;

-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido, en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> significa

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

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

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, y R<sup>20</sup> independientemente entre sí significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

en donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente seleccionado independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R<sup>21</sup>, -C(=O)R<sup>21</sup>, -C(=O)OR<sup>21</sup>, -C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-H, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>, =O, -OR<sup>21</sup>, -OC(=O)R<sup>21</sup>, -OC(=O)OR<sup>21</sup>, -OC(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(=O)R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(=O)-OR<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SR<sup>21</sup>, -S(=O)R<sup>21</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>, y -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>;

en donde

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> independientemente uno de otro significan

-H;

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN,

-OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 un resto de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 un resto de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 un resto de arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> dentro de -C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>B</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en donde R<sup>B</sup> significa -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(=O)NH<sub>2</sub>; y en donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

para uso como medicamento.

40 "(Hetero-)arilo" significa "heteroarilo o arilo". Preferiblemente, arilo incluye, pero no se limita a, fenilo y naftilo. Preferiblemente, heteroarilo incluye, pero no se limita a, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo. Preferiblemente, cicloalquilo incluye, pero no se limita a, -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo y -ciclohexilo. Preferiblemente, heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a -aziridinilo, -azetidino, -pirrolidinilo, -piperidinilo, -piperazinilo, -morfolinilo, -sulfamorfolinilo, -oxiridinilo, -oxetanilo, -tetrahidropiranilo y -piranilo.

50 Cuando un resto está conectado a través de un grupo asimétrico tal como -C(=O)O- o -C(=O)O-CH<sub>2</sub>-, dicho grupo asimétrico puede estar dispuesto en cualquier dirección. Por ejemplo, cuando R<sup>4</sup> está conectado a la estructura central a través de -C(=O)O-, la disposición puede ser indistintamente R<sup>4</sup>-C(=O)O-centro o centro-C(=O)O-R<sup>4</sup>.

55 En lo sucesivo, "compuesto según la invención" puede entenderse como "compuesto para uso según la invención".

En realizaciones preferidas del compuesto según la invención, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, y R<sup>20</sup> significan independientemente -H, -F, -OH o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; preferiblemente -H.

60 En una realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>1</sup> significa -H y R<sup>2</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>1</sup> significa -H y R<sup>2</sup> significa -CH<sub>3</sub>.

65 En otra realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>1</sup> significa -CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>1</sup> significa -

CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> significa -CH<sub>3</sub>.

En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>. Preferiblemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

En otra realización preferida más,

– R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub> y

– R<sup>2</sup> significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH<sub>2</sub>-, no sustituido; preferiblemente -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo, -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo o -CH<sub>2</sub>-ciclopentilo; o R<sup>2</sup> significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH<sub>2</sub>-, no sustituido; preferiblemente -CH<sub>2</sub>-oxetanilo o -CH<sub>2</sub>-tetrahydrofuranilo.

En una realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>3</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OCH<sub>3</sub>.

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>3</sup> significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido, opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido. En una realización preferida, R<sup>3</sup> significa -fenilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -fenilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, preferiblemente -F. En otra realización preferida de la invención, R<sup>3</sup> significa -bencilo no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -bencilo no sustituido, mono- o disustituido con -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, preferiblemente -F.

En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R<sup>3</sup> significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -tienilo, -piridinilo, -imidazolilo o -bencimidazolilo, en cada caso no sustituido o monosustituido con -F, -Cl o -CH<sub>3</sub>.

En una realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>4</sup> significa -H.

En otra realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>4</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>4</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-H, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>, -OC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)NH-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CN, -C(=O)NH-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o con -C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> en donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>B</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en donde R<sup>B</sup> significa -H o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o con -C(=O)NH-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH; o con -C(=O)NH-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, o -OH. Más preferiblemente, R<sup>4</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En otra realización preferida más del compuesto según la invención, R<sup>4</sup> significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde el resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>4</sup> significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Más preferiblemente, R<sup>4</sup> significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En una realización preferida del compuesto según la invención, R<sup>4</sup> significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente, R<sup>4</sup> significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12

miembros está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Más preferiblemente,  $\text{R}^4$  significa -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$  y  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; en donde dicho -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo o -tetrahidropiranilo está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En otra realización preferida más del compuesto según la invención,  $\text{R}^4$  significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está conectado a través de -alquileo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente,  $\text{R}^4$  significa -fenilo, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho -fenilo está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Más preferiblemente,  $\text{R}^4$  significa -fenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$  y  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; en donde dicho -fenilo está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En una realización preferida adicional del compuesto según la invención,  $\text{R}^4$  significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está conectado a través de -alquileo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente,  $\text{R}^4$  significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho -fenilo está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Más preferiblemente,  $\text{R}^4$  significa -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$  y  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; en donde dicho -piridinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, o -pirazolinilo está conectado a través de  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En una realización preferida del compuesto según la invención,  $\text{R}^5$  significa -fenilo, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente,  $\text{R}^5$  significa -fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{CF}_3$ , -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -ciclopropilo, saturado, no sustituido; -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o -dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -fenilo, no sustituido;  $-\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{S}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{OH})$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con  $-\text{OH}$ ; preferiblemente  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con  $-\text{OH}$ ;  $-\text{C}(=\text{O})$ -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente  $-\text{C}(=\text{O})$ -morfolinilo, saturado, no sustituido;  $-\text{S}(=\text{O})$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ .

En otra realización preferida del compuesto según la invención,  $\text{R}^5$  significa -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo, o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, o -tienilo, en cada caso no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente,  $\text{R}^5$  significa -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, o -tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $-\text{CF}_3$ , -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -ciclopropilo, saturado, no sustituido; -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o -dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -fenilo, no sustituido;  $-\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{S}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{OH})$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con  $-\text{OH}$ ; preferiblemente  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-3}$ -ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con  $-\text{OH}$ ;  $-\text{C}(=\text{O})$ -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente  $-\text{C}(=\text{O})$ -morfolinilo, saturado, no sustituido;  $-\text{S}(=\text{O})$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ;  $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo- $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo}-\text{C}_1-\text{C}_4)_2$ .

En otra realización preferida de la invención del compuesto según la invención,  $\text{R}^5$  significa un resto de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. Preferiblemente,  $\text{R}^5$  significa

imidazo[1,2-a]pirazina, no sustituida o monosustituida con alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

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

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

- CN; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>;

- -NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- -OH; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub>;

- S-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

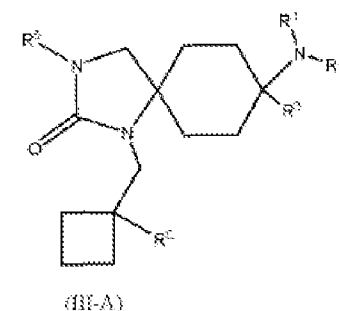
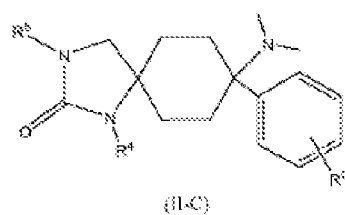
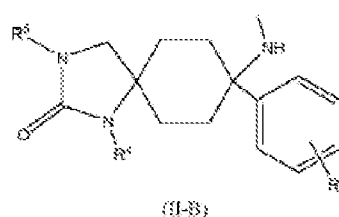
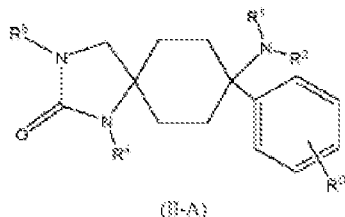
- cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

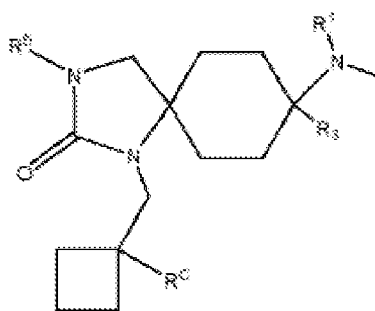
- heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>;

- arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>;

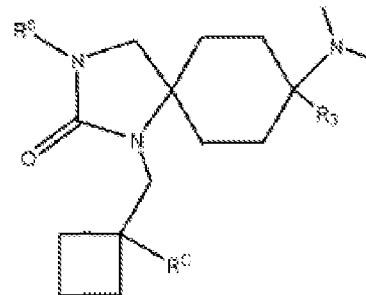
- heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-. o

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

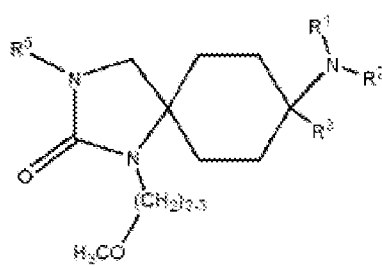




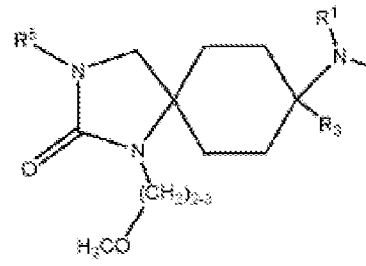
(III-B)



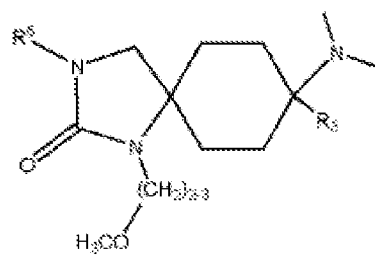
(III-C)



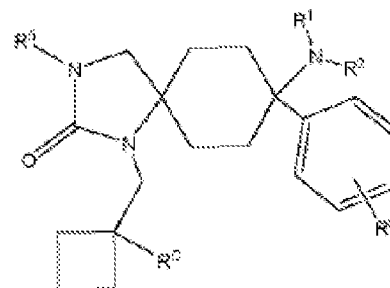
(IV-A)



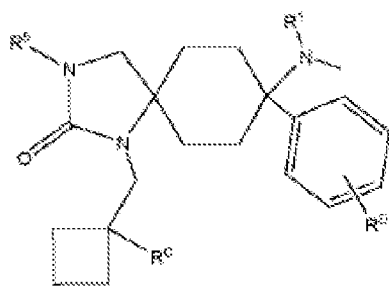
(IV-B)



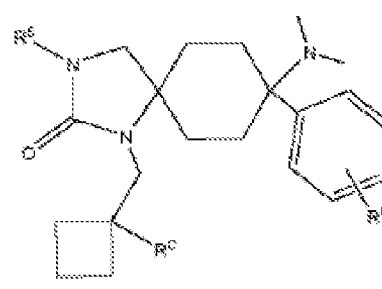
(IV-C)



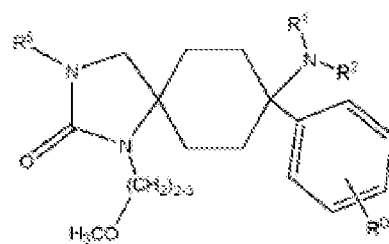
(V-A)



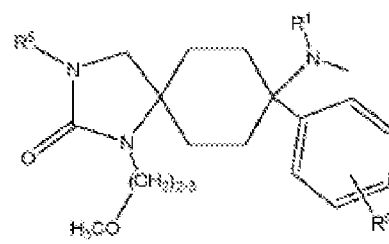
(V-B)



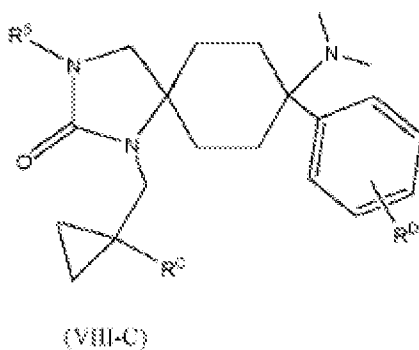
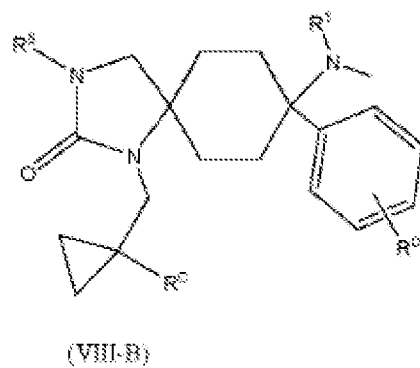
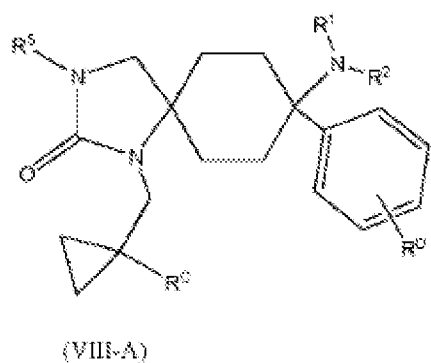
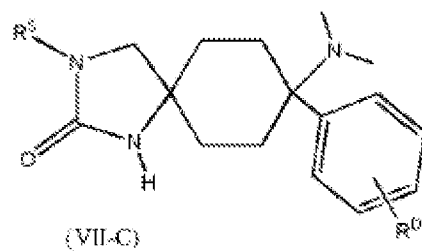
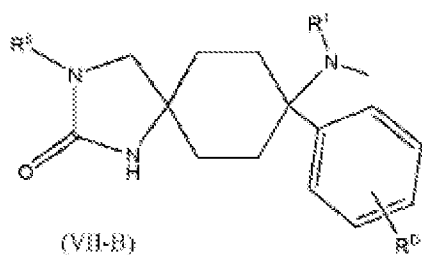
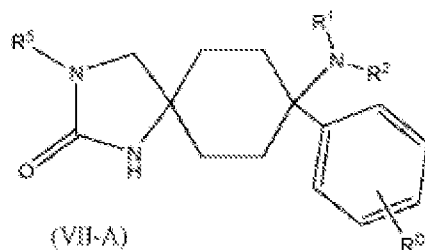
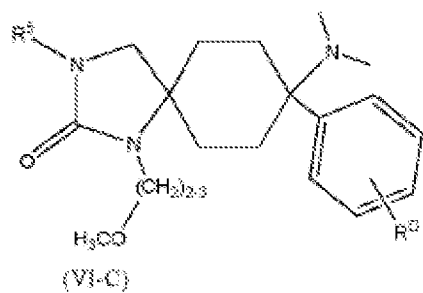
(V-C)



(VI-A)



(VI-B)



en donde en cada caso

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente,

R<sup>C</sup> significa -H, -OH, -F, -CN o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferiblemente -H u -OH;

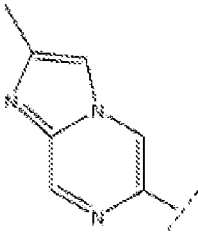
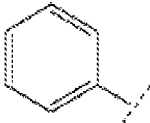
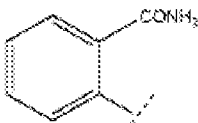
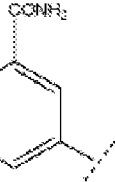
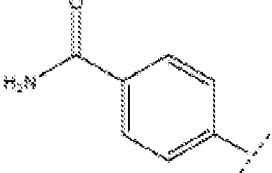
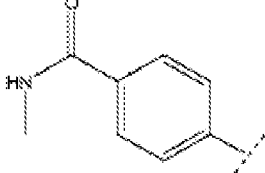
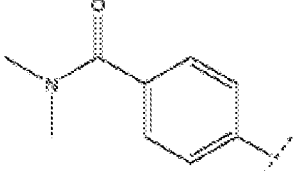
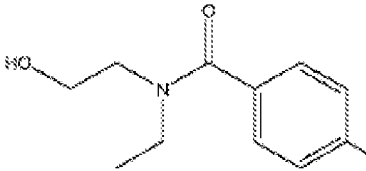
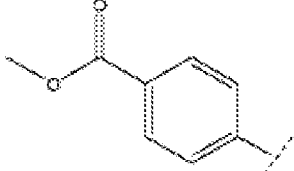
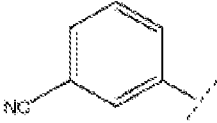
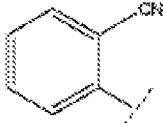
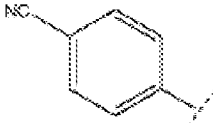
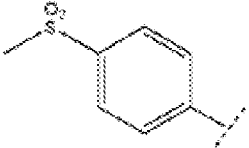
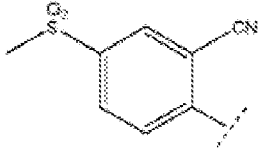
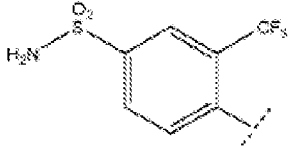
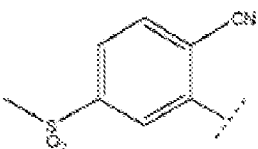
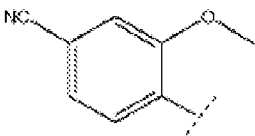
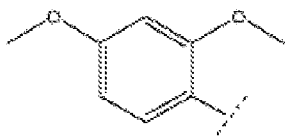
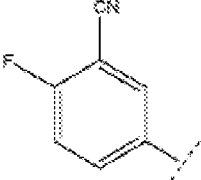
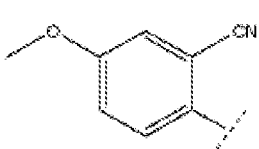
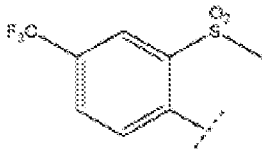
R<sup>D</sup> significa -H o -F;

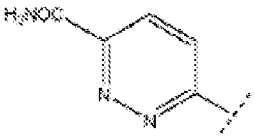
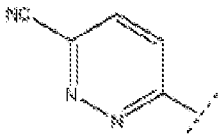
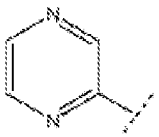
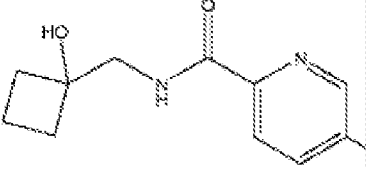
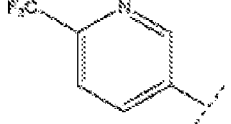
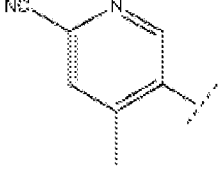
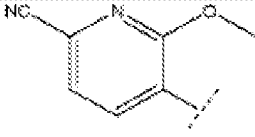
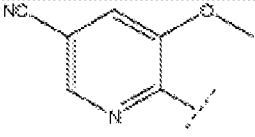
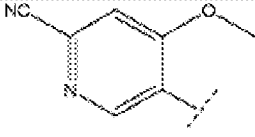
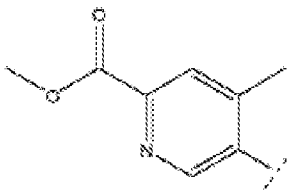
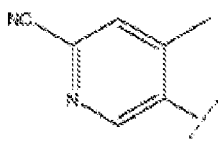
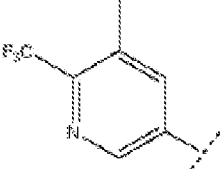
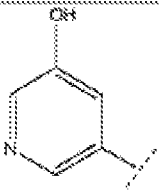
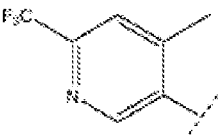
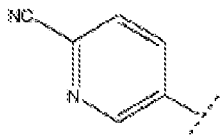
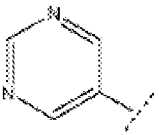
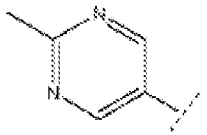
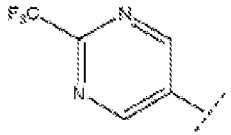
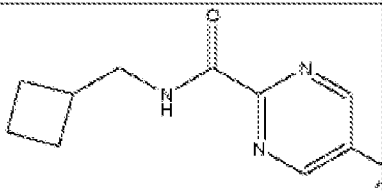
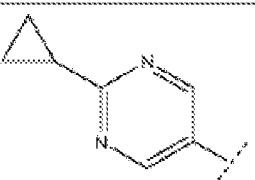
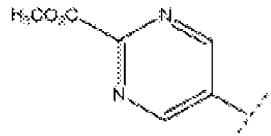
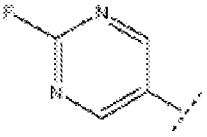
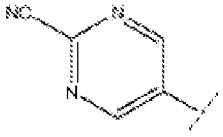
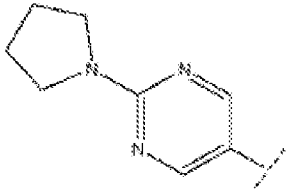
10

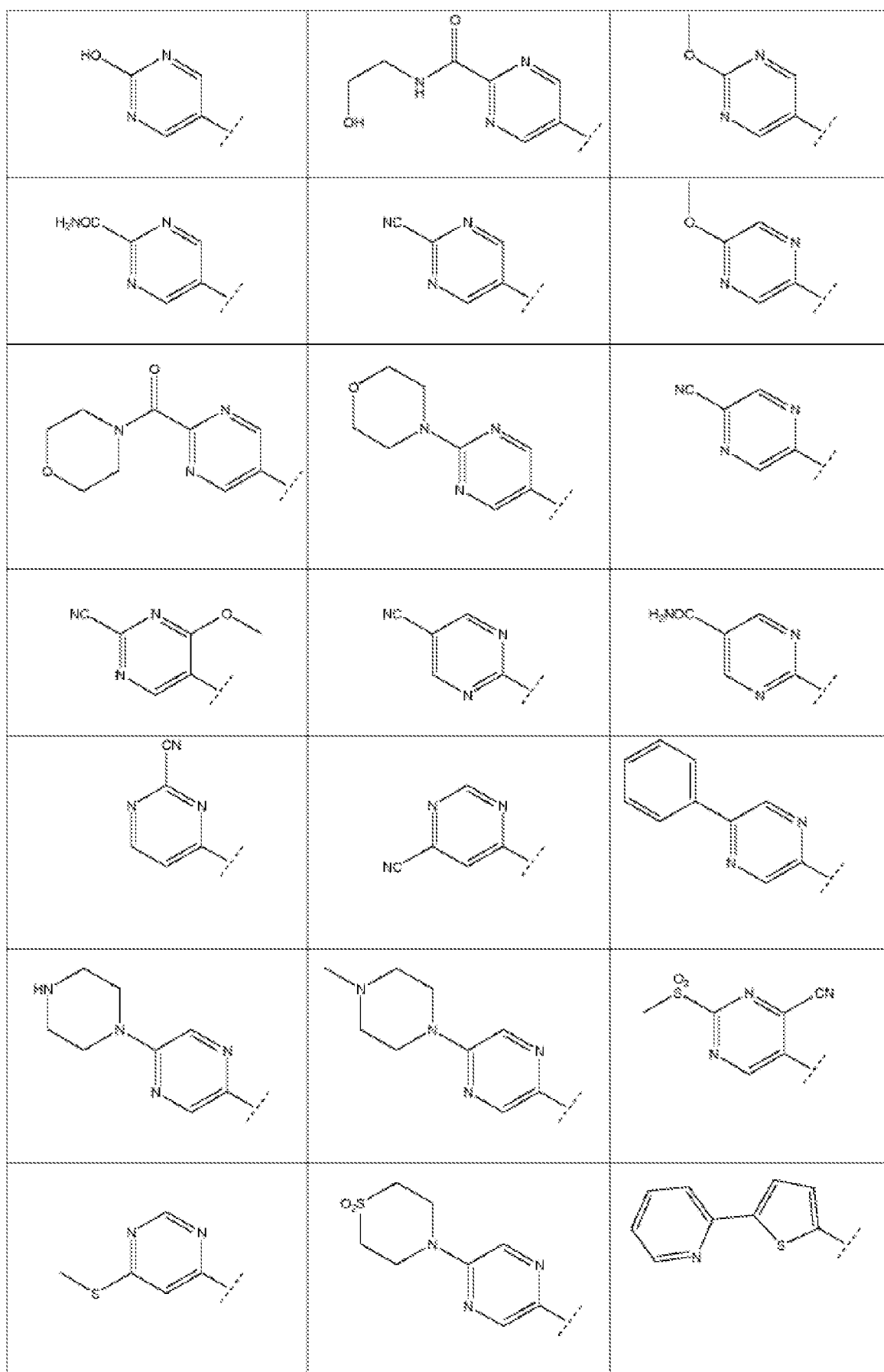
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

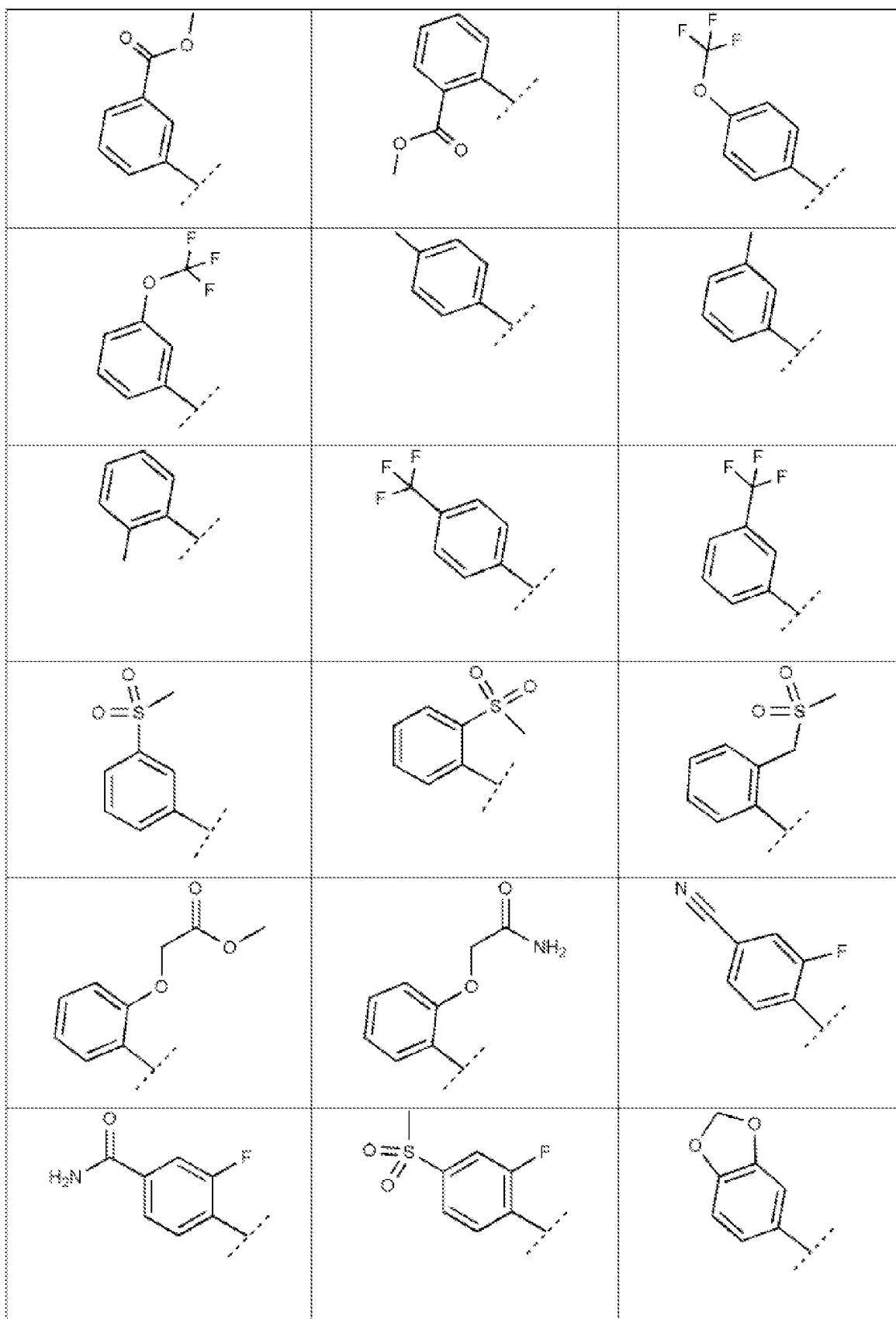
Preferiblemente, en los compuestos según la fórmula general (I) o cualquiera de los compuestos según las fórmulas generales (II-A) a (VIII-C), R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

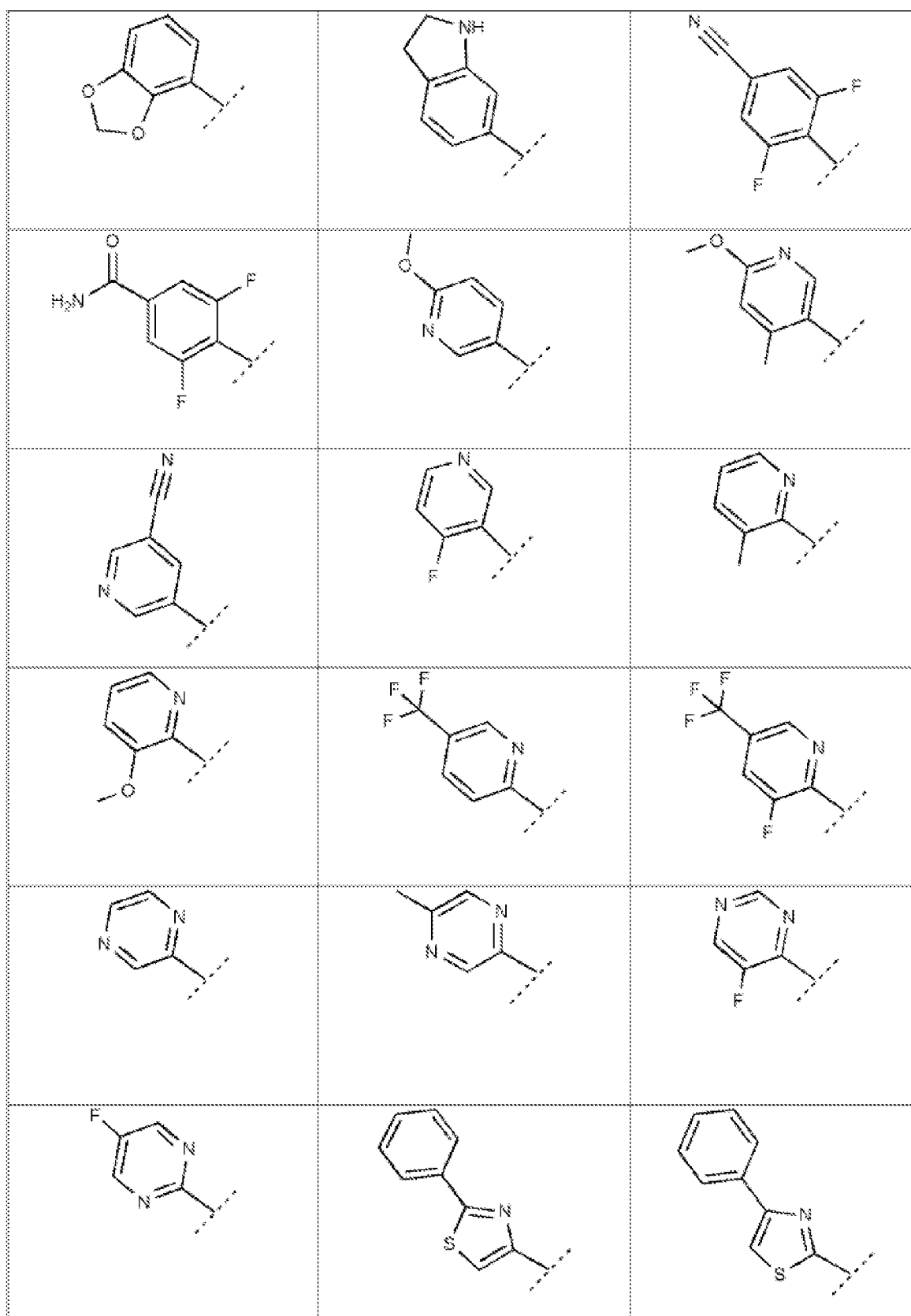
15

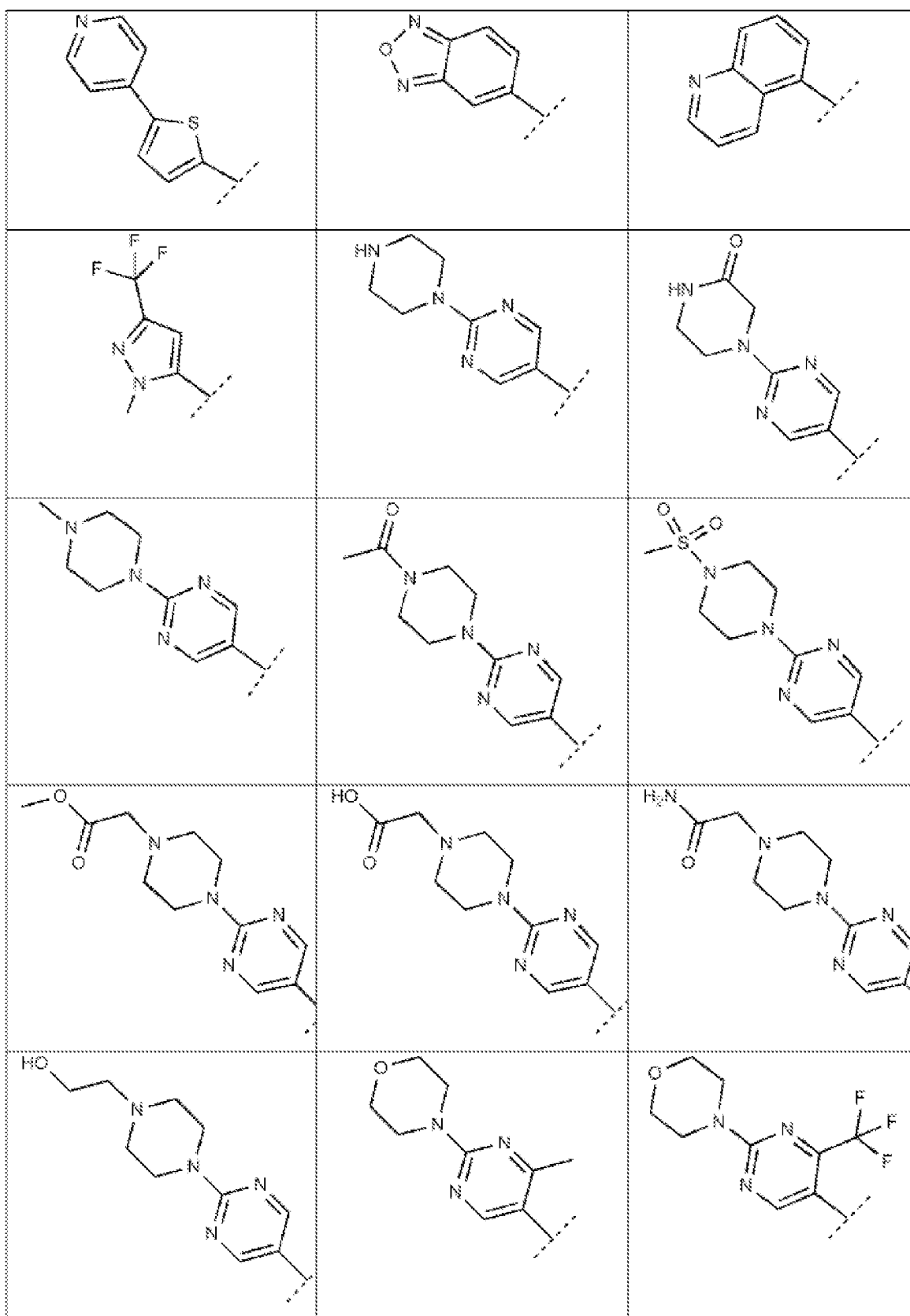
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |   |    |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

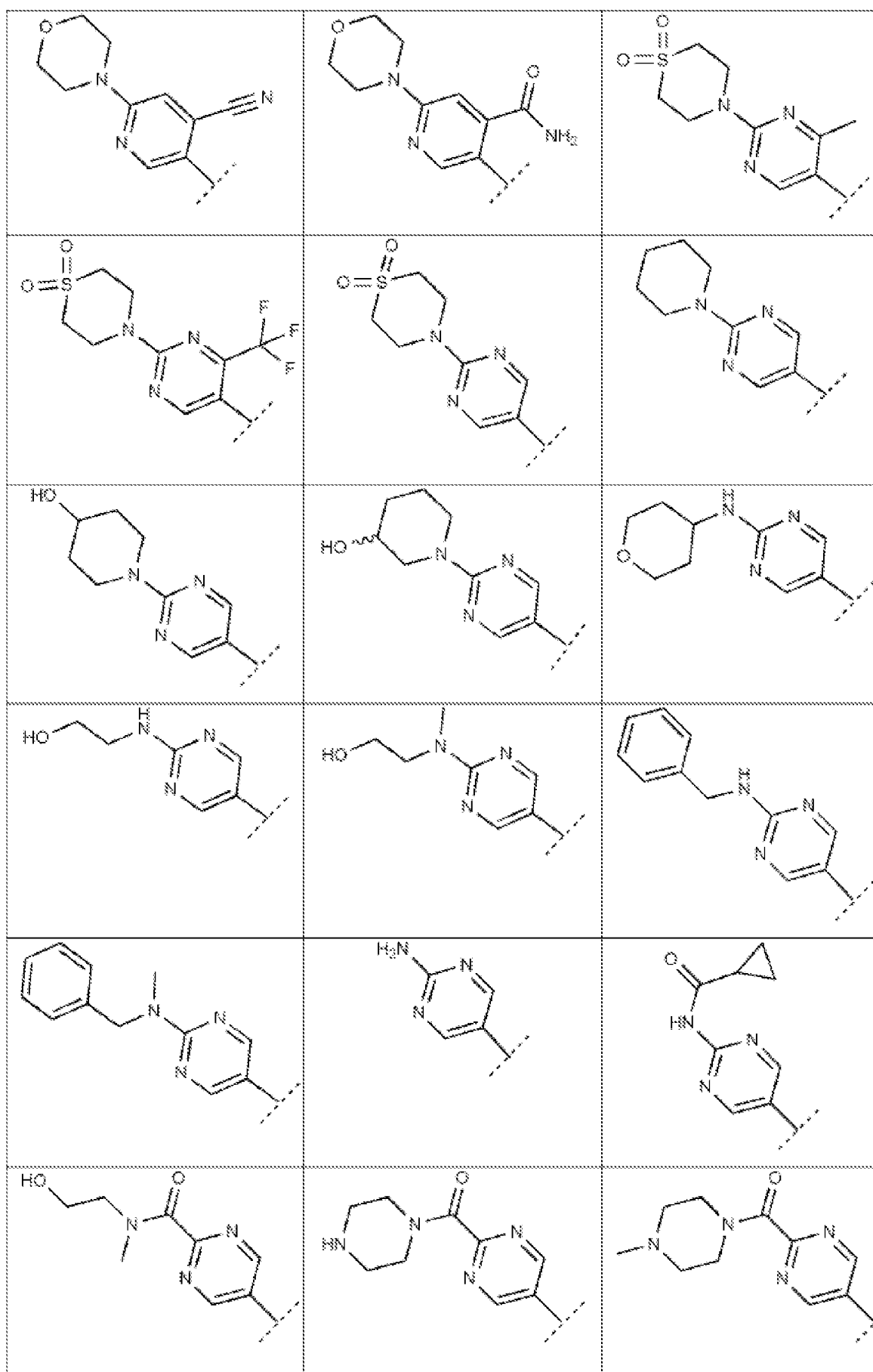
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

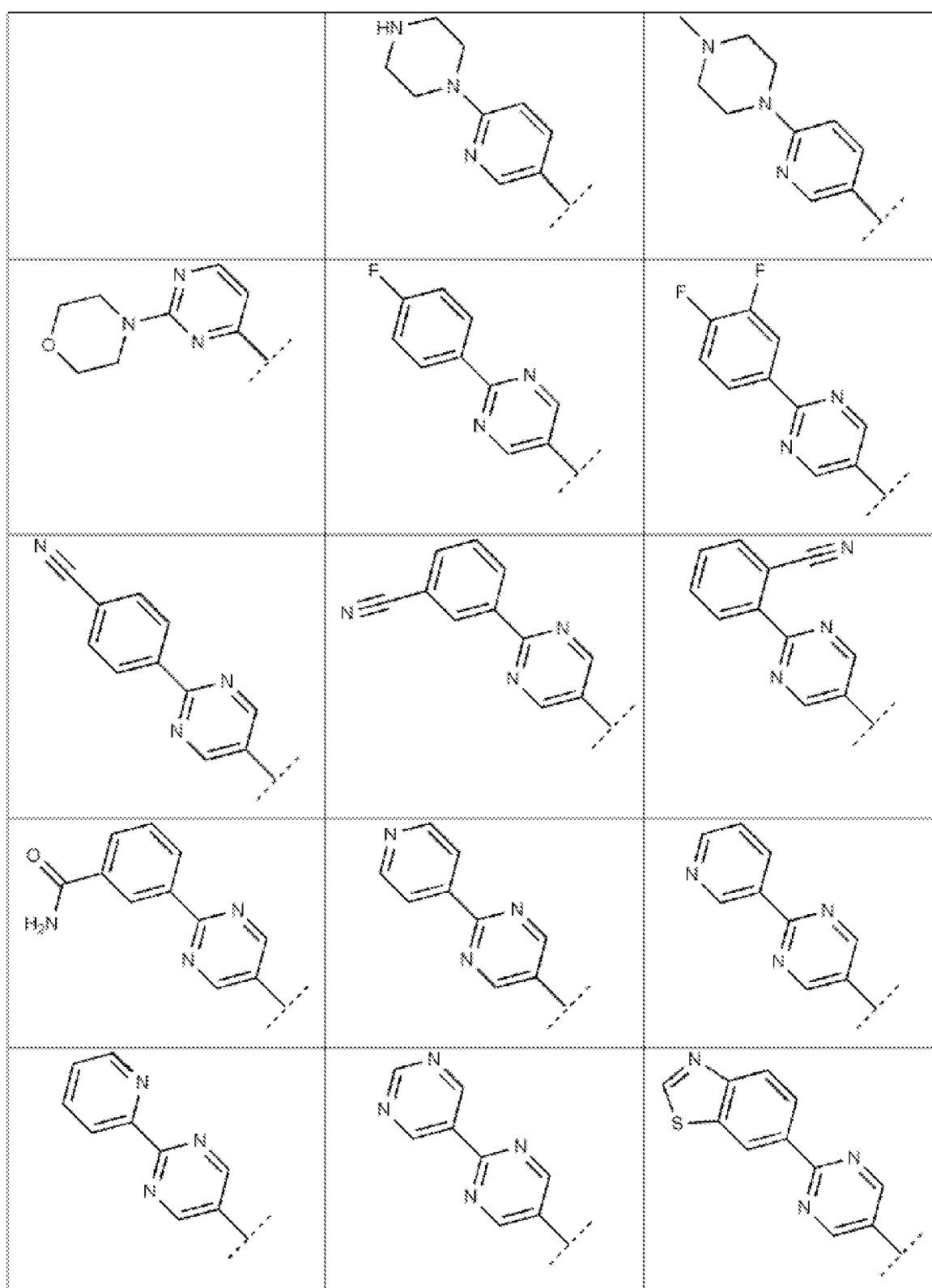


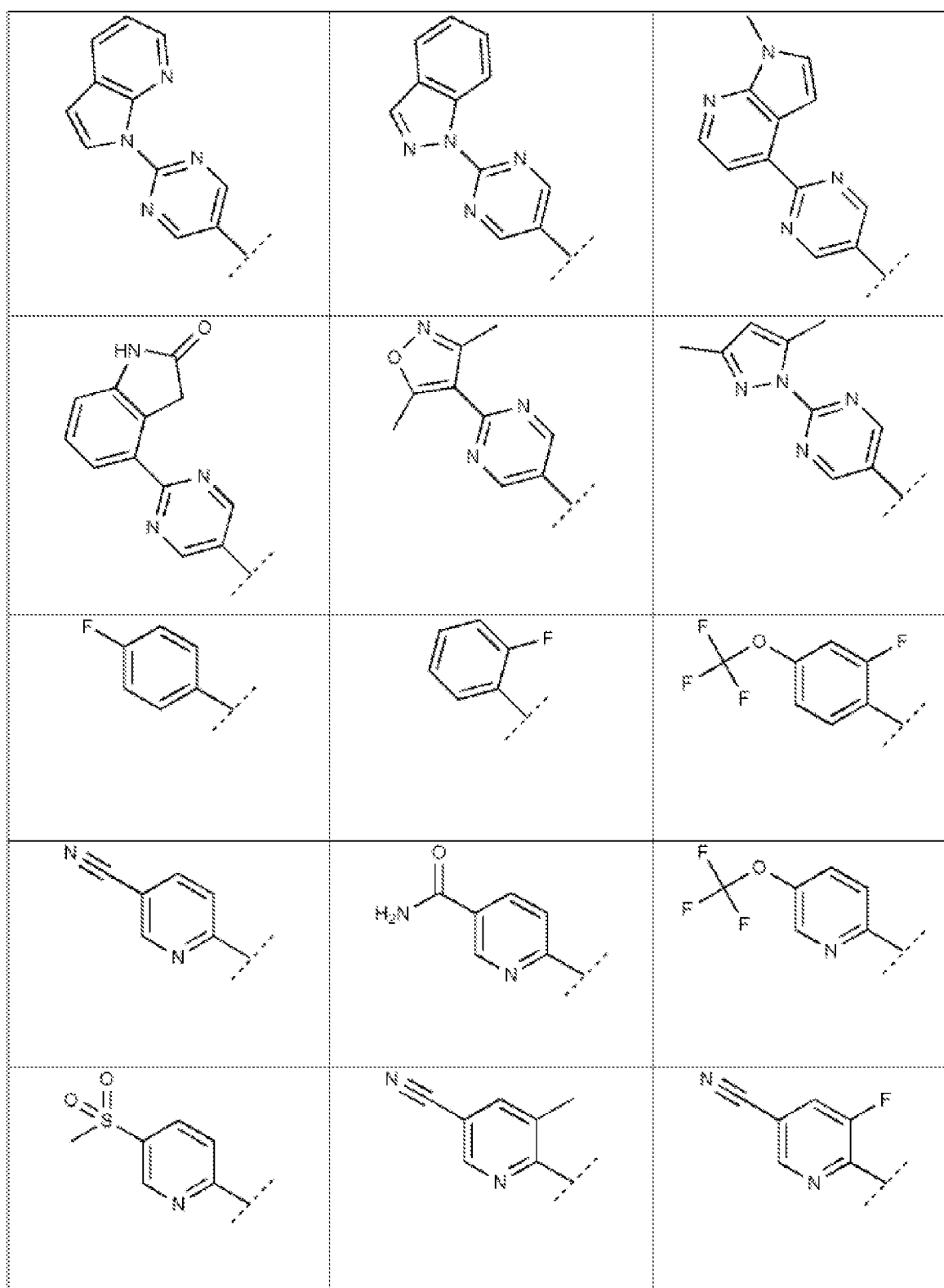


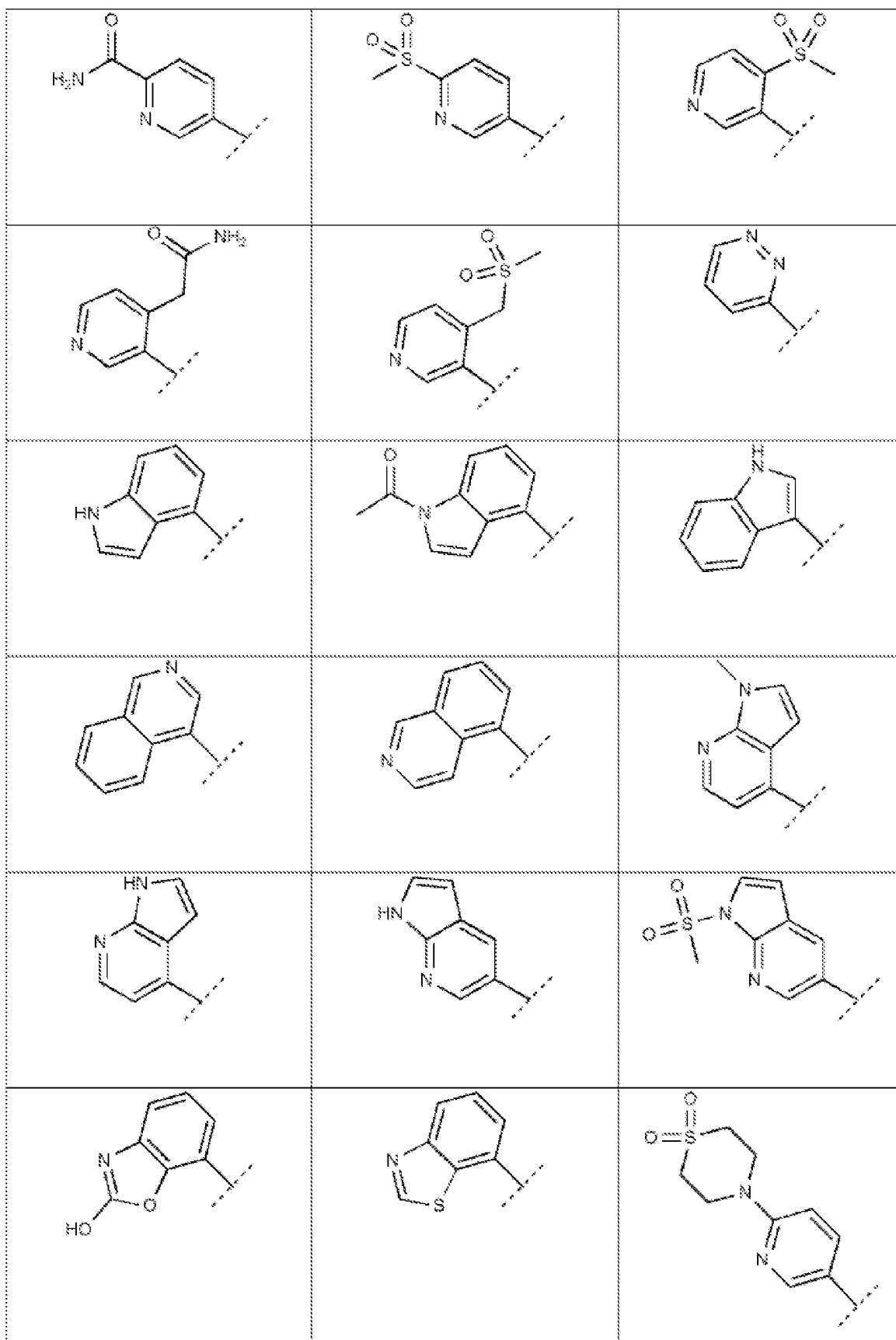


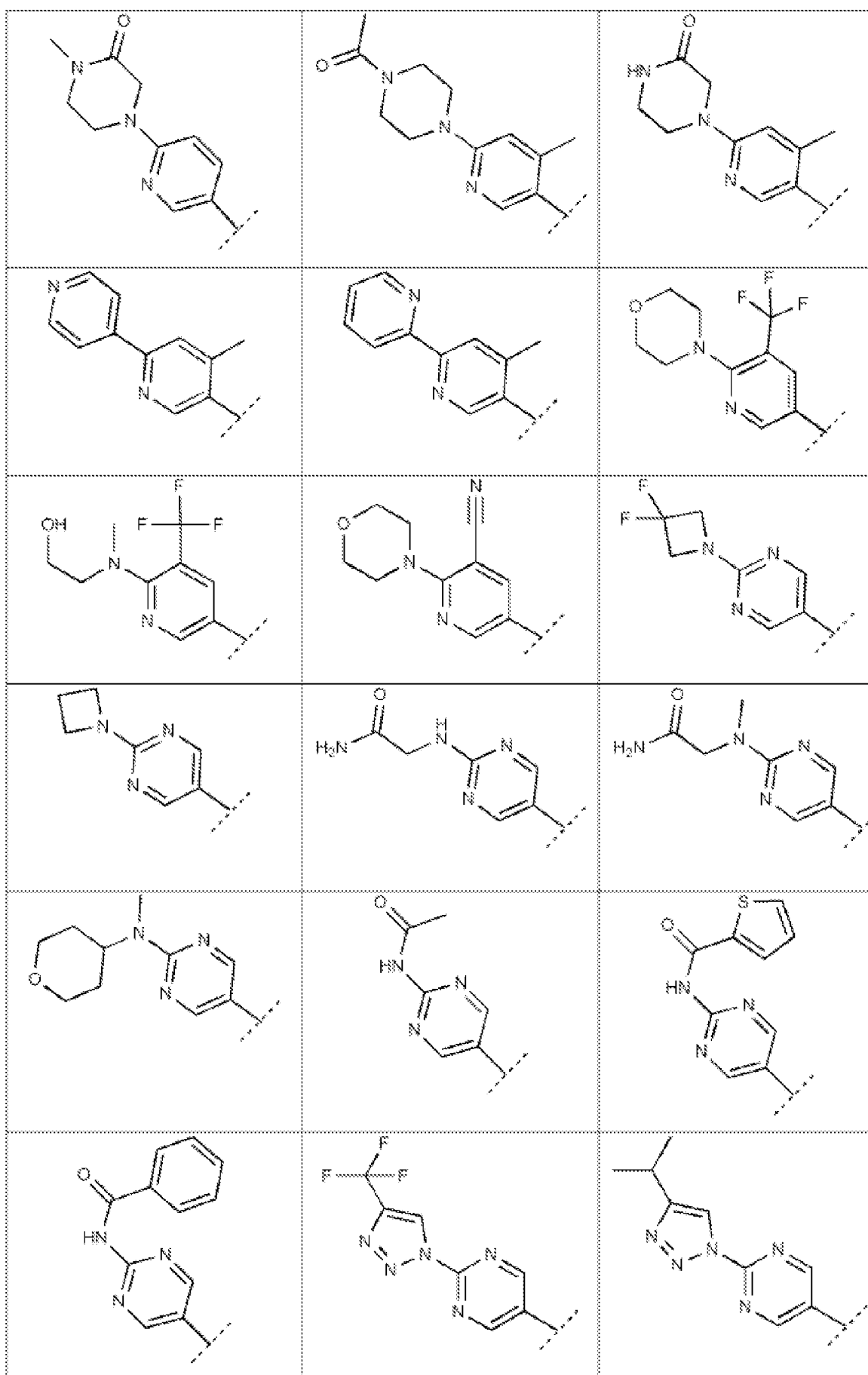


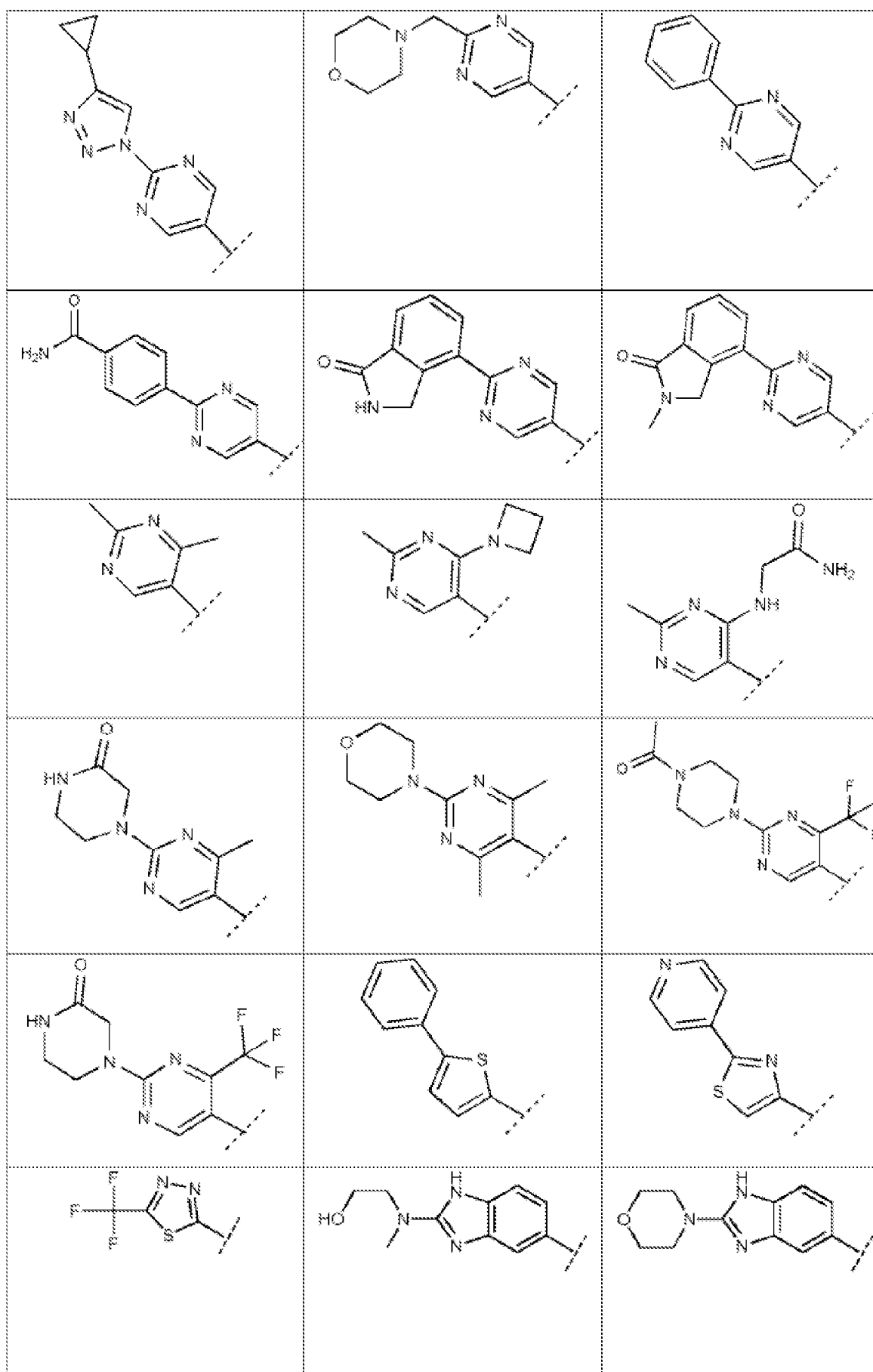


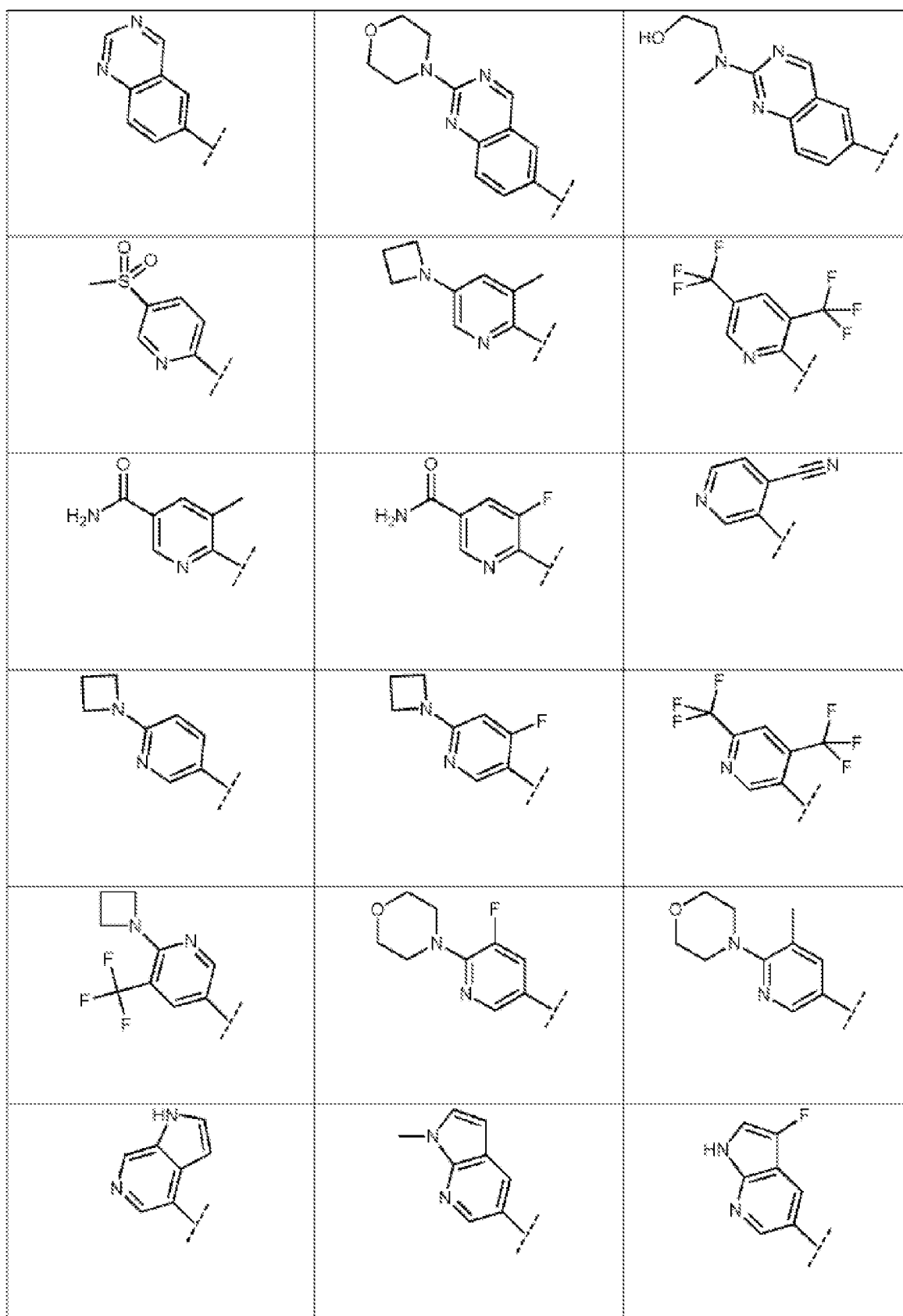


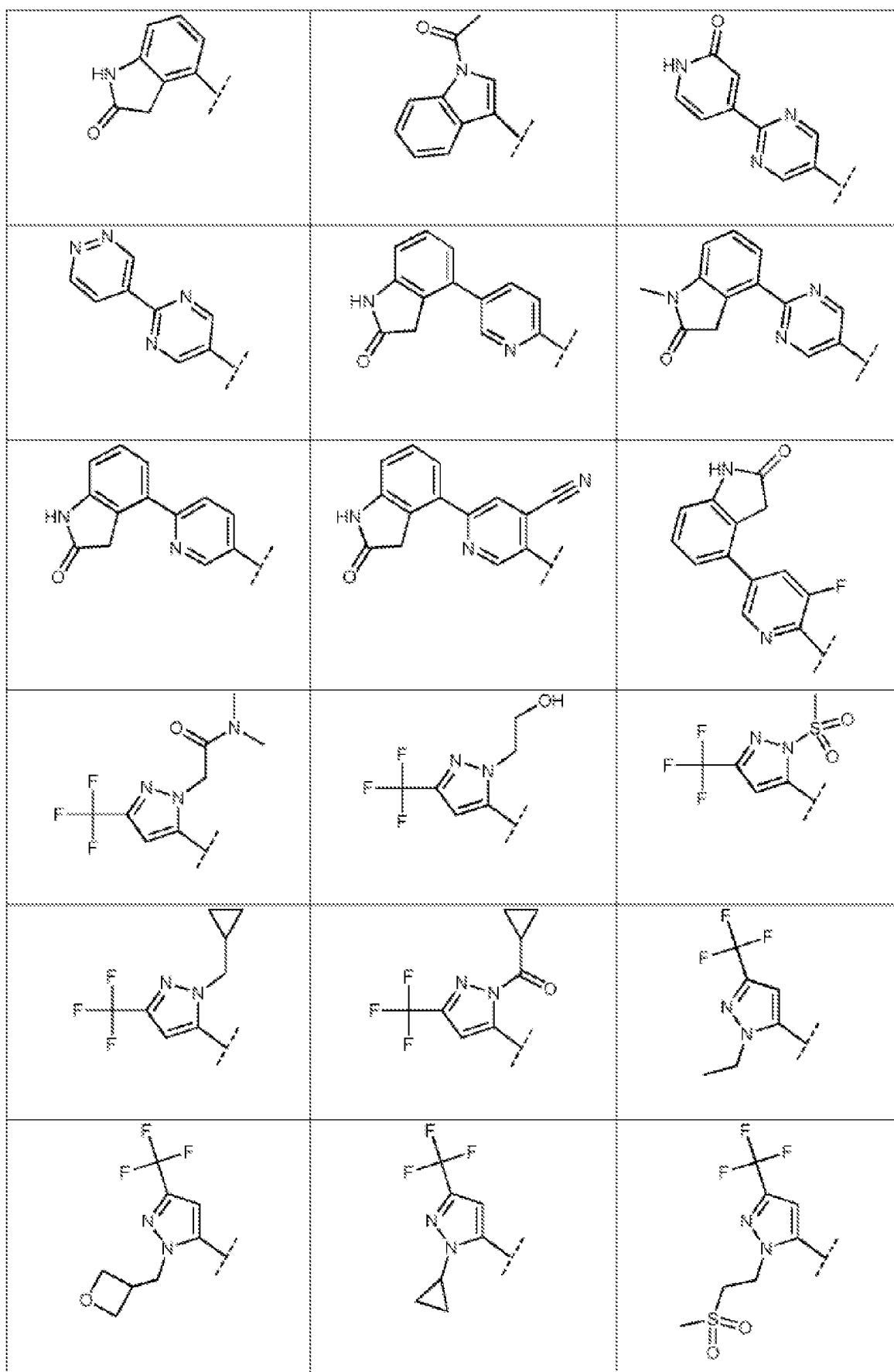


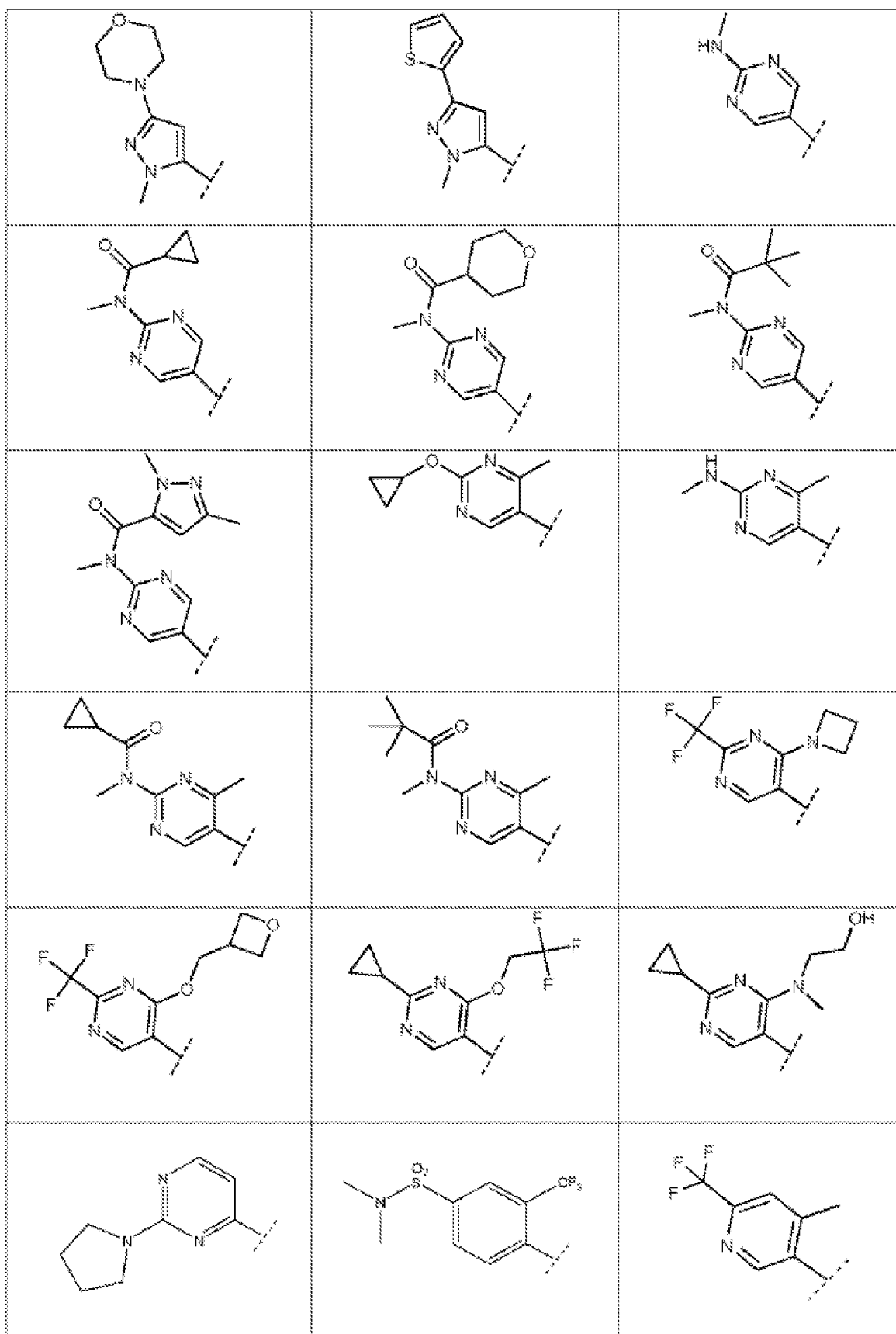


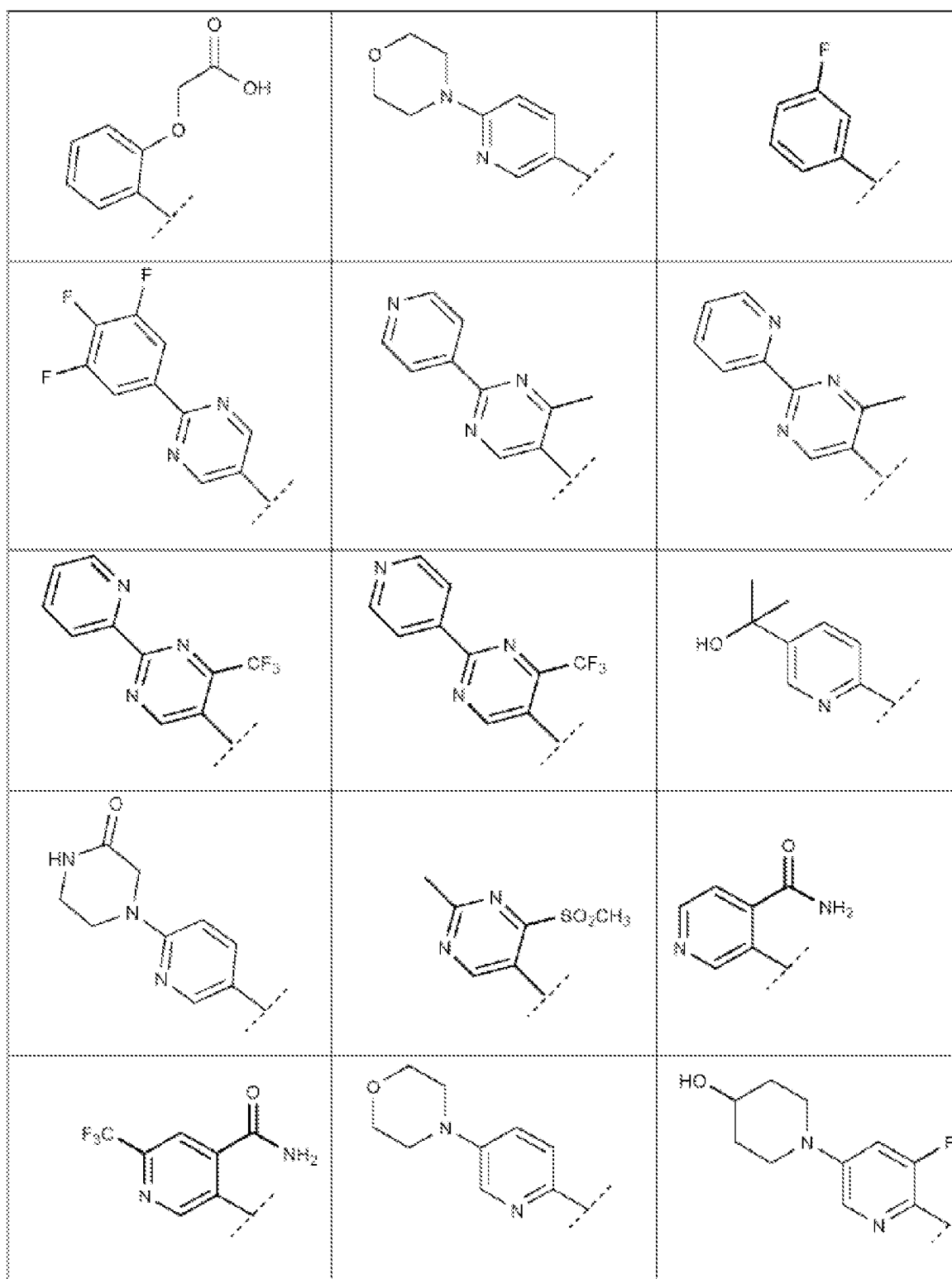


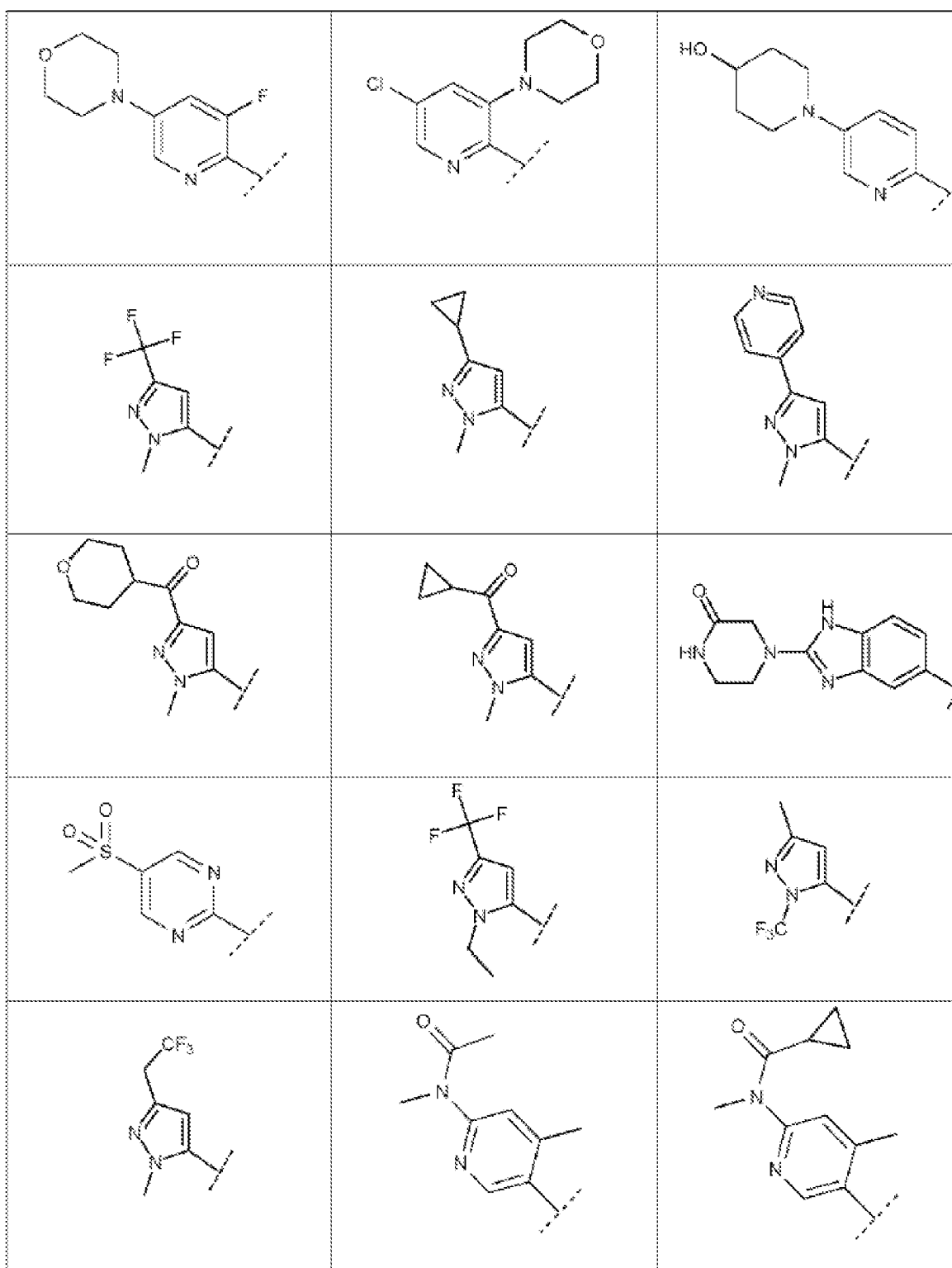


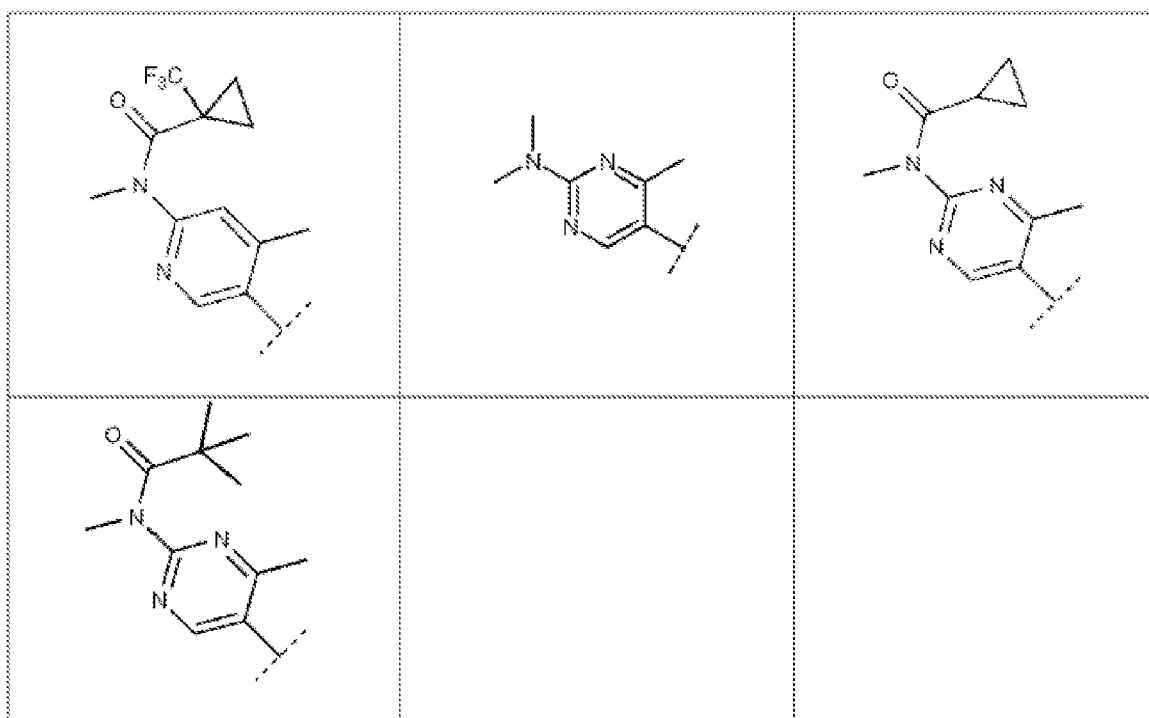












En una realización particularmente preferida del compuesto según la invención

5 R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; ciclopropilo conectado a través de -CH<sub>2</sub>-; o tetrahidropirranilo conectado a través de -CH<sub>2</sub>-;

10 R<sup>3</sup> significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, SOCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

15 R<sup>4</sup> significa

-H;

20 -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)NRR' en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>;

25 un resto cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde dicho resto cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde dicho heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros está conectado a través de -alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

-fenilo, no sustituido o monosustituido con -OCH<sub>3</sub>; en donde dicho -fenilo está conectado a través de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

35 -piridilo, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho -piridilo está conectado a través de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>5</sup> significa

40 -fenilo, -1,2-benzodioxol, -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo, -imidazolilo, -bencimidazolilo, -tiazolilo, -1,3,4-tiadiazolilo, -benzotiazolilo, -oxazolilo, -benzoxazolilo, -pirazolilo, -quinolinilo, -isoquinolinilo, -quinazolinilo, -indolilo, -indolinilo, -benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, -imidazo[1,2-a]pirazinilo o -1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes

independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en

- -F; -Cl; -Br; -I;
- 5 – -CN; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-
- 10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>;
- -NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 15 – -OH; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub>;
- -S-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 20 – cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;
- heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en
- 25 donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;
- arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o
- 30 – heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; y
- 35 (C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; y

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> significan -H.

En una realización particularmente preferida del compuesto según la invención

- 40 R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>; y/o
- R<sup>2</sup> significa -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; preferiblemente, R<sup>2</sup> significa -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; más preferiblemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan ambos -CH<sub>3</sub>; y/o
- 45 R<sup>3</sup> significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, SOCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con -F; más preferiblemente, R<sup>3</sup> significa -fenilo, no sustituido; y/o
- 50 R<sup>4</sup> significa
- H;
- 55 -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o
- cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-; preferiblemente R<sup>4</sup> significa cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde dicho cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; más preferiblemente, R<sup>4</sup> significa -ciclobutilo, no sustituido o monosustituido con -OH, en donde dicho -ciclobutilo está conectado a través de -
- 60
- 65

CH<sub>2</sub>-,y/o

Preferiblemente, R<sup>5</sup> significa -pirazinilo, -piridazinilo, -piridinilo, -pirimidinilo, -tienilo o imidazo[1,2-a]pyrazina, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F; -Cl; -Br; -1; -CN;-OH; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CF<sub>3</sub>; -cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -ciclopropilo, saturado, no sustituido; -heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -pirrolidinilo, -piperidinilo, -morfolinilo, -piperazinilo, -tiomorfolinilo, o -dióxido de tiomorfolinilo, en cada caso saturado, no sustituido o monosustituido con alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; preferiblemente -fenilo, no sustituido; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; preferiblemente -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-ciclobutilo, saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido con -OH; -C(=O)-heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o polisustituido; preferiblemente -C(=O)-morfolinilo, saturado, no sustituido; -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

preferiblemente -C(=O)-morfolinilo, saturado, no sustituido; -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; y/o

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> significan -H.

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

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

|         |                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3019 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                |
| SC_3020 | cis-5-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                              |
| SC_3021 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                                                               |
| SC_3022 | cis-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3023 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3024 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                 |
| SC_3025 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                 |
| SC_3026 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                                           |
| SC_3027 | cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3028 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida                                                   |
| SC_3029 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzaniuro                                    |
| SC_3030 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo                                              |
| SC_3031 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       |
| SC_3032 | amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico            |
| SC_3033 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                      |
| SC 3034 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      |
| SC_3035 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                         |
| SC_3036 | cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                     |
| SC_3037 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida                                             |
| SC_3038 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3039 | cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxi-butil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                       |
| SC_3040 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                       |
| SC_3041 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                     |
| SC_3042 | amida del ácido cis-N-(ciclobutil-metil)-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico |
| SC_3043 | cis-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                  |
| SC_3044 | cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                  |
| SC_3045 | cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                         |

|         |                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3046 | cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                              |
| SC_3047 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                                     |
| SC_3048 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                           |
| SC_3049 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                           |
| SC_3050 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida                                                         |
| SC_3051 | cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo                                                           |
| SC_3052 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetilacetamida                                                                                 |
| SC_3053 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                          |
| SC_3054 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo                                                              |
| SC_3055 | cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                             |
| SC_3056 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                                                        |
| SC_3057 | cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acetamida                                                                                  |
| SC_3058 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                   |
| SC_3059 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                           |
| SC_3060 | cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                            |
| SC_3061 | cis-3-[8-Dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                            |
| SC_3063 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo                                                   |
| SC_3064 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida                                                            |
| SC_3065 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                            |
| SC_3066 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo                                                                 |
| SC_3067 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo                                                     |
| SC_3068 | cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                                                               |
| SC_3069 | cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo                                                 |
| SC_3070 | amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-piridina-2-carboxílico |
| SC_3071 | cis-2-[8-Dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                            |
| SC_3072 | cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                                        |
| SC_3073 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3074 | éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico                             |
| SC_3075 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                    |

|         |                                                                                                                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3076 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3077 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                   |
| SC_3078 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                                |
| SC_3079 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3080 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo                                          |
| SC_3081 | éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico                              |
| SC_3082 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3083 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3084 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
| SC_3085 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3086 | cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3087 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metilsulfonil-benzonitrilo                                   |
| SC_3088 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo                                          |
| SC_3089 | amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico |
| SC_3090 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                   |
| SC_3091 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3092 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3093 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo                                          |
| SC_3094 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                     |
| SC_3096 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3097 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
| SC_3098 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               |
| SC_3099 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
| SC_3100 | clorhidrato de cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          |
| SC_3101 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
| SC_3102 | dihidrocloruro de cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         |
| SC_3103 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3104 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3105 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-                                                 |

|         |                                                                                                                                       |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | ona                                                                                                                                   |
| SC_3106 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              |
| SC_3107 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                   |
| SC_3108 | cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico         |
| SC_3109 | cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                        |
| SC_3110 | cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                |
| SC_3111 | cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo          |
| SC_3112 | cis-2-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                       |
| SC_3113 | cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo              |
| SC_3114 | cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo               |
| SC_3115 | cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                        |
| SC_3116 | cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo |
| SC_3117 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                                   |
| SC_3118 | cis-4-metoxi-5-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo                                  |
| SC_3119 | cis-2-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                           |
| SC_3120 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| SC_3121 | cis-3-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |
| SC_3122 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| SC_3123 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3124 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |
| SC_3125 | trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                          |
| SC_3126 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                            |
| SC_3127 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                                         |
| SC_3128 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                                         |
| SC_3129 | cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo                                   |
| SC_3130 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |
| SC_3131 | cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida                                      |
| SC_3132 | cis-8-[(ciclopropil-metil)-metil-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
| SC_3133 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       |
| SC_3134 | trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo                                              |
| SC_3135 | cis-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo                                                |
| SC_3136 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3137 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3138 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |

|         |                                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3139 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-pirimidina-2-carboxílico            |
| SC_3140 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carboxílico                               |
| SC_3141 | cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           |
| SC_3142 | cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo                                        |
| SC_3143 | cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                        |
| SC_3144 | trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                      |
| SC_3145 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3146 | éster metílico del ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético |
| SC_3147 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3148 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      |
| SC_3149 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3150 | cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
| SC_3151 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico    |
| SC_3152 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo                                     |
| SC_3153 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                              |
| SC_3154 | cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3155 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzonitrilo                                                  |
| SC_3156 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzonitrilo                                              |
| SC_3157 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3158 | cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3159 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3160 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |
| SC_3161 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3162 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3163 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzamida                                                 |
| SC_3164 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzamida                                                     |
| SC_3165 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3166 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |
| SC_3167 | cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3168 | trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   |
| SC_3169 | ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético                                               |
| SC_3170 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3171 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3172 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3173 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3174 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3175 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico                 |
| SC_3176 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-                                     |

|         |                                                                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 2-ona                                                                                                                       |
| SC_3177 | cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
| SC_3178 | cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
| SC_3179 | cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |
| SC_3180 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3181 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                |
| SC_3182 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |
| SC_3183 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3184 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              |
| SC_3185 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |
| SC_3186 | cis-8-dimetilamino-3-o-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3187 | cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3188 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3189 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3190 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3191 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3192 | éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                       |
| SC_3193 | éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                       |
| SC_3194 | éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                       |
| SC_3195 | cis-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3196 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3197 | cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3198 | éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carboxílico |
| SC_3199 | cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| SC_3200 | cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                   |
| SC_3201 | cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |
| SC_3202 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-1-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
| SC_3203 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo                                         |
| SC_3204 | cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3205 | cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |
| SC_3206 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3207 | cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3208 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              |
| SC_3209 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               |
| SC_3210 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |
| SC_3211 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |
| SC_3212 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         |

|         |                                                                                                                                                    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3213 | ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético                            |
| SC_3214 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3215 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3216 | trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3217 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       |
| SC_3218 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |
| SC_3219 | cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |
| SC_3220 | cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
| SC_3221 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3222 | cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3223 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico |
| SC_3224 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1H-indazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3225 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3226 | cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                                      |
| SC_3227 | cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3228 | cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                |
| SC_3229 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                             |
| SC_3230 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                             |
| SC_3231 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                          |
| SC_3232 | cis-3-([2,1,3]benzoxadiazol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                           |
| SC_3233 | cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acetamida                                                           |
| SC_3234 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3235 | éster metílico del ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético                                    |
| SC_3236 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                      |
| SC_3237 | cis-3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3238 | cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo                                                |
| SC_3239 | cis-3-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                              |
| SC_3240 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropanocarboxílico                     |
| SC_3241 | cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida                                |
| SC_3242 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
| SC_3243 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3244 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3245 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                   |
| SC_3246 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo                                  |
| SC_3247 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |

|         |                                                                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3248 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                      |
| SC_3249 | cis-2-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo                                                                        |
| SC_3250 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                         |
| SC_3251 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo                                                                                            |
| SC_3252 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                          |
| SC_3253 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                  |
| SC_3254 | cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                        |
| SC_3255 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3256 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                 |
| SC_3257 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                             |
| SC_3258 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                                                                                    |
| SC_3259 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                           |
| SC_3260 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                            |
| SC_3261 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                           |
| SC_3262 | cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                             |
| SC_3263 | cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                           |
| SC_3264 | cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                   |
| SC_3265 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                   |
| SC_3266 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                            |
| SC_3267 | cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                                                                                |
| SC_3268 | cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                           |
| SC_3269 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                  |
| SC_3270 | cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3271 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3272 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                                                                                       |
| SC_3273 | cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                           |
| SC_3274 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                                                                                       |
| SC_3275 | cis-8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                         |
| SC_3276 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3277 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                  |
| SC_3278 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                    |
| SC_3279 | amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[2-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico |
| SC_3280 | cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                      |
| SC_3281 | cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamida                                                                         |

|         |                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3282 | cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]amino]-acetamida                                         |
| SC_3283 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |
| SC_3284 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    |
| SC_3285 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico                    |
| SC_3286 | cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida                                                |
| SC_3287 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                              |
| SC_3288 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              |
| SC_3289 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| SC_3290 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3291 | cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3292 | cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1) |
| SC_3293 | cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2) |
| SC_3294 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |
| SC_3295 | cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |
| SC_3296 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3297 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                              |
| SC_3298 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    |
| SC_3299 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       |
| SC_3300 | cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3301 | cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3302 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3303 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
| SC_3304 | cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)    |
| SC_3305 | cis-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)    |
| SC_3306 | cis-3-[2-(azetidín-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 |
| SC_3307 | cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3308 | cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3309 | cis-8-metilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3310 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3311 | cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3312 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo                                                             |
| SC_3313 | cis-3-[2-(4-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |

# ES 3 014 458 T3

|         |                                                                                                                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3314 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3315 | Amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carboxílico                                              |
| SC_3316 | cis-3-[4-(azetidín-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 |
| SC_3317 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                                                                           |
| SC_3318 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                      |
| SC_3319 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3320 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3321 | cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                             |
| SC_3322 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-1-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                           |
| SC_3323 | cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida                                                        |
| SC_3324 | cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1) |
| SC_3325 | cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2) |
| SC_3326 | cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3327 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3328 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-3-carboxílico                                              |
| SC_3329 | cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3330 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |
| SC_3331 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3332 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3333 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                      |
| SC_3334 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                             |
| SC_3335 | cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                         |
| SC_3336 | cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
| SC_3337 | cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida                   |
| SC_3338 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3339 | cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]amino]-acetamida                                         |
| SC_3340 | cis-2-[3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridin-4-il]-acetamida                                                          |
| SC_3341 | cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonil-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3342 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3343 | cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                               |
| SC_3344 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético         |
| SC_3345 | cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |

|         |                                                                                                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3346 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    |
| SC_3347 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           |
| SC_3348 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   |
| SC_3349 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo                                            |
| SC_3350 | cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonyl-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3351 | cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3352 | cis-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-benzoxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
| SC_3353 | cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3354 | cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético                 |
| SC_3355 | cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3356 | cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3357 | cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                   |
| SC_3358 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo                                                    |
| SC_3359 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo                                                   |
| SC_3360 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        |
| SC_3361 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico                             |
| SC_3362 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-piridina-3-carboxílico                            |
| SC_3363 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       |
| SC_3364 | cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo                                                         |
| SC_3365 | cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
| SC_3366 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
| SC_3367 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |
| SC_3368 | cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3369 | cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |
| SC_3370 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3371 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                     |
| SC_3372 | cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
| SC_3373 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciclopropanocarboxílico         |
| SC_3374 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico |
| SC_3375 | cis-3-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            |
| SC_3376 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| SC_3377 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 |

|         |                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3378 | cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |
| SC_3379 | cis-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                         |
| SC_3380 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                  |
| SC_3381 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo                       |
| SC_3382 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico |
| SC_3383 | cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamida                            |
| SC_3384 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                        |
| SC_3385 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3386 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |
| SC_3387 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3388 | cis-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| SC_3389 | cis-3-[6-(azetidin-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              |
| SC_3390 | cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo                                  |
| SC_3391 | cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |
| SC_3392 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          |
| SC_3393 | cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3394 | cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3395 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       |
| SC_3396 | cis-8-dimetilamino-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                   |
| SC_3397 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |
| SC_3398 | cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |
| SC_3399 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                   |
| SC_3400 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |
| SC_3401 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
| SC_3402 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              |
| SC_3403 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                |
| SC_3404 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3405 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona     |
| SC_3406 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       |
| SC_3407 | cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |

|         |                                                                                                                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3408 | cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3409 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonyl-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                            |
| SC_3410 | cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          |
| SC_3411 | cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                         |
| SC_3412 | cis-3-(1-(ciclopropancarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
| SC_3413 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-idroietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| SC_3414 | cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3415 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |
| SC_3416 | cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             |
| SC_3417 | cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                      |
| SC_3418 | cis-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida |
| SC_3419 | cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                            |
| SC_3420 | cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                           |
| SC_3421 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                    |
| SC_3422 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                |
| SC_3423 | cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 |
| SC_3424 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               |
| SC_3425 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                   |
| SC_3426 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |
| SC_3427 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      |
| SC_3428 | cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                            |
| SC_3429 | cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        |
| SC_3430 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                         |
| SC_3431 | cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             |
| SC_3432 | cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      |
| SC_3433 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               |
| SC_3434 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
| SC_3435 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3436 | cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                  |
| SC_3437 | cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilciclopropancarboxamida                          |

|         |                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3438 | cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamida            |
| SC_3439 | cis-3-(4-(azetidin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          |
| SC_3440 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      |
| SC_3441 | cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        |
| SC_3442 | cis-3-(2-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |

y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

- Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>”, “-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y cualquier otro residuo de alquilo puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado. Alquilo saturado lineal incluye metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Los ejemplos de alquilo saturado ramificado incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, sec-butilo y terc-butilo. Los ejemplos de alquilo insaturado lineal incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propenilo, alilo y propargilo.
- Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>”, “-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y cualquier otro residuo de alquilo puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, “alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” y cualquier otro residuo de alquilenos puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de alquilenos saturados incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Los ejemplos de alquilenos insaturados incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -C=C-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH- y -CH=CH-C≡C-.

- Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, “-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” y cualquier otro residuo de alquilenos puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de -alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- sustituidos incluyen, pero no se limitan a, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -CHOH- y -C(=O)-.

- Según la invención, los restos pueden estar conectados a través de -alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, es decir, los restos pueden no estar unidos directamente a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I), sino que pueden estar conectados a la estructura central del compuesto según la fórmula general (I) o su periferia a través de un grupo enlazador de -alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.

- Según la invención, “resto cicloalquilo de 3-12 miembros” significa un resto no aromático, monocíclico, bicíclico o trícíclico que comprende 3 a 12 átomos de carbono en el anillo, pero ningún heteroátomo en el anillo. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros saturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, hidrindano y decalina. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros insaturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno. El resto cicloalquilo de 3-12 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 3 a 12 átomos del anillo del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso están conectados a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos arilo de 6-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso están conectados a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, que en cada caso están conectadas a través del resto cicloalquilo de 3-12 miembros.

Según la invención, el resto cicloalquilo de 3-12 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de

alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, es decir, el resto cicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ciclopentilo y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ciclohexilo.

Según la invención, a menos que se indique expresamente lo contrario, el resto de cicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituida, mono- o polisustituida. Los ejemplos de restos cicloalquilo de 3-12 miembros sustituidos incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-1-hidroxyciclobutilo.

Según la invención, "resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros" significa un resto no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 3 a 12 átomos en el anillo, en donde cada ciclo comprende independientemente 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, considerando que el azufre puede estar oxidado (S(=O) o S(=O)<sub>2</sub>), considerando que los átomos del anillo restantes son átomos de carbono y considerando que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir uno o más heteroátomos comunes. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros saturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, triazolidina, tetrazolidina, oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tiirano, tietano, tetrahydrotiofeno, diazepano, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, morfolina, tiomorfolina. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros insaturados preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, oxazolina, pirazolina, imidazolina, isoxazolina, tiazolina, isotiazolina y dihidropirano. El resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 3 a 12 átomos del anillo de los restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, octahidro-1*H*-indol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidro-2*H*-benzo[b][1,4]-oxazina y decahidroquinoxalina, que en cada caso están conectados a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensado con un resto arilo de 6-14 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que está conectada a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Un ejemplo de un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros condensado con un resto heteroarilo de 5-14 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, que está conectada a través del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros.

Según la invención, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede estar opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, es decir, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede no estar unido directamente al compuesto según la fórmula general (I), sino que puede estar conectado al mismo a través de un grupo enlazador de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-. Dicho grupo enlazador puede estar conectado a un átomo de carbono del anillo o a un heteroátomo del anillo del resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros. Ejemplos incluyen pero no se limitan a -CH<sub>2</sub>-oxetano, -CH<sub>2</sub>-pirrolidina, -CH<sub>2</sub>-piperidina, -CH<sub>2</sub>-morfolina, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-oxetano, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidina, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidina y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolina.

Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo de 3-12 miembros sustituido incluyen, pero no se limitan a, 2-carboxamido-N-pirrolidinilo, 3,4-dihidroxi-N-pirrolidinilo, 3-hidroxi-N-pirimidinilo, 3,4-dihidroxi-N-pirimidinilo, 3-oxo-N-piperazinilo, dióxido de tetrahydro-2*H*-tiopiranilo y dióxido de tiomorfolinilo.

Según la invención, "resto arilo de 6-14 miembros" significa un resto aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, pero ningún heteroátomo en el anillo. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, antraceno y fenantreno. El resto arilo de 6-14 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono del anillo de los restos heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y tetralina, que en cada caso están conectados a través del resto arilo de 6-14 miembros. Un ejemplo de un resto arilo de 6-14 miembros condensada con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que está conectada a través del resto arilo de 6-14 miembros. Ejemplos de fracciones de arilo de 6 a 14 miembros condensados con fracciones de heteroarilo de 5 a 14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina,

isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso están conectados a través del resto de arilo de 6 a 14 miembros.

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

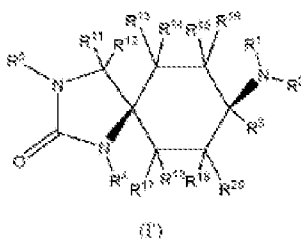
Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto arilo de 6-14 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos arilo de 6-14 miembros sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo y 3-metoxifenilo.

Según la invención, "resto heteroarilo de 5-14 miembros" significa un resto aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende 6 a 14 átomos en el anillo, en donde cada ciclo comprende independientemente 1, 2, 3, 4 o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, considerando que los átomos del anillo restantes son átomos de carbono y considerando que los sistemas bicíclicos o tricíclicos pueden compartir uno o más heteroátomos comunes. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros preferidos según la invención incluyen, pero no se limitan a, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indolicina, 9H-quinolicina, 1,8-naftiridina, purina, imidazo[1,2-a]pirazina y pteridina. El resto heteroarilo de 5-14 miembros, que está unido al compuesto según la invención, en su periferia puede estar opcionalmente condensado con un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; y/o con un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido. En estas circunstancias, los átomos del anillo de los restos condensados no están incluidos en los 6 a 14 átomos de carbono del anillo de los restos heterocicloalquilo de 6-14 miembros. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros condensados con restos cicloalquilo de 3-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, que en cada caso están conectadas a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros. Un ejemplo de un resto heteroarilo de 5-14 miembros condensado con un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros incluye, pero no se limita a, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, que está conectada a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros condensados con restos arilo de 6-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, quinolina, isoquinolina, fenazina y fenoxacina, que en cada caso están conectadas a través del resto heteroarilo de 5-14 miembros.

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

Según la invención, a menos que se indique expresamente de otro modo, el resto heteroarilo de 5-14 miembros puede estar no sustituido, mono- o polisustituido. Los ejemplos de restos heteroarilo de 5-14 miembros incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxi-4-piridinilo, 2-metoxi-5-piridinilo, 3-metoxi-4-piridinilo, 3-metoxi-6-piridinilo, 4-metoxi-2-piridinilo, 2-metilsulfonyl-5-piridinilo, 3-metilsulfonyl-6-piridinilo, 3-metoxi-6-piridazinilo, 2-nitrilo-5-pirimidinilo, 4-hidroxi-2-pirimidinilo, 4-metoxipirimidinilo y 2-metoxi-6-pirazinilo.

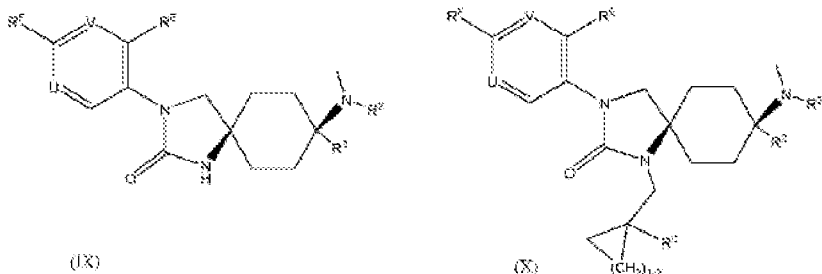
Preferiblemente, el compuesto según la invención tiene una estructura según la fórmula general (I')



en donde R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>20</sup> son como se definen anteriormente, o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En una realización preferida, el exceso del así denominado isómero cis es al menos 50 % de, más preferiblemente al menos 75 % de, aún más preferiblemente al menos 90 % de, lo más preferiblemente al menos 95 % de y en particular al menos 99 % de.

- 5 En una realización preferida, el compuesto según la invención tiene una estructura según la fórmula general (IX) o (X)



10 en donde

$R^2$  significa -H o -CH<sub>3</sub>;

$R^3$  significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

15

$R^C$  significa -H u -OH;

$R^E$  significa -H, -CH<sub>3</sub>, -F, -CF<sub>3</sub>, -ciclopropil, -aziridinil, -OH; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)-O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o -O-C<sub>1</sub>-Ca-alquilo-CONH<sub>2</sub>;

20

$R^F$  significa

- -CF<sub>3</sub>, -ciclopropilo, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

25

- -NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-Ca; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

30

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

U significa =CH- o =N-; y

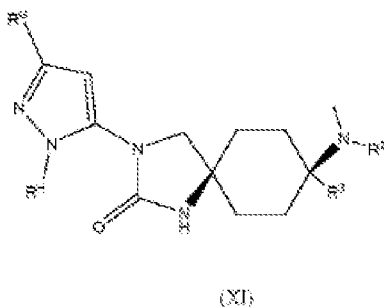
35

V significa =CH- o =N-;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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

40



en donde

45

$R^2$  significa -H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

R<sup>H</sup> significa

5

– -CN; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>;

10

– cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

15

– heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

R<sup>G</sup> significa

20

– CF<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

25

– -NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30

– cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

35

– heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

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

40

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

45

A efectos de la descripción, se debe entender que una "sal" es cualquier forma del compuesto en la que este asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un ion opuesto (un catión o anión) o está en solución. También se debe entender que el término significa complejos del compuesto con otras moléculas e iones, en particular complejos que están asociados a través de interacciones iónicas. Las sales preferidas son fisiológicamente aceptables, en particular sales fisiológicamente aceptables con aniones o ácidos o también una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable.

50

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

55

La invención también incluye isómeros isotópicos de un compuesto según la invención, en donde al menos un átomo de los compuestos está sustituido por un isótopo del átomo correspondiente que es diferente del isótopo presente predominantemente en la naturaleza, así como cualquier mezcla de isómeros isotópicos de tal compuesto. Los isótopos preferidos son <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio) <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

60

Ciertos compuestos según la invención son útiles para modular una respuesta farmacodinámica de uno o más receptores de opioides (mu, delta, kappa, NOP/ORL-1) indistintamente central o periféricamente, o ambas. La respuesta farmacodinámica se puede atribuir al compuesto que indistintamente estimula (agoniza) o inhibe (antagoniza) uno o más receptores. Ciertos compuestos según la invención pueden antagonizar un receptor de opioides y a la vez agonizar uno o más receptores distintos. Los compuestos según la invención que tienen actividad agonista pueden ser agonistas completos o agonistas parciales.

65

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

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas en los receptores de opioides mu (MOP) y/o opioides kappa (KOP) y/o opioides delta (DOP) y/o opioides de nociceptina (NOP/ORL-1).
- 10 Los compuestos según la invención se unen potentemente a los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.
- 10 Los compuestos según la invención pueden ser moduladores en los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP y, por lo tanto, los compuestos según la invención se pueden usar/administrar para tratar, mejorar o prevenir el dolor.
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de uno o más receptores de opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son agonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.
- 20 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de uno o más receptores de opioides. En algunas realizaciones, los compuestos según la invención son antagonistas de los receptores MOP y/o KOP y/o DOP y/o NOP.
- 25 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad agonista en el receptor NOP y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.
- 25 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad agonista en el receptor NOP y (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.
- 30 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad antagonista en el receptor NOP y (ii) actividad agonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.
- 30 En algunas realizaciones, los compuestos según la invención tienen ambas, (i) actividad antagonista en el receptor NOP y (ii) actividad antagonista en uno o más de los receptores MOP, KOP y DOP.
- 35 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención
- 40 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP;
- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP;
- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor DOP;
- 45 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP;
- tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o
- 50 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.
- 55 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor MOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención
- 60 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP;
- tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP;
- 65 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así

como actividad agonista en el receptor DOP;

5 – se pueden considerar pan agonistas de opioides, es decir, tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad agonista en el receptor DOP;

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

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

15 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor MOP, pero actividad no significativa en el receptor KOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

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

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

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

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

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

35 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP.

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista equilibrada en el receptor NOP, así como en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

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

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

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

50 – tienen actividad agonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor KOP.

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor KOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

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

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

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

65 – tienen actividad agonista en el receptor KOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así

como actividad no significativa en el receptor NOP;

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

5

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

10 En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención tienen actividad agonista en el receptor MOP, actividad agonista en el receptor KOP y actividad antagonista en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso periférico, los compuestos según la invención

15 – tienen actividad agonista en el receptor MOP, así como actividad agonista en el receptor KOP, así como actividad antagonista en el receptor DOP;

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

20

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

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

25

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad agonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

30

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

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

35

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

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

40

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

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

45

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista selectiva en el receptor NOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

50

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

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

55

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

– tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como no actividad significativa en el receptor KOP;

60

– tienen actividad antagonista en el receptor NOP, pero actividad no significativa en el receptor MOP, así como actividad no significativa en el receptor DOP; o

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

65

En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención tienen actividad antagonista en el receptor NOP, así como actividad agonista en el receptor DOP. En algunas realizaciones, preferiblemente en lo que respecta a los receptores del sistema nervioso central, los compuestos según la invención

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

A efectos de la memoria descriptiva, “actividad no significativa” significa que la actividad (agonista/antagonista) del compuesto determinado en este receptor es inferior por un factor de 1000 o más en comparación con su actividad (agonista/antagonista) en uno o más de los demás receptores de opioides.

La invención se refiere a los compuestos descritos en este documento para su uso como medicamentos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento del dolor. El dolor es preferiblemente agudo o crónico. El dolor es preferiblemente nociceptivo o neuropático.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos neuroinflamatorios, trastornos neuropsiquiátricos y abuso/dependencia de sustancias.

Otro aspecto de la descripción se refiere a una composición farmacéutica que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable y al menos un compuesto según la invención. Las composiciones farmacéuticas no se reivindican como tales. Las referencias a las composiciones farmacéuticas sirven esencialmente a efectos informativos.

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

La composición farmacéutica puede contener opcionalmente aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente otros ingredientes activos.

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

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

La composición farmacéutica es preferiblemente para administración sistémica, tópica o local, preferiblemente para administración oral.

Otro aspecto de la descripción se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición farmacéutica divulgada en este documento. Las formas de dosificación farmacéuticas no se reivindican como tales. Las referencias a las formas farmacéuticas tienen fundamentalmente carácter informativo.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica se produce para administración dos veces al día, para administración una vez al día o para administración con una frecuencia menos frecuente que una vez al día. La administración es preferiblemente sistémica, en particular oral.

La forma de dosificación farmacéutica se puede administrar, por ejemplo, como una forma de dosificación líquida en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, o como una forma de dosificación semisólida en

forma de gránulos, comprimidos, pellets, parches, cápsulas, tiritas/tiritas en aerosol o aerosoles. La elección de sustancias auxiliares, etc., y las cantidades de las mismas que se van a usar dependen de si la forma de administración va a ser por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, a la piel, la mucosa o en los ojos.

5 Las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabes son adecuadas para administración por vía oral, y las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y los aerosoles son adecuados para administración por vía parenteral, tópica e inhalatoria. Los compuestos según la invención de absorción lenta, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con la adición de agentes que favorecen la penetración a través de la piel, son preparaciones adecuadas para administración por vía percutánea.

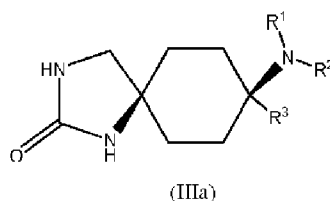
La cantidad de los compuestos para uso según la invención que debe administrarse al paciente varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente, se administran de 0,00005 mg/kg a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,001 mg/kg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

Otro aspecto de la descripción se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos divulgados en este documento. Los procedimientos adecuados para la síntesis de los compuestos son conocidos en principio por el experto en la materia. El procedimiento para la preparación de los compuestos no se reivindica como tal. Las referencias al proceso de preparación de los compuestos sirven fundamentalmente a efectos informativos.

Las rutas de síntesis preferidas se describen a continuación:

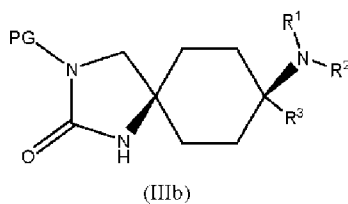
25 Los compuestos según la invención pueden obtenerse a través de diferentes rutas de síntesis. Dependiendo de la ruta de síntesis, se preparan diferentes intermedios y posteriormente se hacen reaccionar.

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



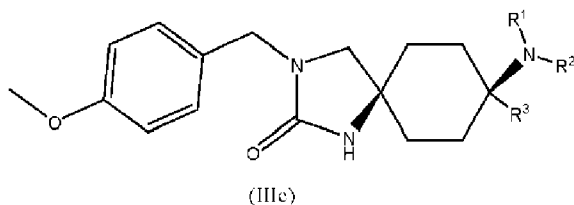
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como anteriormente.

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



40 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron anteriormente y PG es un grupo protector.

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



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como anteriormente.

5 Como ya se indicó, en la fórmula general (IIIc), el resto -p-metoxibencilo representa un grupo protector que se puede escindir en el curso de la ruta de síntesis.

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

- 10 – un producto intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIb); o
- un producto intermedio según la fórmula general (IIIa) y según la fórmula general (IIIc); o
- 15 – un producto intermedio según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc); o
- un producto intermedio según la fórmula general (IIIa), según la fórmula general (IIIb) y según la fórmula general (IIIc).

20 Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención, pero no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

#### Ejemplos

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

#### Abreviaturas adicionales:

|    |                  |                                                                             |
|----|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 30 | Salmuera         | solución acuosa saturada de cloruro de sodio                                |
|    | CC               | cromatografía en columna                                                    |
|    | cHex             | ciclohexano                                                                 |
| 35 | dba              | dibencilidenacetona                                                         |
|    | DCM              | diclorometano                                                               |
|    | DIPEA            | N,N-diisopropiletilamina                                                    |
| 40 | DMF              | N,N-dimetilformamida                                                        |
|    | Et               | etilo                                                                       |
| 45 | Éter             | dietil éter                                                                 |
|    | AE               | acetato de etilo                                                            |
|    | EtOAc            | acetato de etilo                                                            |
| 50 | EtOH             | etanol                                                                      |
|    | h                | hora(s)                                                                     |
| 55 | H <sub>2</sub> O | agua                                                                        |
|    | HATU             | hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
|    | LDA              | isopropilamida de litio                                                     |
| 60 | Me               | metilo                                                                      |
|    | m/z              | relación masa a carga                                                       |
| 65 | MeOH             | metanol                                                                     |

|    |                  |                                                                  |
|----|------------------|------------------------------------------------------------------|
|    | MeCN             | acetonitrilo                                                     |
|    | min              | minutos                                                          |
| 5  | MS               | espectrometría de masas                                          |
|    | NBS              | N-bromosuccinimida                                               |
|    | NIS              | N-yodosuccinimida                                                |
| 10 | NEt <sub>3</sub> | triethylamina                                                    |
|    | EP               | éter de petróleo (60-80 °C)                                      |
| 15 | MR               | mezcla de reacción                                               |
|    | TA               | temperatura ambiente                                             |
|    | TFA              | ácido trifluoroacético                                           |
| 20 | T3P              | 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido |
|    | tBME             | éter metil terc-butílico                                         |
| 25 | THF              | tetrahidrofurano                                                 |
|    | v/v              | volumen a volumen                                                |
|    | p/p              | peso a peso                                                      |
| 30 | Xantphos         | 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno                       |

Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron. Todas las temperaturas están sin corregir.

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

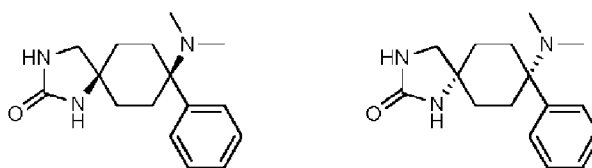
Las relaciones de mezcla de los disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v.

- 45 Todos los productos intermedios y compuestos ejemplares se caracterizaron analíticamente mediante espectrometría de masas (EM, m/z para [M+H]<sup>+</sup>). Además, se llevó a cabo espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para todos los compuestos ejemplares y productos intermedios seleccionados.

- 50 Observación relativa a la estereoquímica

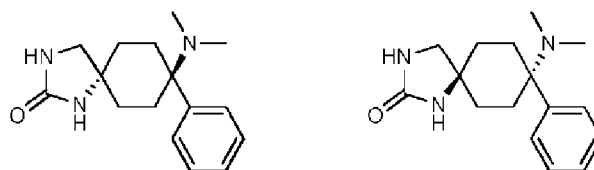
CIS se refiere a la configuración relativa de los compuestos descritos en esta solicitud en la que ambos átomos de nitrógeno están dibujados en la misma cara del anillo de ciclohexano, como se describe en la estructura ejemplar

- 55 siguiente. Son posibles dos representaciones:



- 60 configuración CIS

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

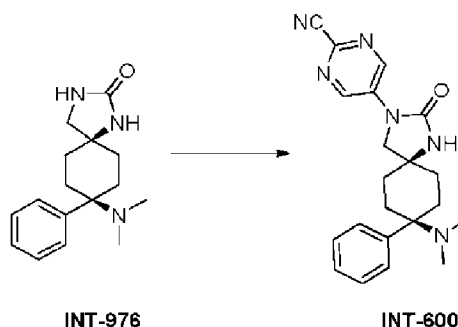


5

configuración TRANS

Síntesis de productos intermedios

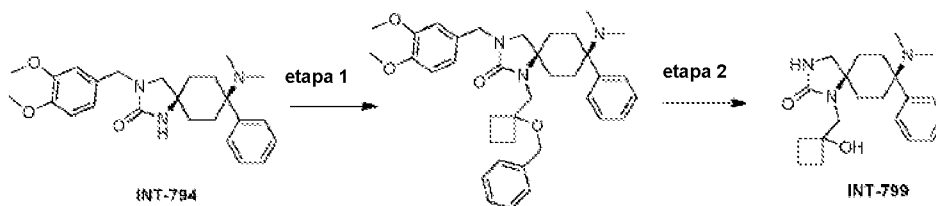
- 10 Síntesis de INT-600: 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo



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

Síntesis de INT-799: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidrox ciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

25



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

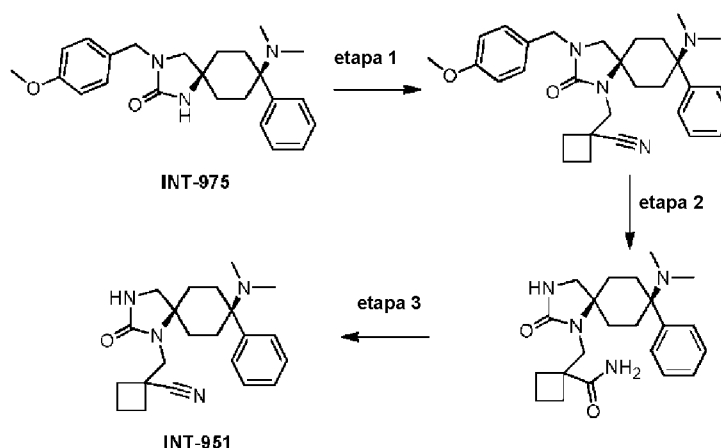
30

- Se añadió NaOH (1,42 g, 35,5 mmol) a una solución de CIS-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-794**) (3 g, 7,09 mmol) en DMSO (90 mL) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min. Se añadió ((1-(bromometil)ciclobutoxi)metil)benceno (5,4 g, 21,3 mmol) y se continuó la agitación durante 2 días a 80 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con dietil éter (4 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 65-70 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente) para proporcionar 2,5 g (59 %) de CIS-1-((1-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,8).
- 40

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

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

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



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

Se añadió NaH (50 % en aceite mineral) (2,44 g, 50,89 mmol) a una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (5 g, 12,72 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C poco a poco a lo largo de 10 min. Se añadió gota a gota 1-(bromometil)ciclobutanocarbonitrilo (4,4 g, 25,44 mmol) a lo largo de 10 minutos a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 3 h, a continuación se inactivó con agua y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5 g (bruto) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo como un líquido marrón pastoso. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

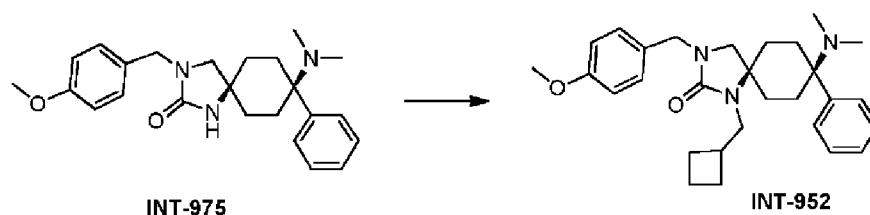
Etapas 2: 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida

Se añadió TFA (100 mL) a 1-((CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo (5 g, 10,28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub> (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,5 g (bruto) de 1-((CIS-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida. El material se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

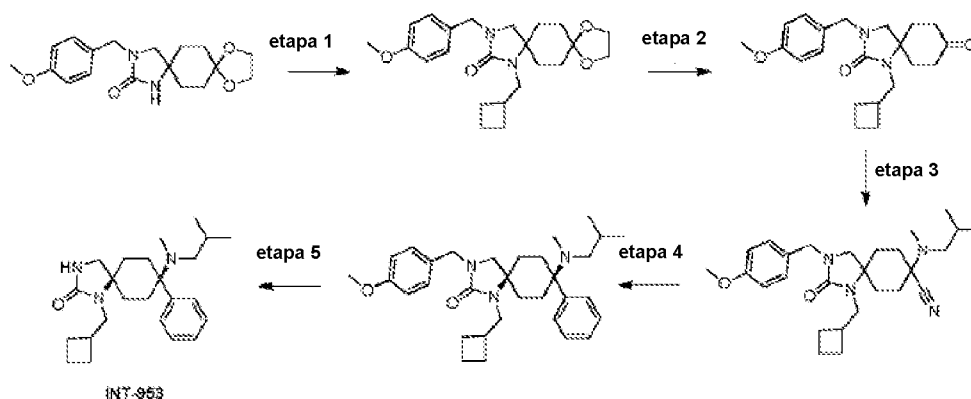
Se añadió cloruro de tionilo (35 mL) a 1-((cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)ciclobutanocarboxamida (3,5 g, 9,11 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub> (hasta pH 10) y el producto orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,3 g (34 % después de tres etapas) de CIS-1-[(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil]ciclobutano-1-carbonitrilo (**INT-951**). [M+H]<sup>+</sup> 367,2.

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



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

Síntesis de INT-953: Cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(metil(2-metilpropil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Etapa 1: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona

A una solución agitada de 3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (4 g, 12,04 mmol) en DMF anhidro (60 mL) se añadió NaH (1,38 g, dispersión de 60 % en aceite, 36,14 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió gota a gota bromometilciclobutano (3 mL, 26,5 mmol) y se continuó la agitación durante 50 h. El análisis mediante TLC demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, EtOAc-éter de petróleo (2:8)) para dar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diaza-diespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (2,4 g, 50 %, sólido blanco). Sistema TLC: EtOAc-éter de pet. (6:4); R<sub>f</sub> = 0,48.

Etapa 2: 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

A una solución agitada de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-9,12-dioxa-1,3-diazadiespiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (1 g, 2,5 mmol) en MeOH (7 mL) se añadió 10 % de HCl ac. (8 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El análisis mediante TLC demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, EtOAc-éter de petróleo (1:3)→(3:7)) para proporcionar 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxibencil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (650 mg, 73 %, aceite viscoso incoloro). Sistema de TLC: EtOAc-éter de pet. (6:4); R<sub>f</sub> = 0,40.

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

A una solución agitada de N-isobutil-N-metilamina (1,34 mL, 11,23 mmol) y MeOH/H<sub>2</sub>O (8 mL, 1:1, v/v) se

añadió HCl ac. 4 N (1,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C (baño de hielo). Se añadió una solución de 1-ciclobutilmetil-3-(4-metoxi-bencil)-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,8-diona (1 g, 2,80 mmol) en MeOH (7 mL) y KCN (548 mg, 8,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 20 h. El análisis mediante TLC demostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), la fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g, aceite amarillo viscoso). Sistema de TLC: EtOAc-éter de pet. (1:1); R<sub>f</sub> = 0,45. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

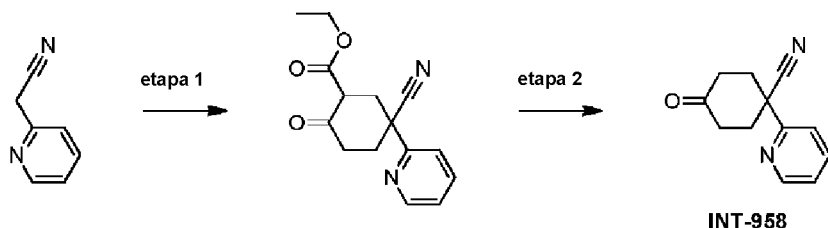
Un matraz de fondo redondo que contenía 1-(ciclobutilmetil)-8-(isobutil(metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,3 g, 2,81 mmol) se enfrió en un baño de hielo (~0 °C) y se añadió lentamente una solución de bromuro de fenilmagnesio (26 mL, ~2 M en THF) a 0 °C-5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

Etapa 5: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metil-(2-metilpropil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

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

35



Etapa 1: 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo

40 Se añadió K<sup>+</sup>tBu (57,0 g, 508,4 mmol) a la solución de 2-(piridin-2-il)acetonitrilo (50,0 g, 423,7 mmol) y acrilato de etilo (89,0 g, 889,8 mmol) en THF (500 mL) a 0 °C y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 68,0 g (60 %; bruto) de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo como un líquido marrón (sistema de TLC: 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo; R<sub>f</sub>: 0,65).

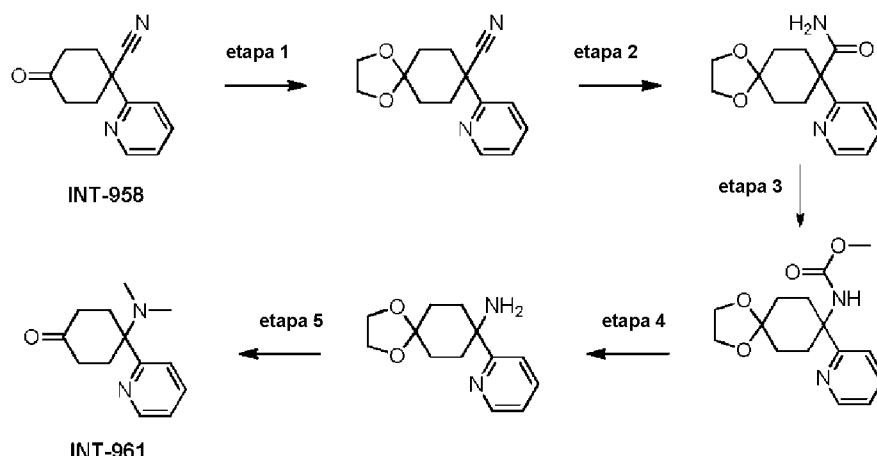
45

Etapa 2: 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo

Se añadió una solución de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (68,0 g, 250,0 mmol) a una mezcla de HCl ac. conc. y ácido acético glacial (170 mL/510 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Se evaporaron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 44,0 g (88 %) de 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo **INT-958** como un sólido marrón (sistema de TLC: 50 % de acetato de etilo en éter de pet.; R<sub>f</sub>: 0,45). [M+H]<sup>+</sup> 201,1.

55

Síntesis de INT-961: 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexano-1-ona



**Etapla 1: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo**

- 5 Una solución de 4-oxo-1-piridin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo (INT-958) (44,0 g, 220,0 mmol), etilenglicol (27,0 g, 440,0 mmol) y PTSA (4,2 g, 22,0 mmol) en tolueno (450 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h usando el aparato Dean Stark. Se evaporaron todos los volátiles a presión reducida. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 45,0 g (85 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo como un sólido marrón claro (sistema de TLC: 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo; R<sub>f</sub>: 0,55).

**Etapla 2: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida**

- 15 Se añadió carbonato de potasio (50,0 g, 368,84 mmol) y 30 % ac. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ac. (210,0 mL, 1844,2 mmol) a la solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (45,0 g, 184,42 mmol) en DMSO (450 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 L) y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó a presión reducida para obtener 32,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida como un sólido blanco. (Sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; R<sub>f</sub>: 0,35).

**Etapla 3: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo**

- 25 Una mezcla de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida (25,0 g, 95,41 mmol), hipoclorito de sodio (5 % en peso de solución acuosa, 700 mL, 477,09 mmol) y KF·Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (125,0 g) en metanol (500 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el residuo sólido se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 18,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo como un sólido marrón claro. (Sistema de TLC: 5 % de MeOH en DCM; R<sub>f</sub>: 0,52).

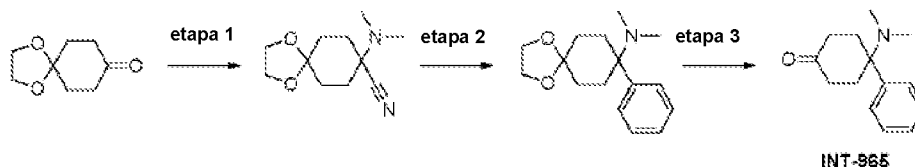
**Etapla 4: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina**

- 35 Una suspensión de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo (18,0 g, 61,64 mmol) en 10 % en peso ac. NaOH ac. (200 mL) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el residuo sólido se lavó con agua y el filtrado combinado se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,5 g (88 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido marrón claro. (Sistema de TLC: 5 % de MeOH en DCM; R<sub>f</sub>: 0,22).

**Etapla 5: 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexan-1-ona**

- 45 Se añadió poco a poco cianoborohidruro de sodio (13,7 g, 0,213 mol) a una solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (12,5 g, 53,418 mmol) y 35 % en peso de formaldehído ac. (45 mL, 0,534 mol) en acetonitrilo (130 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g (72 %) de 4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexan-1-ona (INT-961) como un sólido marrón claro. (Sistema de TLC: 5 % de MeOH en DCM; R<sub>f</sub>: 0,32).
- 50 [M+H]<sup>+</sup> 219,1.

Síntesis de INT-965: 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona



5 Etapa 1: 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

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

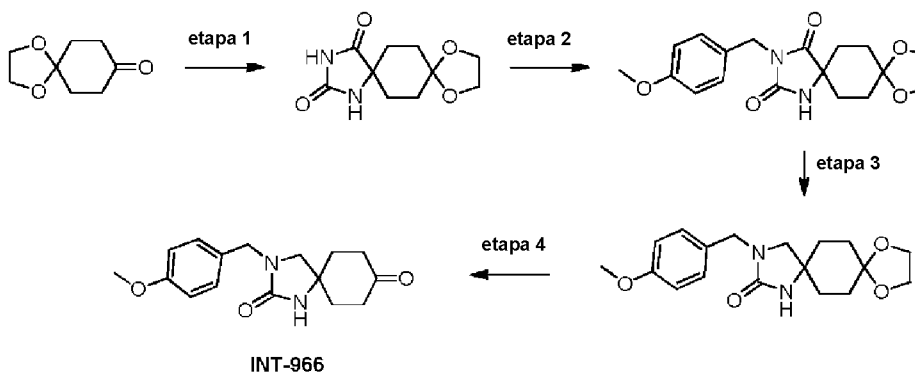
15 Etapa 2: N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-amina

Se añadió 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (35 g, 0,167 mol) en THF (350 mL) a la solución de bromuro de fenilmagnesio 3 M en dietil éter (556 mL, 1,67 mol) gota a gota a -10 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h de -10 °C a 0 °C y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 60 g de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-amina como un líquido.

25 Etapa 3: 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona

Una solución de N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-amina (32 g, 0,123 mol) en HCl ac. 6 N (320 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 150 mL). La capa acuosa se basificó a pH 10 con NaOH sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 7 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona (INT-965) (25 % a lo largo de 2 etapas) como un sólido marrón. [M+H]<sup>+</sup> 218,1.

35 Síntesis de INT-966: 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona



40 Etapa 1: 9,12-Dioxa-2,4-diazadispiro[4.2.4-diazadispiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecano-1,3-diona

Se añadió KCN (93,8 g, 1441,6 mmol) y (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (271,8 g, 1729,9 mmol) a la solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-ona (150 g, 961 mmol) en MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1 v/v) (1,92 L) a TA en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido precipitado se retiró mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 120 g (55 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadispiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecano-1,3-diona. El filtrado se extrajo con DCM (2 x 1,5 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 30 g adicionales (14 %) de 9,12-dioxa-2,4-diazadispiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecano-1,3-diona (sistema de TLC: 10 % de metanol en DCM; Rf: 0,4).

Etapa 2: 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecano-1,3-diona

- Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (258,7 g, 796,1 mmol) a la solución de **73a** (150 g, 663,4 mmol) en MeCN (1,5 L) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de bromuro de p-metoxibencilo (96 mL, 663,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (1,0 L) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter y pentano y se secó a presión reducida para proporcionar 151 g (65 %) de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecano-1,3-diona como un sólido blanquecino (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,6).

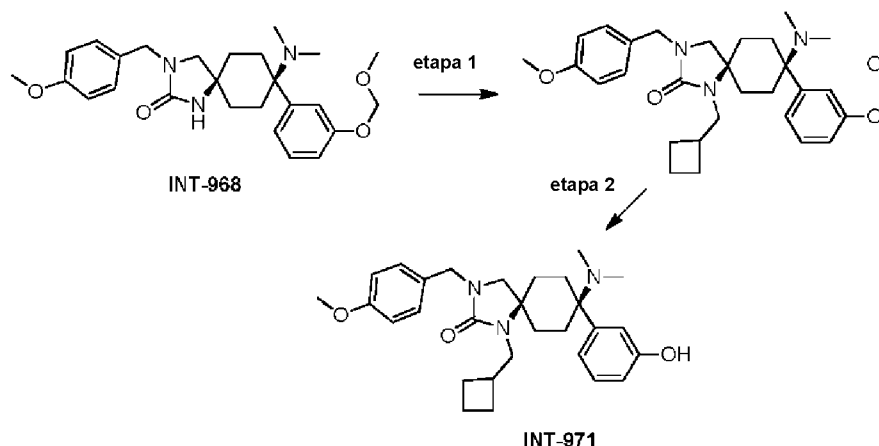
Etapa 3: 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecan-3-ona

- Se añadió AlCl<sub>3</sub> (144,3 g, 1082,6 mmol) a una solución de LiAlH<sub>4</sub> (2 M en THF) (433 mL, 866,10 mmol) en THF (4,5 L) a 0 °C en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecano-1,3-diona (150 g, 433,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 2,0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 120 g (84 %) de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecan-3-ona como un sólido blanquecino. (Sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM, Rf: 0,5).

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

- Una solución de 2-[(4-metoxifenil)metil]-9,12-dioxo-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]{tetradecan-3-ona (120 g, 361,03 mmol) en HCl 6 N ac. (2,4 L) se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a TA durante 18 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 2,0 L). La capa acuosa se basificó a pH 10 con 50 % de NaOH ac. y a continuación se extrajo con DCM (2 x 2,0 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar 90 g de 3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona (**INT-966**) como un sólido blanquecino (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,4) [M+H]<sup>+</sup> 289,11.

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



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

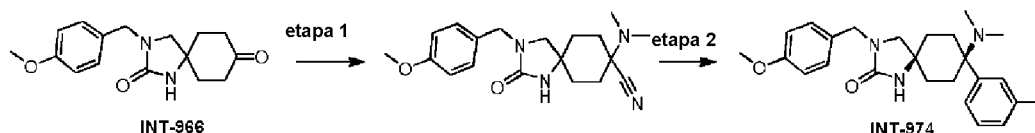
- En analogía con el método descrito para la etapa 1 de INT-951, se convirtió CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetiloxi)fenil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-968**) en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-(metoximetoxi)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

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

- Se añadió TFA (0,2 mL) a la solución de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (300 mg, 0,57 mmol) en DCM (1,5 mL) a 0 °C. La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante TLC preparativa (3 % de MeOH en DCM como fase móvil) produjo 50 mg (18 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-971**) como un sólido blanquecino. (Sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20) [M+H]<sup>+</sup> 478,3.

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



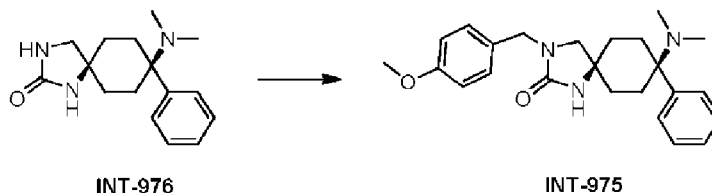
Etapa 1: 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

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

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

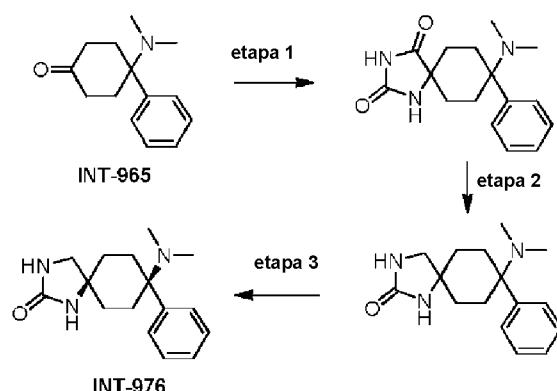
Se añadió gota a gota bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en THF) (220 mL, 219,17 mmol) a una solución de 8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (15 g, 43,83 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 16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

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



Se añadió KOtBu (1 M en THF) (29,30 mL, 29,30 mmol) a la solución de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (8,0 g, 29,30 mmol) en THF (160 mL) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (4,23 mL, 29,30 mmol) y se continuó la agitación a TA durante 4 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (150 mL) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. La reacción se llevó a cabo en 2 lotes (8 g x 2) y los lotes se combinaron para la purificación. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna de desorción súbita sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM) y lavado posterior con pentano produjo 11 g (47 %) de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) como un sólido blanco. [M+H]<sup>+</sup> 394,2

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



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

- 5 En un tubo sellado, se suspendió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexan-1-ona (**INT-965**) (2 g, 9,22 mmol) en 40 mL de EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1 v/v) a TA en atmósfera de argón. Se añadió (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,62 g, 23,04 mmol) y KCN (0,6 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con hielo-agua y se filtró a través de un filtro de vidrio. El residuo sólido se secó a presión reducida para proporcionar 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (1,8 g, 86 %) como un sólido cristalino blanquecino (sistema de TLC: 80 % de EtOAc en hexano; R<sub>f</sub>: 0,25).
- 10

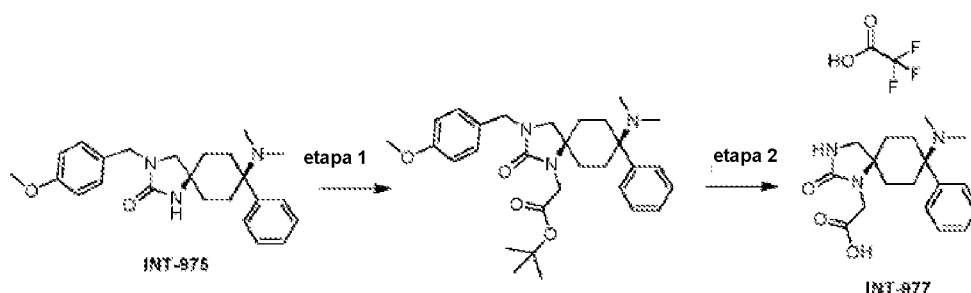
Etapa 2: 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

- 15 Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2 M en THF) (70 mL, 139,4 mmol) a la solución de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (10 g, 34,8 mmol) en THF/Et<sub>2</sub>O (2:1 v/v) (400 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 5,7 g (59 %) de 8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona como un sólido blanquecino. (Sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; R<sub>f</sub>: 0,3).
- 20

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

- 25 Una mezcla de CIS- y TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (8 g, 29,30 mmol) se purificó mediante CFS quiral preparativa (columna: Chiralcel AS-H, 60 % de CO<sub>2</sub>, 40 % (0,5 % de DEA en MeOH)) para obtener 5 g de CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**INT-976**) como un sólido blanco. [M+H]<sup>+</sup> 274,2.

- 30 Síntesis de INT-977: ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-1-il)acético; sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético



- 35 Etapa 1: éster terc-butílico de ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-1-il]acético

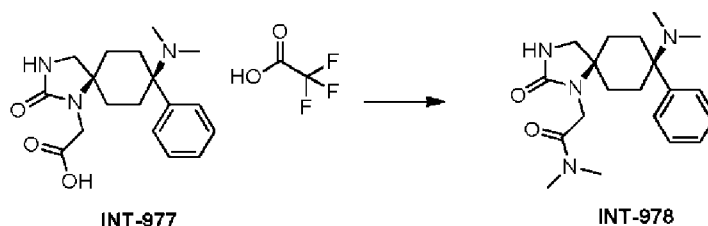
- 40 Una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona (**INT-975**) (5,0 g, 12,7 mmol) en THF (18 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con solución de LDA (2 M en THF/heptano/éter, 25,4 mL, 50,8 mmol). Se permitió que la mezcla resultante se calentara a TA durante 30 min. La solución se volvió a enfriar a continuación a 0 °C y se añadió bromoacetato de terc-butilo (5,63 mL, 38,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó éster terc-butílico de ácido CIS-2-

[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]acético (4,4 g).

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

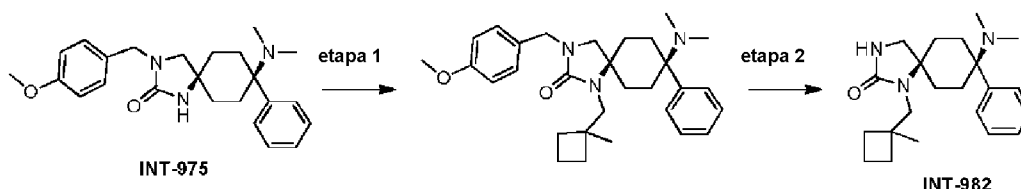
Se disolvió éster terc-butílico de ácido CIS-2-[8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]acético (200 mg, 0,4 mmol) en TFA (5 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, se retiraron todos los volátiles al vacío. El residuo se recogió en THF (1 mL) y se añadió gota a gota a éter dietílico (20 mL). El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il) acético; sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (**INT-977**) (119 mg) como un sólido blanco.  $[M+H]^+$  332,2

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



Se disolvió ácido CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)acético (**INT-977**) sal del ácido trifluoroacético (119 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió secuencialmente trietilamina (0,21 mL, 1,6 mmol), dimetilamina (0,54 mL, 1,1 mmol) y T3P (0,63 mL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación se diluyó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. 1 M (5 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar CIS-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida (**INT-978**) (39 mg) como un sólido blanco.  $[M+H]^+$  359,2

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



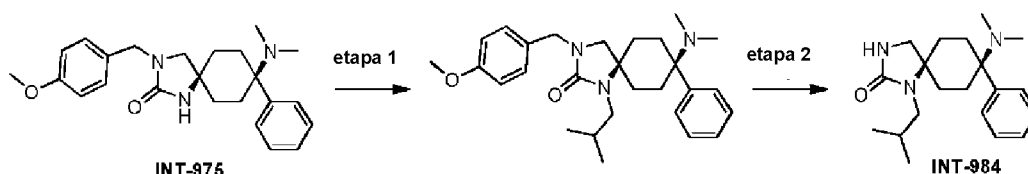
Etap 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Una solución de NaOH (2,85 g, 71,2 mmol) en DMSO (25 mL) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (7,00 g, 17,8 mmol) y se continuó la agitación durante 15 min. Se añadió 1-(bromometil)-1-metilciclobutano (8,7 g, 53,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (70 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-metoxibencil)-1-((1-metilciclobutil)metil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,5 g) como un sólido amarillo claro.

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

A la solución de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metilciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (6,66 g, 14,0 mmol) en DCM (65 mL) se añadió TFA (65 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 mL) y agua (60 mL) y se basificó con NaOH ac. 2 M a pH 10. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La cristalización del residuo de EtOAc proporcionó CIS-8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-982**) (3,41 g) como un sólido blanquecino.  $[M+H]^+$  356,3

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



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

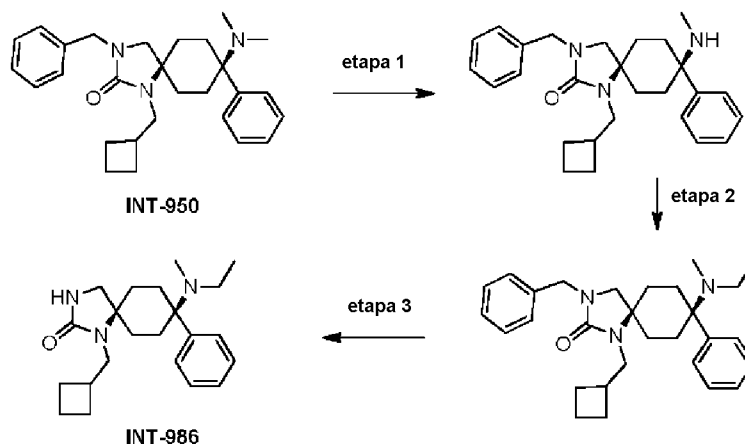
- 5 En analogía con el método descrito para la etapa 1 de INT-951, se convirtió CIS-8-dimetilamino-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-975) en CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

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

10

En analogía con el método descrito para la etapa 2 de INT-982, se convirtió CIS-8-(dimetilamino)-1-isobutil-3-(4-metoxibencil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-984).

- 15 Síntesis de INT-986: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



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

20

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

25

30

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

- Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,56 g, 25,17 mmol, 3 equiv.) a la solución de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (3,5 g, 8,39 mmol), acetaldehído (738 mg, 16,78 mmol, 2 equiv.) y ácido acético (0,5 mL) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, a continuación se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y el producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (230-400 mesh) (acetato de etilo al 20-25 % en éter de petróleo) produjo 2,3 g (62 %) de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona como un sólido. (Sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de pet.; R<sub>f</sub>: 0,65).

35

40

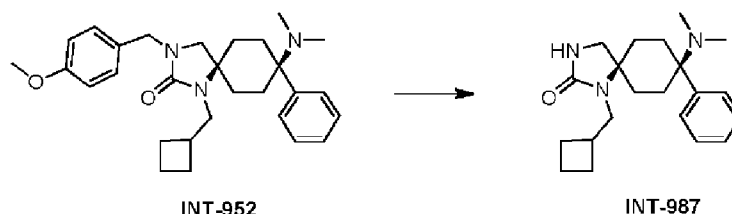
Etapa 3: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-986)

45

Se añadió sodio metálico (1,18 g, 51,68 mmol, 10 equiv.) a amoníaco líquido (~ 25 mL) a -78 °C. La mezcla

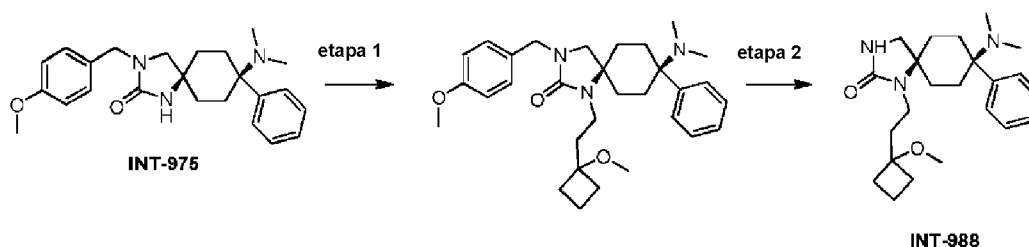
resultante se agitó durante 10 min a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución de CIS-3-bencil-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (2,3 g, 5,16 mmol) en THF (25 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, a continuación se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se calentó a TA y se agitó durante 1 h. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,30 g (72 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-986**) como un sólido blanquecino. (Sistema de TLC: 10% de MeOH en DCM;  $R_f$ : 0,15).  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356,3.

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



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

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



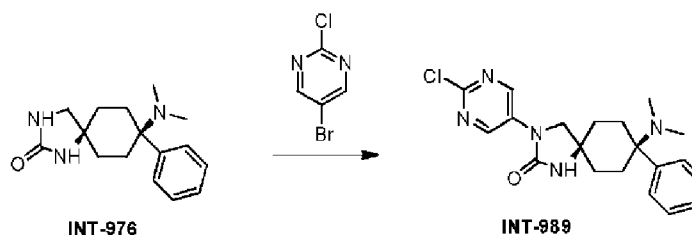
Etapla 1: CIS-8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Se suspendió hidróxido de sodio (78,06 mg, 4,0 equiv.) en DMSO (3,5 mL), se agitó durante 10 minutos, se añadió 8-(dimetilamino)-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-975**) (192,0 mg, 1,0 equiv.), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, seguido de adición de 4-metilbencenosulfonato de 2-(1-metoxiciclobutil)etilo (416,2 mg, 3,0 equiv.) en DMSO (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a  $50^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo (283 mg de aceite amarillo) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/EtOH 98/2 a 96/4) para proporcionar 8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, 163 mg (66 %).

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

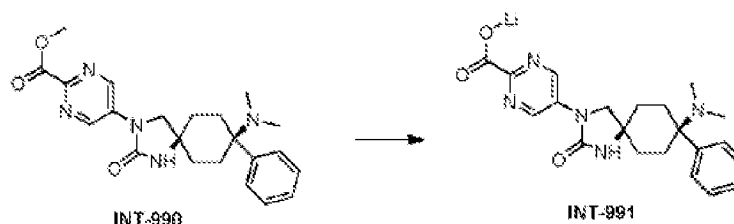
En analogía con el método descrito para la etapa 2 de INT-982, se convirtió CIS-8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxiciclobutil)etil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxiciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-988**).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

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



Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) (1250 mg, 4,6 mmol), 5-

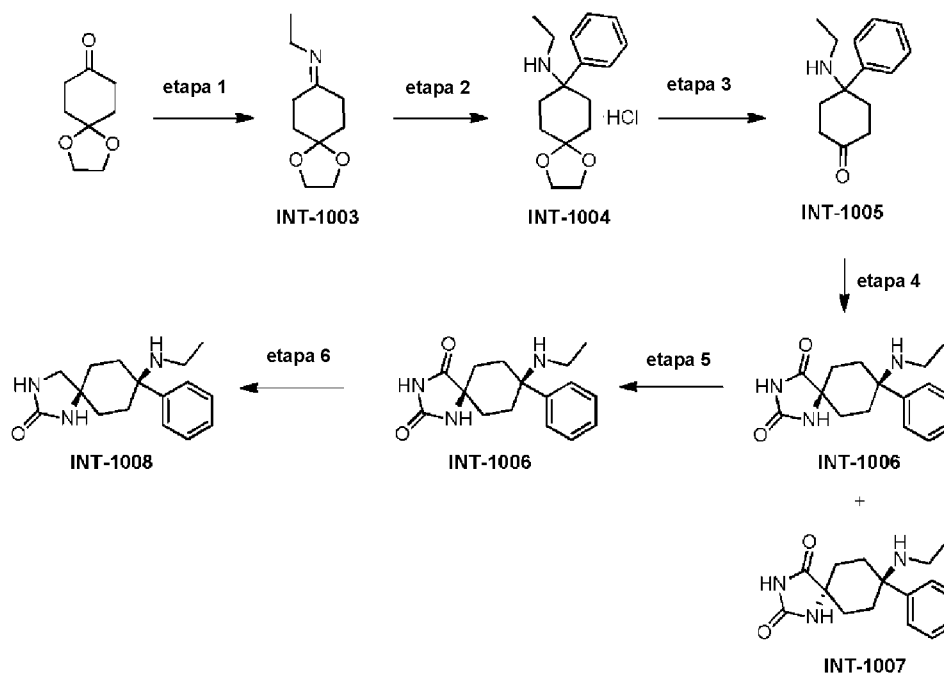
- bromo-2-cloro-pirimidina (1,5 equiv., 6,7 mmol, 1,327 mg), Cs<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> (2 equiv., 9,15 mmol, 2,980 mg), Xantphos (0,15 equiv., 0,69 mmol, 397 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05 equiv., 0,23 mmol, 209 mg) en 1,4-dioxano seco (120 equiv., 549 mmol, 47 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90 °C durante la noche. La capa acuosa se enfrió, se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (3 x 70 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo (2,8 g) se suspendió en 10 mL de DCM y se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM para dar 1213 mg de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) en forma de un sólido blanco. El licor madre se concentró a presión reducida (1428 mg), se suspendió en 3 mL de DCM, se añadieron lentamente 3 mL de pentano y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de pentano y DCM para dar una segunda porción de **INT-989** (215 mg) en forma de un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,27 (tt, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,49-2,32 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 386,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 Síntesis de INT-991: CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de litio



- 20 Se suspendió CIS-5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (**INT-990**) (950 mg, 2,32 mmol) en una mezcla de MeOH (140 equiv., 325 mmol, 13 mL) y THF (70 equiv., 162 mmol, 13 mL). Se añadió sol. ac. de hidróxido de litio 2 M (1,3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. Se añadieron otros 1,3 mL de sol. ac. de hidróxido de litio 2 M y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (10 mL) y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró (1,07 g) y se lavó con DCM (3 mL), pentano y se secó a presión reducida. El sólido resultante (960 mg) que contenía INT-990 y sales de litio residuales se usó directamente en las siguientes etapas. Masa: m/z 394,2 (M-Li)<sup>-</sup>.
- 25

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

30



Etapa 1 y etapa 2: clorhidrato de etil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)amina (**INT-1004**)

- 35 Una mezcla de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (25,0 g, 160,25 mmol, 1,0 eq.) y una solución 2 M de EtNH<sub>2</sub>

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

Etapa 3: 4-etilamino-4-fenilciclohexanona (INT-1005)

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

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

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

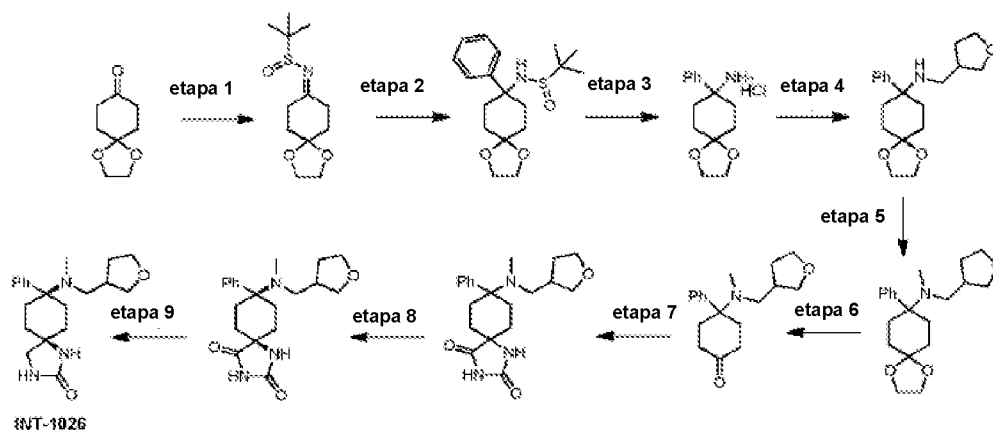
Etapa 5: CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (INT-1006)

A una solución de mezcla de *cis* y *trans* 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2,4-diona (12 g) en MeOH-DCM (1:1, 960 mL) se añadió una solución de ácido L-tartárico en MeOH (25 mL) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y a continuación se mantuvo en el refrigerador durante 16 h. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con MeOH-DCM (1:5, 50 mL) para obtener sal de tartrato de 8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (7,5 g) como un sólido blanco. A este sólido se añadió NaHCO<sub>3</sub> (pH~8) y la mezcla resultante se extrajo con 25 % de MeOH-DCM (2 x 800 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con 20 % de DCM-hexano y el sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco. Esta etapa se realizó en 2 lotes (12 g y 2,4 g) y el rendimiento se proporciona para 2 lotes combinados. Rendimiento: 31,2 % (5,0 g, 17,421 mmol). LCMS: m/z [M+1]<sup>+</sup> = 288,0.

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

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (793 mg, 20,91 mmol, 3,0 eq.) en THF (15 mL) se añadió una suspensión de CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (2,0 g, 6,97 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (20 mL), se agitó a TA durante 1 h y se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo se lavó con 15 % de MeOH-DCM (500 mL). El filtrado combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto, que se trituró con 15 % de DCM-hexano para proporcionar CIS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1008**) (1,6 g, 5,86 mmol, 84 %) como un sólido blanco. Rendimiento: 84 % (1,6 g, 5,86 mmol). LCMS: m/z [M+1]<sup>+</sup> = 274,2.

Síntesis de INT-1026: CIS-8-(metil((tetrahidrofurano-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



**Etapa 1: 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida**

- 5 Se añadió etóxido de titanio (58,45 g, 256,4 mmol) a una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (20 g, 128,20 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (15,51 g, 128,20 mmol) en THF (200 mL) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó rápidamente mediante adición gota a gota de NaHCO<sub>3</sub> (500 mL) a lo largo de un período de 30 min. El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 10 g (bruto) de 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida como un sólido blanco (sistema de TLC: 30 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,30).

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

- 15 Se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (1 M en THF, 116 mL, 116 mmol) a una solución de 2-metil-N-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilideno)propano-2-sulfinamida (10 g, 38,61 mmol) en THF (500 mL) a -10 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h de -10 °C a 0 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) a 0 °C y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 40-60 % de acetato de etilo en hexano) para producir 6,0 g (46 %) de 2-metil-N-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propano-2-sulfinamida como un líquido (sistema de TLC: 70 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,30).

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

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

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

- 35 Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,17 g, 33,45 mmol) a una solución de clorhidrato de 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 11,15 mmol), tetrahydrofuran-3-carbaldehído (4,46 mL, 22,30 mmol) y ácido acético (0,05 mL) en metanol (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C y al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub>. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 3 g (bruto) de 8-fenil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,22).

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

- 45 Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,76 g, 28,39 mmol) a una solución de 8-fenil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (3,0 g, 9,46 mmol), 37 % de formaldehído en agua (7,70 mL, 94,60 mmol) y ácido acético (0,05 mL) en metanol (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub>. El producto orgánico se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, malla 230-400; 5-6 % de MeOH en DCM) para producir 2,50 g (83 %) de N-metil-8-fenil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,25).

5 Etapa 6: 4-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona

Se añadió ácido sulfúrico al 5 % en agua (25 mL) a N-metil-8-fenil-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (2,50 g, 7,55 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2,0 g (bruto) de 4-metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona como un líquido espeso (sistema de TLC: 10 % de MeOH en DCM; Rf: 0,20).

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

Se suspendió 4-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-4-fenilciclohexanona (1,50 g, 5,22 mmol) en 30 mL de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1 v/v) a TA bajo atmósfera de argón. Se añadió (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 g, 13,05 mmol) y KCN (0,34 g, 5,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y el producto orgánico se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1,0 g (bruto) de 8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido (sistema de TLC: 70 % de acetato de etilo en hexano; Rf: 0,18).

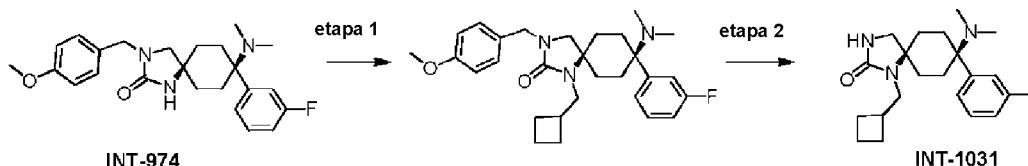
25 Etapa 8: CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

La mezcla diastereomérica de 8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (1,0 g) se separó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 400 mg de isómero 1 (CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) y 60 mg de isómero 2 (TRANS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) y 300 mg de mezcla de ambos isómeros. Condiciones de la HPLC preparativa de fase inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo, columna: X-BRIDGE-C18 (150 x 30), 5 µm, gradiente (% de T/B): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 13/35, caudal: 25 mL/min, diluyente: fase móvil + THF.

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

Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF) (4,48 mL, 4,48 mmol) a una solución de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (isómero-1) (0,4 g, 1,12 mmol) en THF:Et<sub>2</sub>O (2:1 v/v, 15 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1000 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 mesh; MeOH al 5-6 % en DCM) para producir 0,3 g (78 %) de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1026**) como un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM, Rf: 0,2). LCMS: m/z [M+1]<sup>+</sup> = 344,2.

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



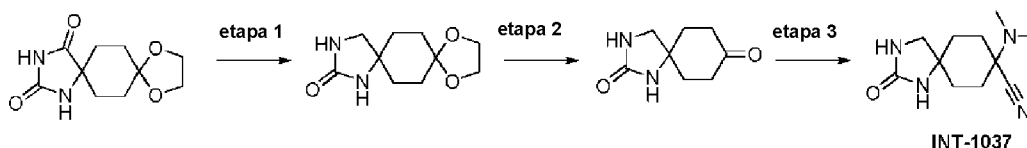
50 Etapa 1: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

55 Etapa 2: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

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



5 Etapa 1: 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecan-3-ona

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,2 equiv., 292 mmol) en THF (400 mL) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadió poco a poco 8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2-ona (B, 75 mg, 0,261 mmol) (etapa 1 de INT-965) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 1,5 h a 0 °C, a continuación durante la noche a TA y a continuación 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se añadió EtOAc (400 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y a continuación se dejó sin agitación durante 2 h a TA. El precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con EtOAc y MeOH. El residuo sólido resultante se suspendió en metanol y se agitó a TA durante la noche. El precipitado se retiró mediante filtración y se desechó. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió minuciosamente en agua (50 mL) a 40 °C, el precipitado se retiró mediante filtración y se secó a presión reducida para producir 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecan-3-ona (11,4 g, 41 %). Masa: m/z 213,2 (M+H)<sup>+</sup>.

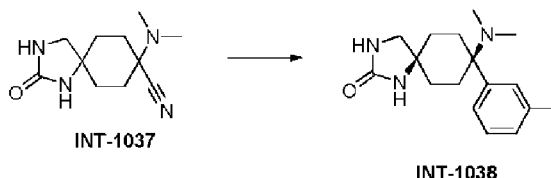
20 Etapa 2: 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona

En analogía con el procedimiento descrito para la **etapa 3 de INT-1003** 9,12-dioxa-2,4-diazadiespiro[4.2.4<sup>8</sup>.2<sup>5</sup>]]tetradecan-3-ona se trató con una solución ac. conc. de HCl ac. conc. para convertirla en 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona. Masa: m/z 169,1 (M+H)<sup>+</sup>.

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

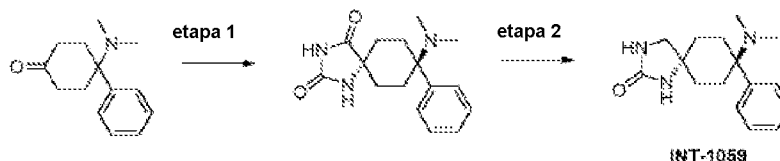
En analogía con el método descrito para la **etapa 1 de INT-965** se trató 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,8-diona con dimetilamina y cianuro de potasio para convertirla en 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (**INT-1037**). Masa: m/z 223,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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



35 A la suspensión de 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (200 mg, 0,90 mmol) en THF (4 mL) a TA se añadió gota a gota bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (4 equiv., 3,6 mmol, 3,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadió una porción adicional de bromo(m-tolil)magnesio 1 M en THF (1 equiv., 0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, a continuación se inactivó con metanol/agua. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl sólido y DCM a la mezcla resultante y el precipitado se retiró mediante filtración. Se separó la fase orgánica del filtrado y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 100/0 a 65/35) para producir CIS-8-(dimetilamino)-8-(m-tolil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1038**) (81 mg, 31 %). Masa: m/z 288,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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



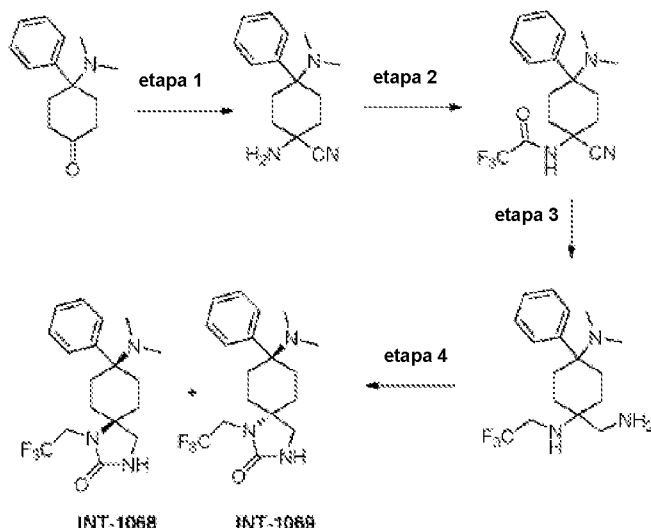
50 Etapa 1: TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (250,0 g, 1,15 mol, 1,0 eq.) en EtOH (2,5 L) y agua (2,1 L) se añadió  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (276,2 g, 2,87 mol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Se añadió KCN (74,92 g, 1,15 mol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h y a continuación se filtró en caliente para obtener un sólido blanco que se lavó con agua (2,5 L), etanol (1 L) y hexano (2,5 L). El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (223 g, 0,776 mol, 65 %) como un sólido blanco. El filtrado se recogió de múltiples lotes (~450 g) que contenían una mezcla de isómeros cis y trans. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (1 L) y hexano (1 L). El material sólido se secó a presión reducida para obtener ~100 g de una mezcla de isómeros cis y trans (principal). El material bruto se disolvió parcialmente en MeOH caliente (600 mL) y se enfrió a TA, se filtró a través de un embudo sinterizado, se lavó con MeOH (200 mL), seguido de éter (150 mL), y se secó para obtener TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (50 g, 0,174 mmol, ~9-10 %).

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

En analogía con el procedimiento descrito para la etapa 2 de INT-976 TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona se trató con  $\text{LiAlH}_4$  para convertirse en TRANS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1059). Masa:  $m/z$  274,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

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



Etapa 1: 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo

A una solución agitada de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (50 g, 230,096 mmol) en MeOH (400 mL) se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (24,6 g, 460,8 mmol), seguido de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (400 mL), a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se añadió NaCN (22,5 g, 460,83 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 750 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (750 mL), salmuera (750 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexano para obtener 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo bruto (50 g, 90 %) como un sólido blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> = 244,2 (PM calc. = 244,09).

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

A una solución de 1-amino-4-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo (5,0 g, 20,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 mL) se añadió DIPEA (10,72 mL, 61,71 mmol, 3,0 eq.), ácido trifluoroacético (1,89 mL, 24,69 mmol, 1,2 eq) y T3P (18,2 mL, 30,85 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para obtener N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida bruta como un material pegajoso amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$  [ $\text{M}+1$ ]<sup>+</sup> = 339,9 (PM calc. = 339,36).

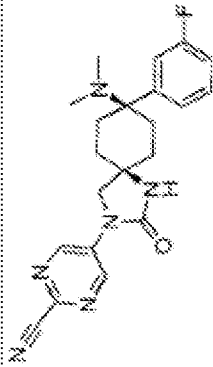
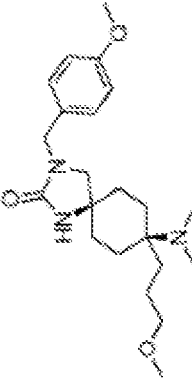
Etapa 3: 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina

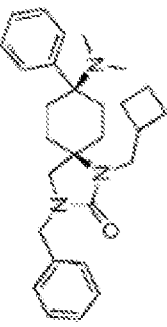
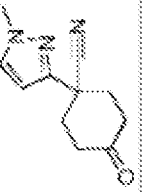
5 A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (4,03 g, 106,19 mmol, 6,0 eq.) en THF seco (40 mL) se añadió N-(1-ciano-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,0 g, 17,69 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (100 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a 0 °C, se añadió THF en exceso y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de celita y la torta del filtro se lavó con 10 % de MeOH en DCM (150 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para producir 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina bruta (4,2 g, bruto) como un material pegajoso amarillo claro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:  $m/z$   $[\text{M}+1]^+ = 330,0$  (PM calc. = 329,40).

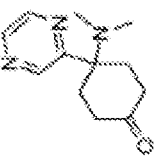
10 Etapa 4: CIS- y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1068 e INT-1069)

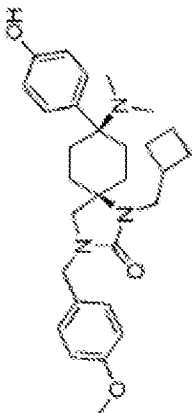
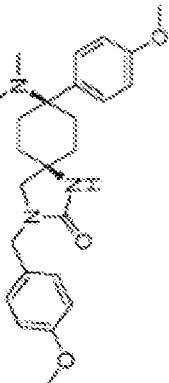
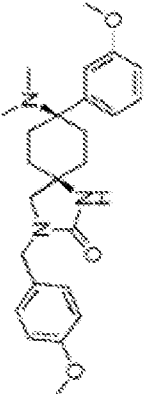
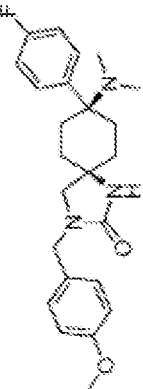
15 A una solución de 1-aminometil-N',N'-dimetil-4-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexano-1,4-diamina (4,2 g, 12,76 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (60 mL) se añadió KOH (4,29 g, 76,56 mmol, 6,0 eq.) en agua (120 mL) a 0 °C, seguido de adición de  $\text{COCl}_2$  (15,6 mL, 44,66 mmol, 3,5 eq., 20 % en tolueno) a 0 °C, y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se basificó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para obtener producto bruto que se purificó mediante HPLC prep. para obtener CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1068**) (1,5 g) (isómero principal, punto polar en la TLC) y TRANS-8-dimetilamino-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1069**) como isómero secundario (punto no polar en la TLC) (120 mg, 92,93 % mediante HPLC) como sólidos blanquecinos. Isómero CIS: LCMS:  $m/z$   $[\text{M}+1]^+ = 356,2$  (PM calc. = 355,40). HPLC: 98,53 %, columna: Xbridge C-18 (100 × 4,6), 5  $\mu$ , diluyente: MeOH, fase móvil: A) 0,05 % de TFA en agua; B) caudal de ACN: 1 mL/min,  $R_t = 5,17$  min. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) = 7,43-7,27 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,66-2,63 (d, 2H,  $J = 12,72$  Hz), 1,89 (s, 6H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H).

30 Para los **productos intermedios adicionales**, la síntesis en analogía con los procedimientos descritos anteriormente se presenta en la tabla siguiente. Las síntesis de los componentes básicos y los productos intermedios se han descrito anteriormente en esta solicitud o se pueden realizar en analogía con los métodos descritos en esta solicitud o mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Tal experto también sabrá qué componentes básicos y productos intermedios deben elegirse para la síntesis de cada compuesto ejemplar.

| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                           | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-601             | Cis-5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo |    | INT-600                   | 395.1                  |
| INT-794             | Cis-3-(3,4-dimetoxibencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |    | INT-975                   | 424.3                  |
| INT-796             | Cis-8-dimetilamino-3-((4-metoxifenil)metil)-8-(3-metoxipropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           |    | INT-974                   | 390.3                  |
| INT-797             | Cis-8-(etilmetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           |   | INT-976                   | 288.2                  |
| INT-949             | Cis-8-dimetilamino-1-etil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |  | INT-984                   | 302.2                  |

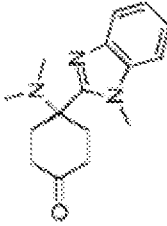
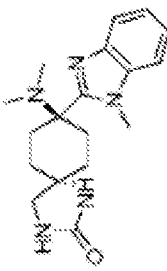
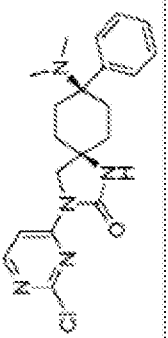
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                               | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-950             | CIS-1-(ciclobutylmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(fenilmetil)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-952                   | 432,3                  |
| INT-954             | 4-dimetilamino-4-(5-metiltiofen-2-il)ciclohexan-1-ona                                        |    | INT-965                   | 238,1                  |
| INT-955             | 4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexan-1-ona                                                 |   | INT-965                   | 224,1                  |
| INT-956             | 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxociclohexano-1-carbonitrilo                                  |    | INT-958                   | 204,1                  |
| INT-957             | 4-oxo-1-pirazin-2-ilciclohexano-1-carbonitrilo                                               |   | INT-958                   | 202,1                  |
| INT-959             | 4-dimetilamino-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ona                                   |  | INT-961                   | 222,2                  |

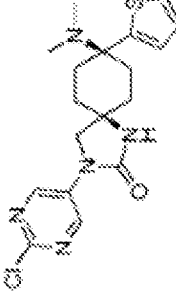
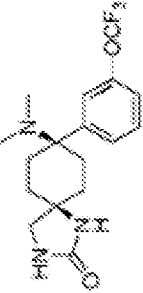
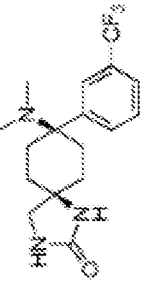
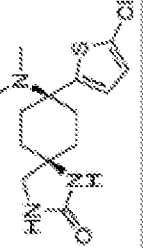
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                          | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-960             | 4-dimetilamino-4-pirazin-2-ilciclohexan-1-ona                                                           |    | INT-961                   | 220,1                  |
| INT-962             | 4-dimetilamino-4-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ona                                                        |    | INT-965                   | 248,2                  |
| INT-963             | CIS-3-bencil-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                     |    | INT-975                   | 354,2                  |
| INT-964             | 4-(4-dimetilamino)-4-fenilciclohexan-1-ona                                                              |    | INT-965                   | 232,2                  |
| INT-967             | CIS-8-dimetilamino-8-[4-(metoximetiloxi)fenil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |   | INT-974                   | 454,3                  |
| INT-968             | CIS-8-dimetilamino-8-[3-(metoximetiloxi)fenil]-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |  | INT-974                   | 454,3                  |

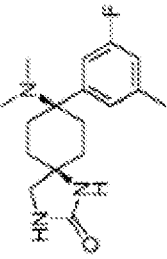
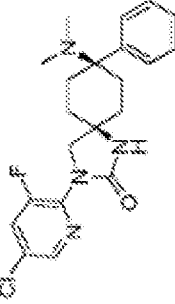
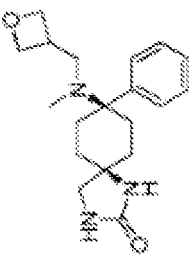
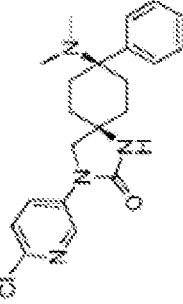
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                                     | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-969             | CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-8-(4-hidroxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-971                   | 478,3                  |
| INT-970             | CIS-8-dimetilamino-8-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |    | SC_2017                   | 424,3                  |
| INT-972             | CIS-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |    | SC_2017                   | 424,3                  |
| INT-973             | CIS-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |   | INT-974                   | 412,2                  |
| INT-979             | CIS-8-dimetilamino-1-(3-metoxipropil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      |  | INT-984                   | 346,2                  |

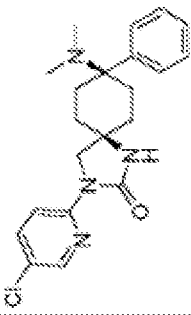
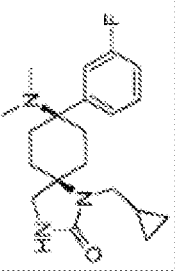
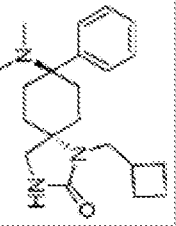
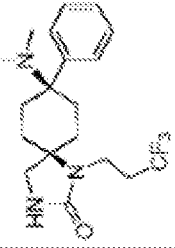
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                      | Estructura química | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-980             | CIS-8-dimetilamino-1-(2-metoxietil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |                    | INT-984                   | 332,2                  |
| INT-981             | CIS-8-dimetilamino-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |                    | INT-984                   | 316,2                  |
| INT-983             | CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |                    | INT-984                   | 328,2                  |
| INT-985             | CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(metilpropilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                |                    | INT-986                   | 370,3                  |
| INT-990             | CIS-5-(3-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)piridina-2-carboxilato de metilo |                    | INT-989                   | 410,2                  |

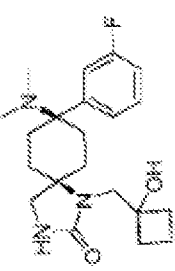
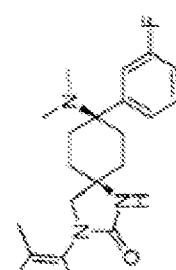
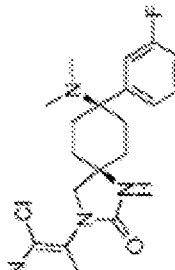
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                 | Estructura química | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-992             | Cis-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |                    | INT-989                   | 400,2                  |
| INT-993             | 4-bencil-4-(dimetilamino)ciclohexanona                                                         |                    | INT-965                   | 232,3                  |
| INT-994             | Cis-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  |                    | INT-976                   | 288,2                  |
| INT-995             | TRANS-8-bencil-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |                    | INT-976                   | 288,2                  |
| INT-997             | Cis-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           |                    | INT-976                   | 280,1                  |
| INT-998             | TRANS-8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |                    | INT-976                   | 280,1                  |

| Producto intermedio | Nombre químico                                                                              | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-999             | 4-(dimetilamino)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexanona                          |    | INT-965                   | 272,2                  |
| INT-1000            | CIS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   |    | INT-976                   | 328,2                  |
| INT-1001            | TRANS-8-(dimetilamino)-8-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-976                   | 328,2                  |
| INT-1002            | CIS-3-(2-cloropirimidin-4-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      |   | INT-989                   | 386,9                  |
| INT-1009            | TRANS-8-etilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   |  | INT-1008                  | 274,2                  |
| INT-1024            | CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                      |  | INT-977 (etapa 2)         | 292,2                  |

| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                 | Estructura química                                                                   | en analogía con el método  | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| INT-1025            | CIS-8-(dimetilamino)-8-(4-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |    | INT-974, INT-977 (etapa 2) | 292,2                  |
| INT-1027            | CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(tioten-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-989                    | 392,1                  |
| INT-1039            | CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               |    | INT-1038                   | 358,2                  |
| INT-1040            | (CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             |   | INT-1038                   | 342,2                  |
| INT-1041            | (CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxifenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       |  | INT-1038                   | 304,2                  |
| INT-1042            | (CIS)-8-(5-clorotiofen-2-il)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |  | INT-1038                   | 314,1                  |

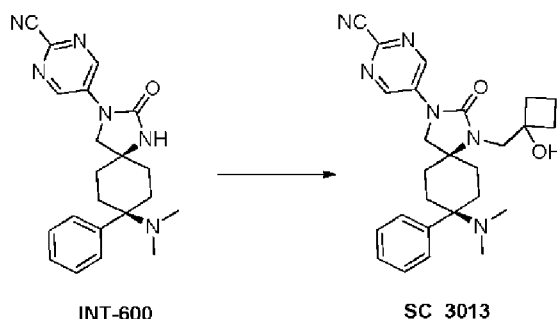
| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                 | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-1043            | (CIS)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluoro-5-metilfenil)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                |    | INT-1038                  | 306,2                  |
| INT-1044            | (CIS)-8-(3-clorofenil)-8-(dimetilamino)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                         |    | INT-1038                  | 308,2                  |
| INT-1045            | (CIS)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-989                   | 403,2                  |
| INT-1047            | (CIS)-8-(metil(oxetan-3-ilmetil)amino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                  |   | INT-1026                  | 330,5                  |
| INT-1048            | (CIS)-3-(6-cloropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona          |  | INT-989                   | 385,2                  |

| Producto intermedio | Nombre químico                                                                              | Estructura química                                                                   | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-1049            | (CIS)-3-(5-cloropiridin-2-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      |    | INT-989                   | 385,2                  |
| INT-1061            | TRANS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         |    | INT-984                   | 328,2                  |
| INT-1063            | CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |    | INT-1031                  | 346,2                  |
| INT-1066            | TRANS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          |   | INT-987                   | 342,3                  |
| INT-1070            | CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      |  | INT-1068                  | 360,2                  |

| Producto intermedio | Nombre químico                                                                                                      | Estructura química                                                                  | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| INT-1074            | Cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               |   | INT-1031                  | 376,2                  |
| INT-1076            | Cis-3-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona            |   | INT-989                   | 418,2                  |
| INT-1077            | Cis-3-(4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona |   | INT-989                   | 472,2                  |
| INT-1078            | Cis-3-(4-cloro-2-ciclopropilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      |  | INT-989                   | 444,2                  |

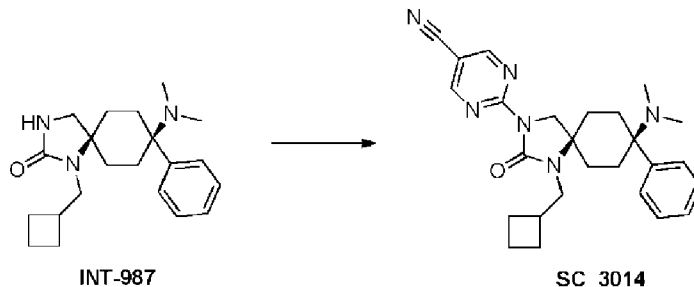
## Síntesis de compuestos ejemplares

Síntesis de SC\_3013: cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



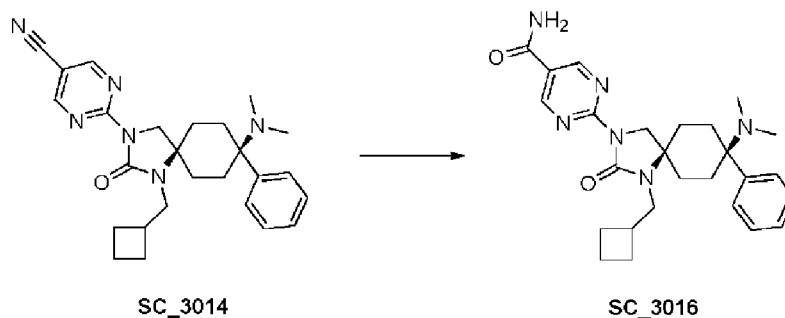
Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,076 g, 3,19 mmol, 3 equiv.) a una solución de 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo **INT\_600** (0,4 g, 1,06 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a TA y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-metilbenceno-sulfonato de (1-(terc-butildimetilsililo)ciclobutil)metilo (1,18 g, 3,19 mmol, 3 equiv.) gota a gota durante un periodo de 5 min y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA y se calentó adicionalmente a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar CIS-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (0,25 g).

Síntesis de SC\_3014: cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo

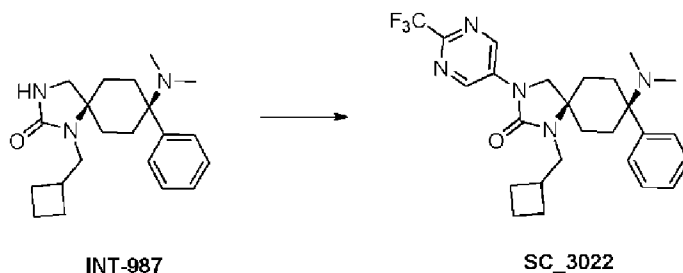


Se agitó cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT-987** (500 mg, 1,464 mmol), 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (409 mg, 2,928 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (954 mg, 2,928 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a 105 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (3 mL) y la agitación se continuó durante 10 min. La mezcla se extrajo primero con EtOAc y a continuación con una combinación de DCM (30 mL) y metanol (5 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con un gradiente de DCM/EtOAc) para proporcionar cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-5-carbonitrilo **SC\_3014** (57 mg).

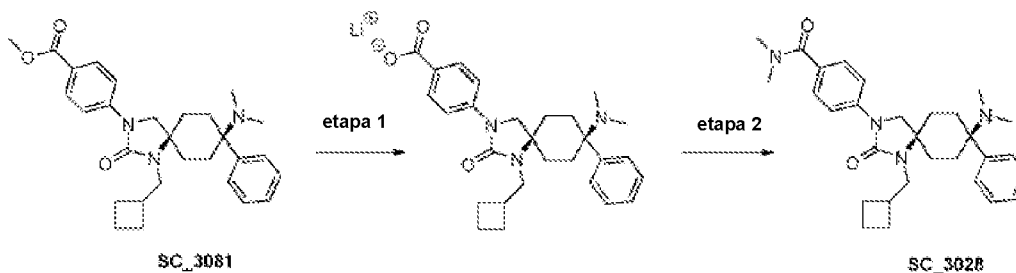
Síntesis de SC\_3016: amida del ácido cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico



- Se disolvió cis-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo **SC\_3014** (40 mg, 0,09 mmol) en DMSO (1,2 mL) y  $K_2CO_3$  (25 mg, 0,18 mmol) y se añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 0,13 mL, 1,260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, a continuación se diluyó con NaOH 2 N (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar amida del ácido cis-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-5-carboxílico **SC\_3016** (40 mg) en forma de un sólido blanco.
- 10 Síntesis de **SC\_3022**: cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

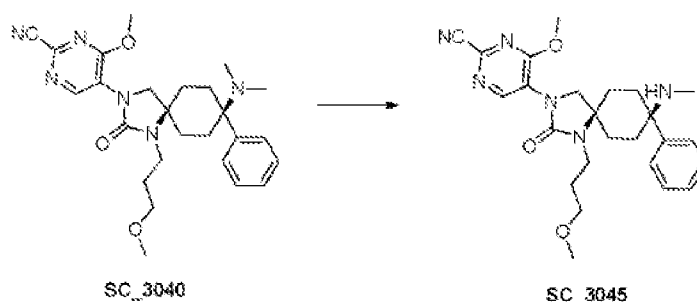


- 15 Se suspendió cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT-987** (240 mg, 0,7 mmol), Pd-XPhos Generación 2 (138 mg, 0,17 mmol),  $Cs_2CO_3$  (457 mg, 1,4 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (319 mg, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (3 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar el compuesto del título. La purificación final usando una resina de intercambio catiónico fuerte dio cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC\_3022** (145 mg) en forma de un sólido blanco.
- 25 Síntesis de **SC\_3028**: cis-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetilbenzamida



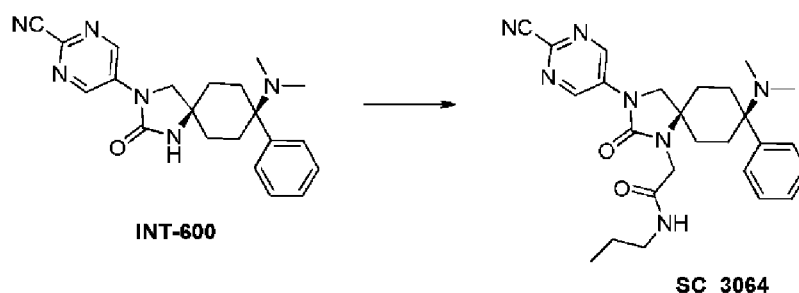
- 30 Etapa 1: 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio
- Se disolvió 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de metilo **SC\_3081** (400 mg) en metanol (5 mL) y DCM (5 mL). Se añadió una solución de hidróxido de litio (2 M en agua, 1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. Todos los volátiles se eliminaron a vacío para dar 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio (403 mg).
- 35 Etapa 2: cis-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetilbenzamida (**SC\_3028**)
- 40 Se suspendió 4-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzoato de litio (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 mL) y se añadió trietilamina (0,23 mL, 1,7 mmol) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 0,17 mL) y T3P (0,20 mL, 0,34 mmol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir cis-4-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetilbenzamida **SC\_3028** (28 mg) en forma de un sólido blanco.
- 45

Síntesis de SC\_3045: cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxipropil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo



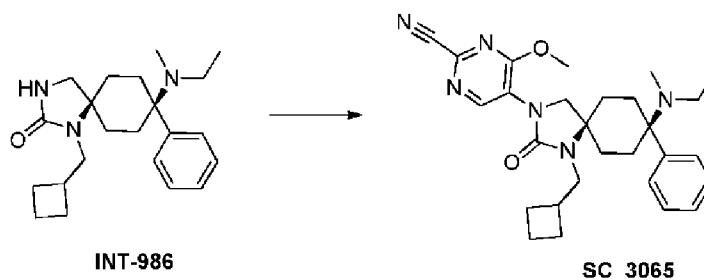
- 5 Se añadió N-yodosuccinimida (150 mg, 0,67 mmol) a una suspensión de cis-5-[8-(dimetilamino)-1-(3-metoxipropil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo **SC\_3040** (214 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo/THF (2/1 v/v, 10 mL) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 2N a pH~10 y el producto orgánico se extrajo con DCM (10 mL × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se eliminó a *vacío* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea preparativa para dar cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxipropil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo **SC\_3045** (81 mg) en forma de un sólido.

- 15 Síntesis de SC\_3064: cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida



- 20 Se añadió hidróxido de sodio (51 mg, 1,3 mmol) a DMSO anhidro (4,5 mL) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cis-5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonitrilo **INT\_600** (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación se calentó a 50 °C. Se añadió 2-bromo-N-propil-acetamida (153 mg, 0,85 mmol) y la agitación se continuó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se extinguió con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida **SC\_3064** (22 mg) en forma de un sólido.

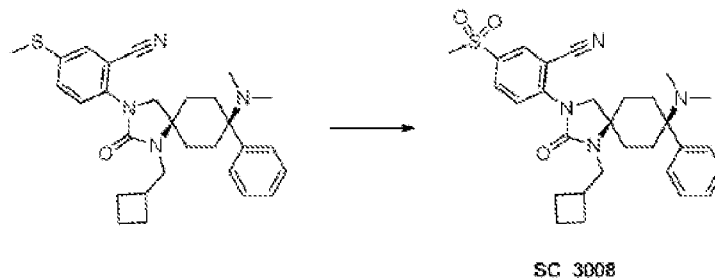
- 30 Síntesis de SC\_3065: 5-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo



- 35 Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (274 mg, 0,84 mmol) a la solución de cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **INT\_986** (150 mg, 0,42 mmol), Xanthphos (36 mg, 0,063 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19 mg, 0,0211 mmol) y 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (135 mg, 0,633 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL)

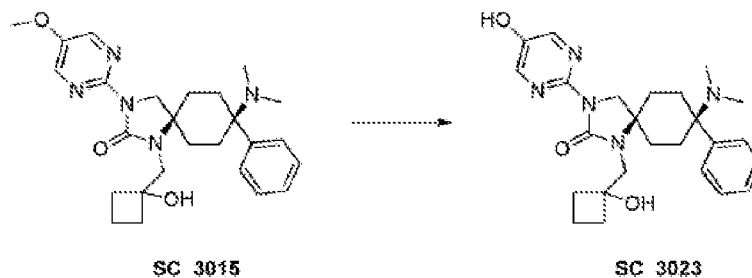
bajo atmósfera de argón. La mezcla se purgó de nuevo con argón durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo 1/9) para proporcionar un sólido blanco (0,15 g), que se lavó además con n-pentano para dar 0,1 g de 5-(cis-1-(ciclobutilmetil)-8-(etil(metil)amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo **SC\_3065**.

Síntesis de SC\_3008: cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo



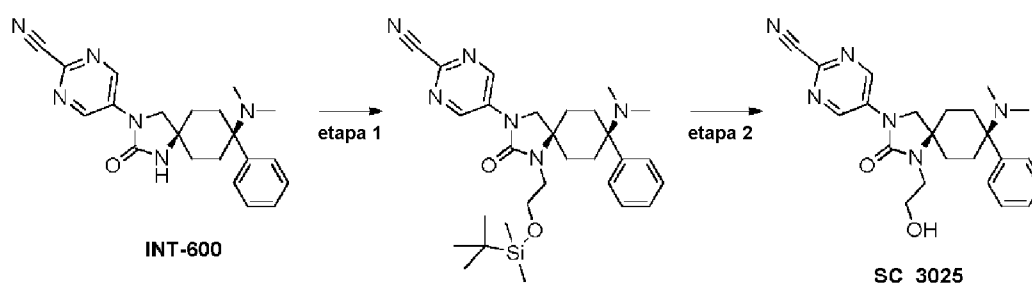
Se disolvió cis-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfanil-benzonitrilo (320 mg, 0,66 mmol, preparado a partir de 2-yodo-5-(metiltio)benzonitrilo y **INT-987** de forma análoga a **SC\_3022**) en una mezcla de metanol (9 mL) y agua (8 mL). Se añadió Oxone® (807 mg, 1,3 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar cis-2-[1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonil-benzonitrilo **SC\_3008** (66 mg) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de SC\_3023: cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió tribromuro de boro (1 M en DCM, 0,38 mL, 0,387 mmol) a la solución de cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC\_3015** (180 mg, 0,387 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y a continuación durante 16 h a temperatura ambiente, se inactivó con metanol (2 mL), los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase normal para dar cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona **SC\_3023** (60 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm): δ 8,43 (s, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 5,50 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,98-1,85 (m, 8H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 5H).

Síntesis de SC\_3025: cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo



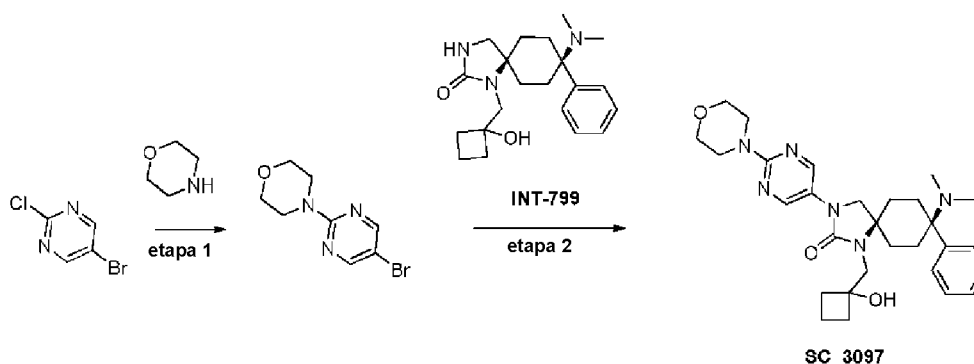
Etapa 1: 5-(cis-1-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 63,8 mg, 1,59 mmol) a 0 °C a la solución de 5-(cis-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo **INT-600** (0,2 g, 0,53 mmol) en DMF (8 mL) durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, se añadió (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (252 mg, 1,06 mmol) gota a gota durante 5 min a 0 °C y la mezcla se agitó durante 16 h adicionales a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 5-(cis-1-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (100 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (**SC\_3025**)

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

Síntesis de **SC\_3097**: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



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

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

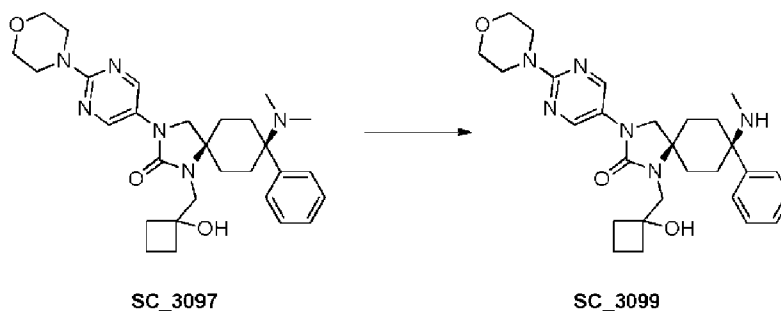
Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,2 g, 103 mmol) a la solución de morfolina (9,0 g, 103 mmol) en acetonitrilo (900 mL) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (20 g, 103 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C, a continuación se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 18,0 g (71 %) de 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina en forma de

un sólido blanquecino (sistema TLC: EtOAc al 30 % en éter de petróleo, Rf: 0,6).

Etapas 2: CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3097)

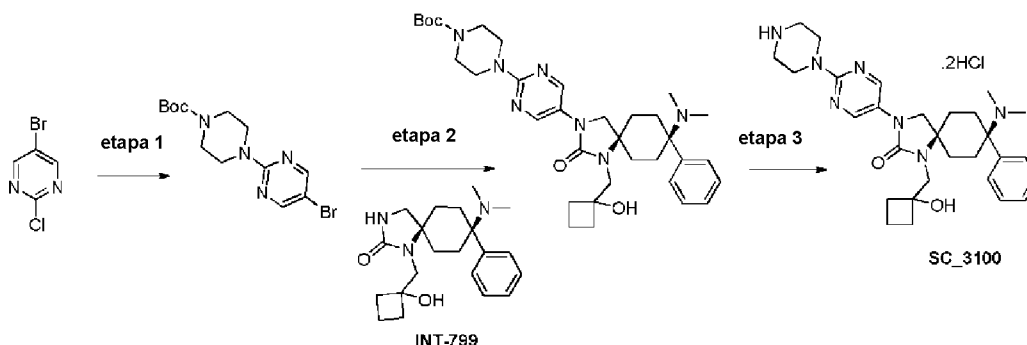
Se añadió  $K_2CO_3$  (0,53 g, 3,85 mmol, 2,5 equiv.) a la suspensión de CIS-8-(dimetilamino)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-799**) (0,55 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) y 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (0,37 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) en dioxano (20 mL) y la suspensión resultante se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (0,29 g, 1,54 mmol, 1 equiv.) y trans-1,2-diaminociclohexano (0,35 g, 3,085 mmol, 2 equiv.) de forma secuencial, el recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (20 mL) y amoníaco ac. (10 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) (EtOAc al 60-70 % en éter de petróleo) proporcionó 0,35 g (48 %) de CIS-8-(dimetilamino)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3097**) en forma de un sólido blanco (sistema TLC: EtOAc, Rf: 0,7).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,60 (s, 2H), 7,36-7,35 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,62-3,61 (m, 8H), 3,21 (s, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 4H), 1,98 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 5H). Masa: m/z 521,3 (M+H) $^+$ .

Síntesis de SC\_3099: CIS-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió N-yodosuccinimida (162 mg, 0,72 mmol) a la solución CIS-8-(dimetilamino)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-3-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3097**) (250 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (8,0 mL) y THF (8,0 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (2 x 30 mL), la capa orgánica se lavó con solución NaOH ac. 2 N, secada sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y concentrada a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLCHPLC prep. de fase inversa. La HPLC produjo 0,12 g (49 %) de CIS-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-8-(metilamino)-3-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3099**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; Rf: 0,5). Condiciones de HPLC preparativa en fase inversa: Columna: Luna-Fenil-Hexil-C18 (150\*19 mm) 5  $\mu$ m; fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM/acetonitrilo, gradiente (T/%B): 0/50, 7/85, 7,1/98, 9/98, 9,1/50, 12/50; caudal: 25 mL/min; diluyente: fase móvil + THF.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,63 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34-7,30 (t, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 8H), 3,35 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 7H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 3H). Masa: m/z 507,3 (M+H) $^+$ .

Síntesis de SC\_3100: clorhidrato de CIS-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



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

Por analogía con el procedimiento descrito para la etapa 1 de SC\_3097, piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con 5-bromo-2-cloropirimidina para convertirse en 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

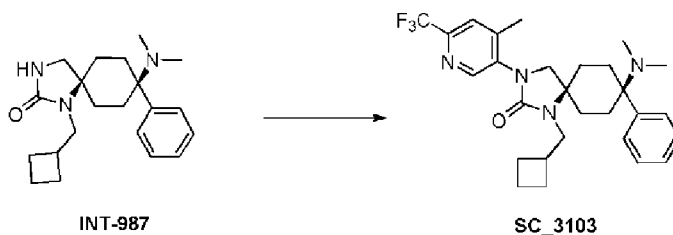
Etapa 2: 4-(5-((cis)-8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

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

Etapa 3: clorhidrato de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3100)

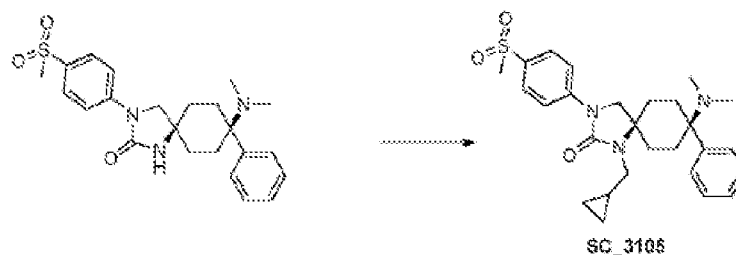
Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 mL) a 4-(5-(cis-8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 6 h y a continuación se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido que se trituró con n-pentano y se liofilizó con agua durante 16 h para proporcionar 0,14 g de clorhidrato de CIS-8-(dimetilamino)-1-((1-hidrox ciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3100) en forma de un sólido amarillo pálido.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,42 (br s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 8,63 (s, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,16-3,11 (m, 6H), 2,52-2,49 (m, 6H), 2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 2,00-1,95 (t, 2H), 1,87-1,81 (m, 3H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H). Masa: m/z 520,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3103: CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



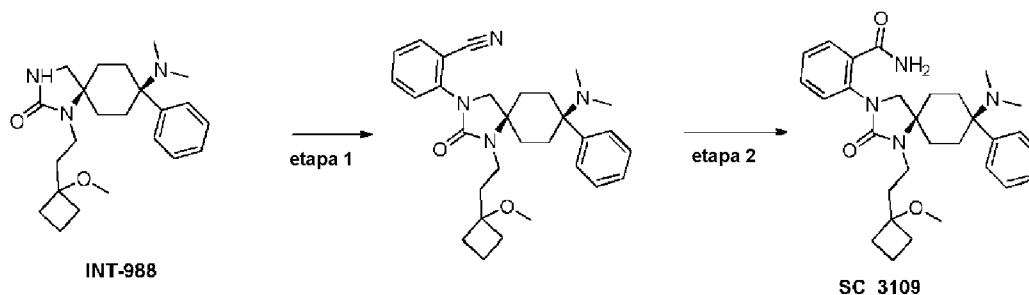
Se añadió  $Cs_2CO_3$  (2 g, 6,451 mmol) a una solución purgada con argón de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-987) (1,1 g, 3,225 mmol, 1 equiv.), Xantphos (279 mg, 0,483 mmol, 0,15 equiv.),  $Pd_2(dba)_3$  (295 mg, 0,322 mmol, 0,1 equiv.) y 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina (774 mg, 3,225 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (55 mL). La mezcla se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h, a continuación se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (80 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (alúmina neutra, metanol al 0-3 % en DCM) para dar 0,6 g (37 %) de CIS-1-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3103) en forma de un sólido blanquecino. (Sistema TLC: MeOH al 5 % en DCM; R<sub>f</sub>: 0,5).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 8H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,54-1,41 (m, 4H). Masa: m/z 501,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3105: CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (36,80mg, 0,92 mmol) en porciones a la solución de CIS-8-(dimetilamino)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (200 mg, 0,46 mmol, preparada a partir de INT-976 y 1-bromo-4-(metilsulfonyl)benzene por analogía con SC\_3103) en DMF (30 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (122 mg, 0,92 mmol) gota a gota a 0 °C, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se filtró el sólido precipitado. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 50-60 % en hexano como eluyente) para obtener 80 mg (35 %) de CIS-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3105) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,70). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85-7,83 (d, 2H), 7,73-7,71 (d, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H). Masa: m/z 482,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3109: CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida



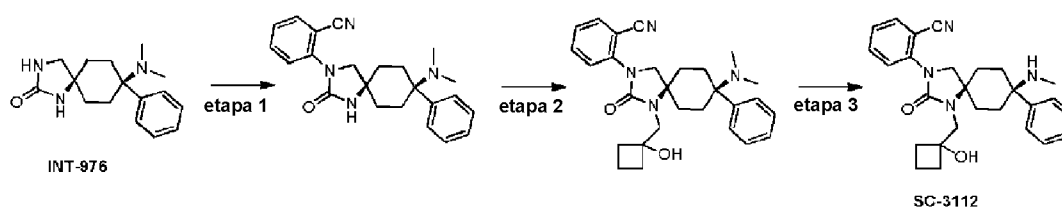
Etap 1: CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxi-ciclobutil)etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)benzonitrilo

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3103, CIS-8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxi-ciclobutil)etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona se hizo reaccionar con 2-bromobenzonitrilo para convertirse en CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-(2-(1-metoxi-ciclobutil)etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo.

Etap 2: CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida SC\_3109

Se disolvió CIS-2-[8-(dimetilamino)-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]benzonitrilo (57,0 mg, 1,0 equiv.) en DMSO (1,6 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (0,167 mL, 14,0 equiv., 30 % en masa en una solución de agua) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,4 mg, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con 10 mL de agua, se extrajo con DCM (3 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida (24 mg de producto bruto). La fase acuosa se concentró hasta sequedad (91 mg), se suspendió en DCM, el precipitado se filtró y la solución orgánica se concentró a presión reducida para dar 56 mg adicionales del producto bruto. El producto bruto combinado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH 95/5) para dar 37 mg (62 %) de CIS-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida (SC\_3109) en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,52-7,48 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 7H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,25-7,22 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,68-3,65 (s, 3H), 3,13-3,10 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 2,02-1,98 (s, 6H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,44-1,36 (td, 2H). Masa: m/z 505,32 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3112: CIS-2-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo



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

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3103, 1-bromo-2-cianobenceno se hizo reaccionar con CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) para convertirse en CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo.

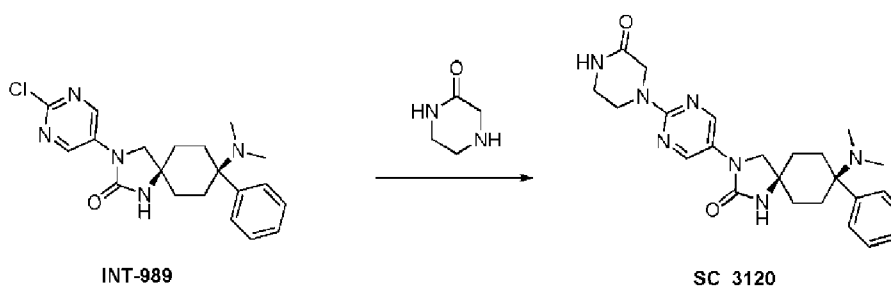
Etapa 2: CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo

A una solución de CIS-2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (500 mg, 1,336 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (16 mL) se añadió hidróxido de sodio (213 mg, 5,334 mmol, 4,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 1-oxa-espiro[2.3]hexano (237 mg, 6,68 mmol, 5,0 equiv.) en DMSO (4 mL) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 7/3) para proporcionar CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (200 mg, 0,436 mmol, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. Masa: m/z 459,4 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: CIS-2-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (SC\_3112)

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3099, CIS-2-(8-(dimetilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo se hizo reaccionar con N-yodosuccinimida para convertirse en CIS-2-(1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-(metilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)benzonitrilo (SC\_3112). Rendimiento: 29 %. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ (ppm) = 7,75 (dd, 1H, J = 7,76 Hz, 1,16 Hz), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 1,87 (bs, 6H), 1,73-1,46 (m, 6H). Masa: m/z 445,26 (M+H)<sup>+</sup>.

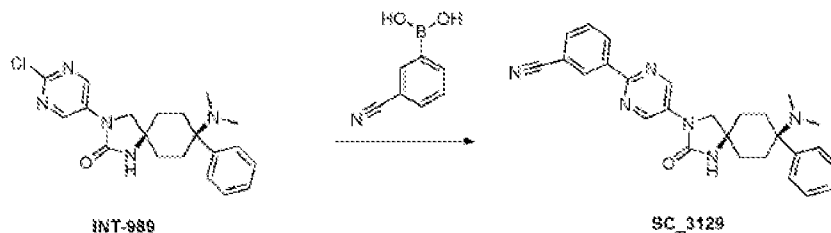
Síntesis de SC\_3120: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se colocó CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-989) (100 mg, 0,259 mmol) en un vial de reacción para reactor de microondas (5 mL), el vial se purgó con nitrógeno, se añadió n-butanol anhidro (50 equiv., 13,0 mmol, 1,2 mL), diisopropilamina (5 equiv., 1,30 mmol, 0,224 mL) y piperazina-2-ona (1,2 equiv., 0,311 mmol, 31 mg), el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 140 °C (calentamiento convencional). La mezcla de reacción se enfrió, se transfirió a un matraz de 1 cuello y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (128 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio (neutro) (gradiente DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para dar 65 mg (56 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3120). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,62-3,40 (m, 2H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,44-2,25 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 2H). Masa: m/z 437,27 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3129: CIS-3-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-

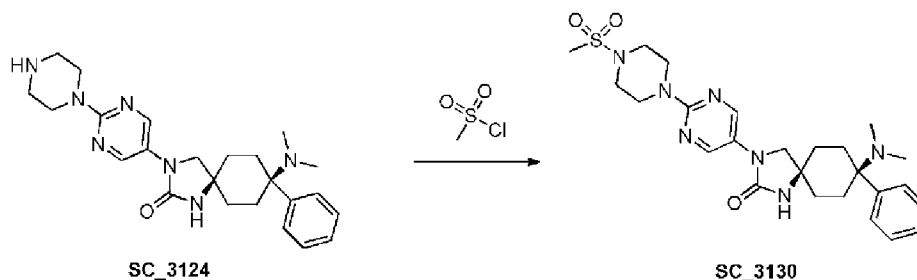
il)benzonitrilo



- 5 Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (1 equiv., 0,47 mmol, 180 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 equiv., 0,047 mmol, 54 mg) y ácido (3-cianofenil)borónico (1,5 equiv., 0,70 mmol, 103 mg) en tetrahidrofurano seco desgasificado (9,5 mL) y se añadió sol. ac. 1 M de carbonato de sodio (1,9 equiv., 0,89 mmol, 0,89 mL). La mezcla de reacción transparente resultante se agitó durante la noche a 70 °C. Se añadió una parte adicional de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 equiv., 0,047 mmol, 54 mg) y la
- 10 reacción se agitó 12 h más a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se agitó durante 10 min, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante (285 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH, 100/0 a 80/20) para dar 130 mg (62 %) de CIS-3-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo (**SC\_3129**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,60 (dp, 2H), 7,93 (dt, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 10H), 1,57-1,48 (m, 2H). Masa: m/z 453,24 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15

Síntesis de SC\_3130: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

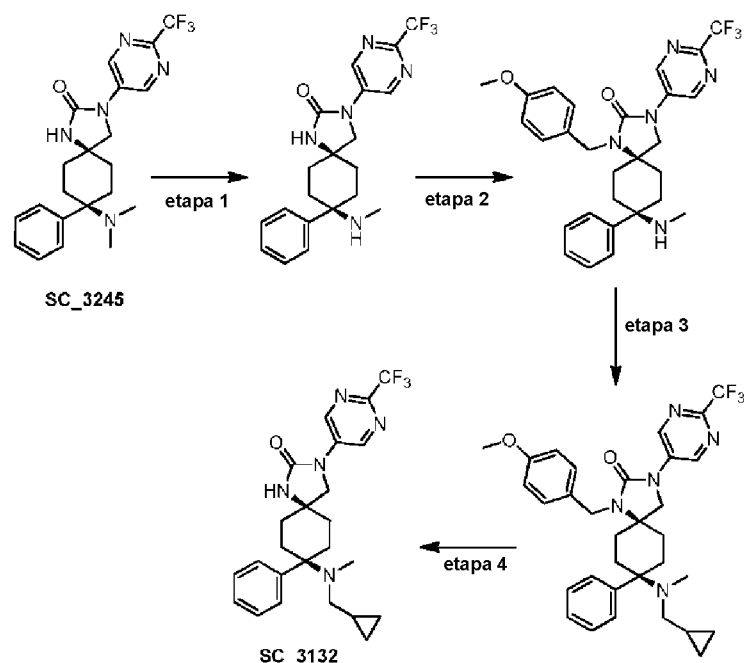
20



- Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3124**) (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (150 equiv., 34 mmol, 2,2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. A la
- 25 solución resultante se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,05 equiv., 0,012 mmol, 1,4 mg) y diisopropiletilamina (3 equiv., 0,67 mmol, 0,119 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metansulfonil (2 equiv., 0,46 mmol, 0,036 mL), se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL), se diluyó con DCM (10 mL), la suspensión de color marrón resultante se filtró a través de un filtro de vidrio, el filtrado se transfirió a un embudo de separación, la fase orgánica se separó
- 30 y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante (81 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio (gradiente DCM/EtOH 97/3 a 96/4) para proporcionar 51 mg (43 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3130**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H). Masa: m/z 514,26 (M+H)<sup>+</sup>.
- 35

Síntesis de SC\_3132: CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

40



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

- 5 Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3099, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3245) se hizo reaccionar con N-yodosuccinimida para convertirse en CIS-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

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

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

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

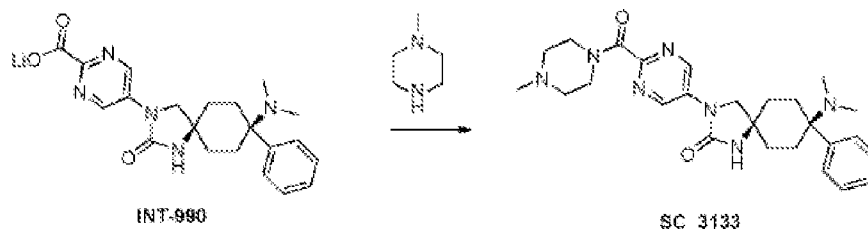
- Se añadió (bromometil)ciclopropano (0,461 mL, 4,762 mmol, 5 equiv.) gota a gota a una mezcla de CIS-1-(4-metoxibencil)-8-(metilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro-[4.5]decan-2-ona (500 mg, 0,952 mmol, 1 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (657 mg, 4,762 mmol, 5 equiv.) en acetonitrilo (20 mL) a TA bajo atmósfera de argón. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a 95 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y el producto orgánico se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400; EtOAc al 0-40 %/éter de petróleo) para producir 220 mg (39 %) de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo, Rf: 0,65) y 230 mg del material de partida sin reaccionar.

- 40 Etapa 4: CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3132)

Se añadió TFA (4,2 mL) gota a gota a una solución de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (210 mg, 0,363mmol) en DCM (0,05

mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. El exceso de TFA se evaporó a presión reducida y la cantidad residual de TFA se eliminó como una mezcla azeotrópica con DCM (2 x 5 mL). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 105 mg (63 %) de CIS-8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3132) en forma de un sólido blanco (sistema TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo, Rf: 0,35). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,17 (s, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,35-7,33 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 1H), 0,41-0,39 (m, 2H), 0,06-0,01 (m, 2H). Masa: m/z = 460,2 (M+H).

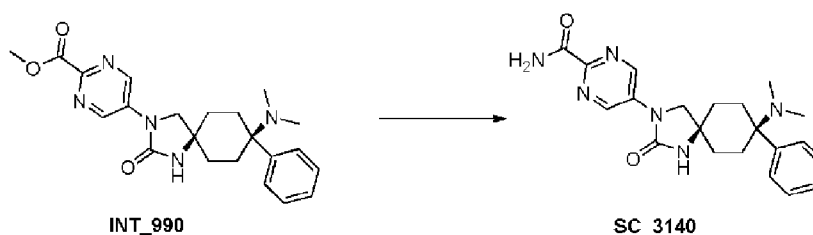
- 10 Síntesis de SC\_3133: CIS-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



- 15 Se suspendió 1-metilpiperazina (2 equiv., 0,5 mmol, 55 µL) y [5-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-2-carbonil]oxilitio (**INT\_990**) (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (1,6 mL), se añadió trietilamina (10 equiv., 2,5 mmol, 336 µL) y anhídrido propilfosfónico (≥50 % en peso de solución en acetato de etilo) (2 equiv., 0,5 mmol, 297 µL) de forma secuencial y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de resultante se inactivó con una NaOH ac. 2 M (2 mL), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo (88 mg) se disolvió en 3 mL de DCM y se agregaron lentamente 6 mL de pentano. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar 69 mg (58 %) de CIS-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3133**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,56-1,46 (m, 2H). Masa: m/z 478,29 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3146: CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxamida

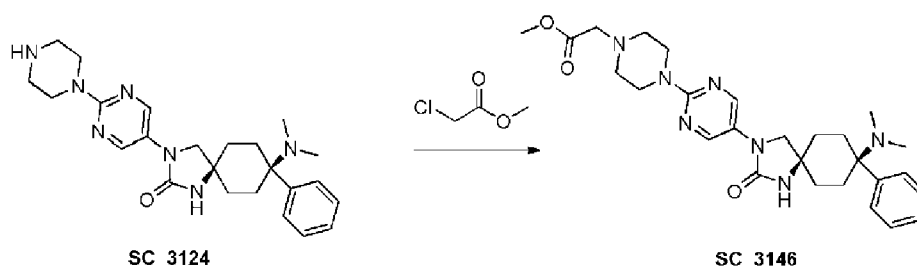
30



- Se disolvió CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (**INT\_990**) (100 mg, 0,244 mmol) en NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (25 equiv. NH<sub>3</sub>, 0,9 mL) en un vial de reactor de microondas. El recipiente de reacción se selló, la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre óxido de aluminio neutro (gradiente DCM/EtOH, 90/10 a 74/26) para proporcionar 38 mg (39 %) de CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (**SC\_3140**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,38 (d, 4H), 7,28 (ddd, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 8H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H). Masa: m/z 395,22 (M+H)<sup>+</sup>.

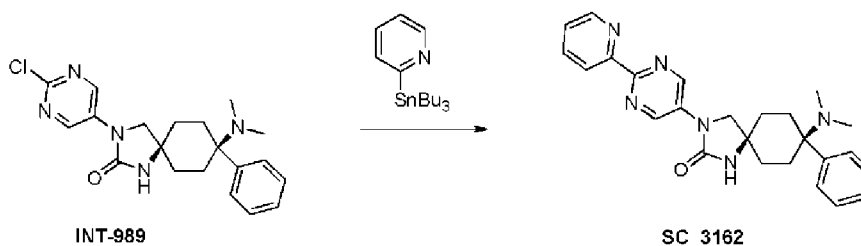
40

Síntesis de SC\_3146: CIS-2-(4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetato de metilo



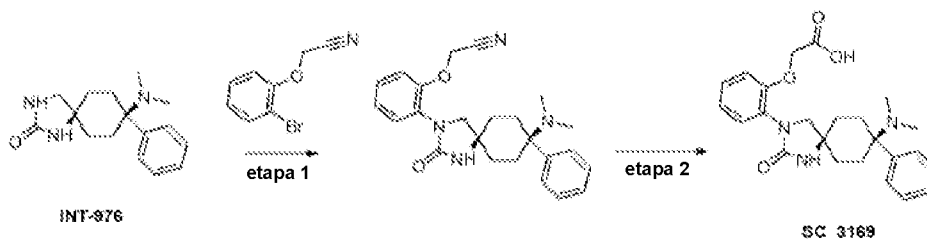
Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3124**) (200 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo seco (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 equiv., 0,55 mmol, 76 mg) y 2-cloroacetato de metilo (1,5 equiv., 0,69 mmol, 0,06 mL) de forma secuencial y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. Se añadió una nueva porción de 2-cloroacetato de metilo (1,5 equiv., 0,69 mmol, 0,06 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM, el precipitado filtró y se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 106 mg de producto bruto. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente DCM/gradiente EtOH, 98/2 a 96/4) proporcionó 168 mg (72 %) de CIS-2-(4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetato de metilo (**SC\_3146**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 3,63 (t, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,54 (t, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,83 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H). Masa: m/z 508,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3162: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridin-2-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (200 mg, 0,52 mmol), tributil(2-piridil)estano (1,5 equiv., 0,78 mmol, 286 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 equiv., 0,052 mmol, 60 mg) en DMF anhidro desgasificado (150 equiv., 77,7 mmol, 6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de cesio (2,2 equiv., 1,14 mmol, 173 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a RT, se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL), a continuación con DCM (30 mL), la fase en DCM se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar 320 mg de producto bruto. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente DCM/NH<sub>3</sub> 0,1 N en MeOH, gradiente 95/5 a 70/30) proporcionó 72 mg (33 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridin-2-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3162**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 2H), 8,71-8,67 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,92 (td, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 10H), 1,57-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3169: ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético



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

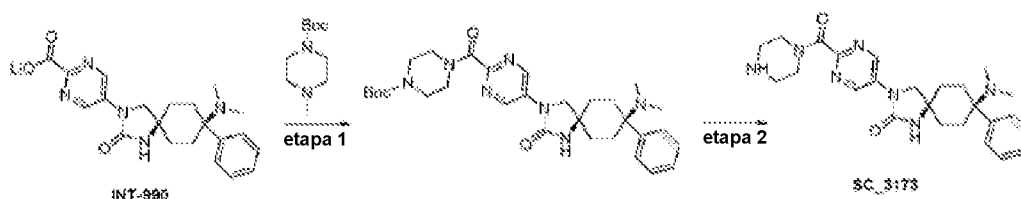
Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3103, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) se hizo reaccionar con 2-(2-bromofenoxi)acetonitrilo para convertirse

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

Etapa 2: ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (SC\_3169)

Se disolvió CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetonitrilo (134 mg, 0,331 mmol) en HCl ac. conc. (1,4 mL, 50 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h y se enfrió a TA. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2x) y se secó a presión reducida para dar 31 mg (22 %) de ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (**SC\_3169**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,75-7,71 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 2H). Masa: m/z 424,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3173: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



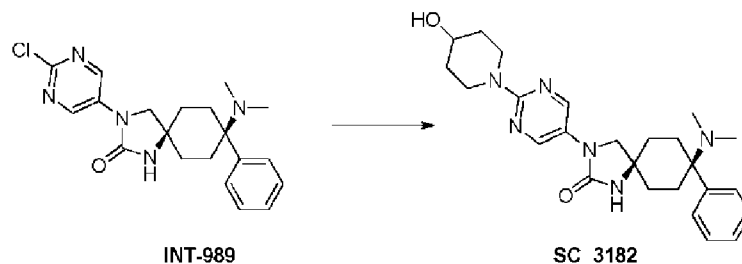
Etapa 1: CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3133, CIS-5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de litio (INT-990) se hizo reaccionar con 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina para convertirse en CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3173)

Se disolvió CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,41 mmol) en TFA (2,2 mL, 28,6 mmol, 70 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (hasta pH 10). La fase orgánica se separó y la fase ac. se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La recristalización del residuo a partir de DCM/pentano dio 105 mg (56 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piperazina-1-carbonil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3173**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,98 (s, 9H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 2H). Masa: m/z 464,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3182: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

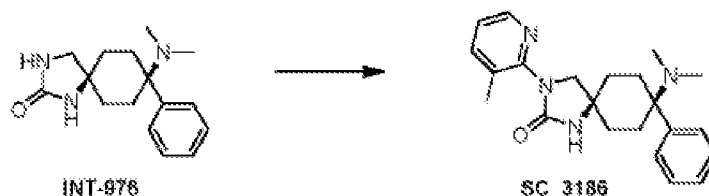


Se añadió Et<sub>3</sub>N (0,39 g, 3,89 mmol) a la solución de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (0,5 g, 1,29 mmol) y piperidin-4-ol (0,32 g, 3,24 mmol) en DMF (10 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con NaOH. ac. al 10 % y el producto orgánico se extrajo con 1/9 v/v MeOH/DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa usando MeOH al 10 %/DCM como eluyente para proporcionar 130 mg de CIS-8-(dimetilamino)-3-

(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3182**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,1). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,50 (s, 2H), 7,39-7,26 (m, 6H), 4,68 (d, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 12H), 1,45 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 2H). Masa: m/z 451,2 (M+H)<sup>+</sup>.

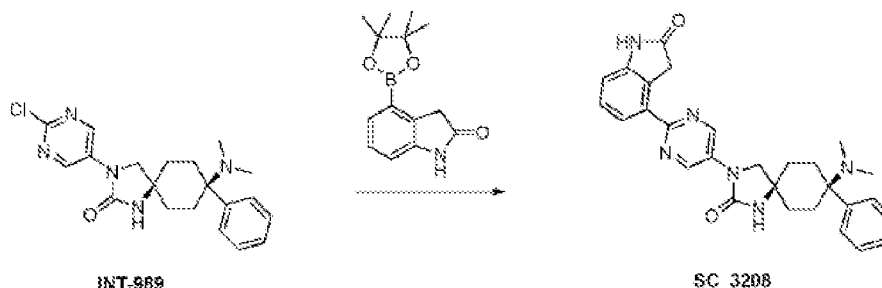
5

Síntesis de SC\_3186: CIS-8-(dimetilamino)-3-(3-metilpiridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



- 10 El compuesto se sintetizó dentro de una matriz paralela. Un recipiente de reacción seco purgado con argón equipado con un septo se cargó con las soluciones de **INT-976** (0,1 M, 1 mL) y 1-bromo-2-metilbenceno (0,15 M, 1 mL) en dioxano. A la mezcla resultante se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 μmol), XantPhos (10 μmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 μmol). El recipiente de reacción se purgó con argón una vez más, se selló y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en 3 mL de diclorometano y 3 mL de agua, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar CIS-8-(dimetilamino)-3-(3-metilpiridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3186**). Masa: m/z 363,2 (M+H)<sup>+</sup>.

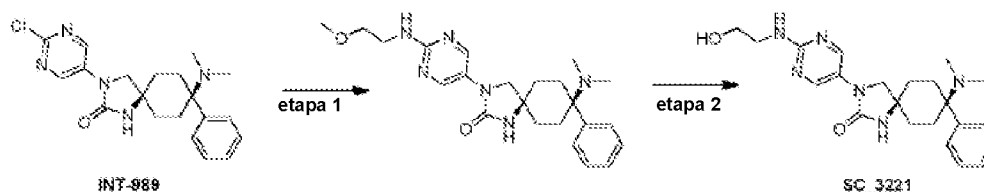
- 20 Síntesis de SC\_3208: CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)indolin-2-ona



- 25 Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (150 mg, 0,38 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0,1 equiv., 0,02 mmol, 10 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (2 equiv., 0,78 mmol, 201 mg) en THF anhidro desgasificado (80 equiv., 31 mmol, 2,5 mL) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 equiv., 2,14 mmol, 2,14 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 h y a continuación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua hasta que se produjo una precipitación. El precipitado se filtró, se suspendió en 30 mL de DCM, se filtró de nuevo, se lavó con pentano (5 mL) y se secó a presión reducida para dar 143 mg (76 %) de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)indolin-2-ona (**SC\_3208**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,39 (d, 5H), 7,29 (dt, 2H), 6,91 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,41 (d, 2H), 2,03-1,74 (m, 9H), 1,60-1,44 (m, 3H). Masa: m/z 484,26 (M+H)<sup>+</sup>.

35

Síntesis de SC\_3221: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



40

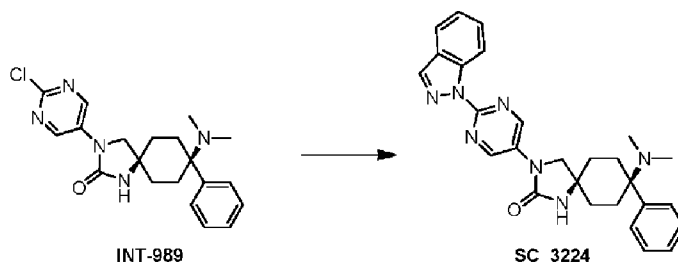
Etapa 1: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3103, 2-metoxietanamina se hizo reaccionar con CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-989) para convertirse en CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

- 5 Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3221)

Se añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM) (2,2 mL, 2,22 mmol) a la solución de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (0,55 g, 1,06 mmol) en DCM (20 mL) a  
10 -78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, a continuación se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 82 mg (19 %) de CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3221**) (Sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM (atmósfera de amoníaco); Rf: 0,3). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,41 (s, 2H), 7,39-7,24 (m, 6H), 6,70 (t, 1H), 4,64 (br s, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,37 (br m, 2H), 1,94-1,86 (m, 10H), 1,45 (m, 2H). Masa: m/z 411,2 (M+H)<sup>+</sup>  
15

Síntesis de SC\_3224: CIS-3-(2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

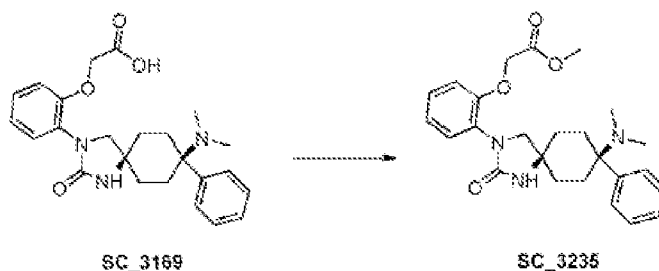


20

Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53g, 3,89 mmol) a la solución de CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (500mg, 1,29 mmol) y 1H-indazol (306 mg, 2,59 mmol) en DMF (10 mL). La  
25 mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 48 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 mL), se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando alúmina neutra (MeOH al 0-10 %/DCM) seguido de HPLC en fase inversa para proporcionar 77 mg (13 %) de CIS-3-(2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3224**) en forma de un sólido blanquecino (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,6). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,10 (s, 2H), 8,57-8,55 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89-7,87 (d, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,57-7,53 (t, 1H), 7,39-7,28 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 10H), 1,52 (m, 2H). Masa: m/z 468,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
30

Síntesis de SC\_3235: CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro [4.5]decan-3-il)fenoxi)acetato de metilo

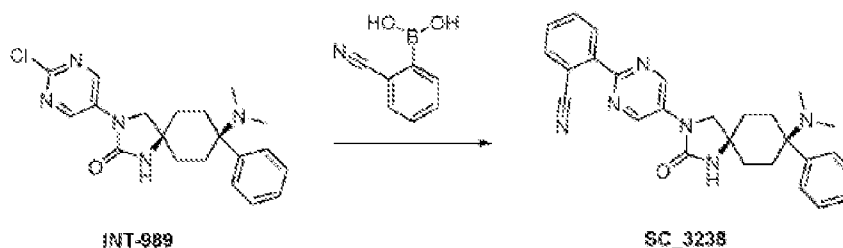
35



Se disolvió ácido CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acético (120 mg, 0,28 mmol) en metanol (1,4 mL, 125 equiv.) y se añadió cloruro de tionilo (4 equiv., 1,13 mmol, 83 µL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo (112 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH 97/3 a 88/12) para dar 92 mg (74 %) de CIS-2-(2-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)fenoxi)acetato de metilo (**SC\_3235**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,40-7,33 (m, 4H), 7,29 (dd, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (td, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,45-2,26 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 2H). Masa: m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
45

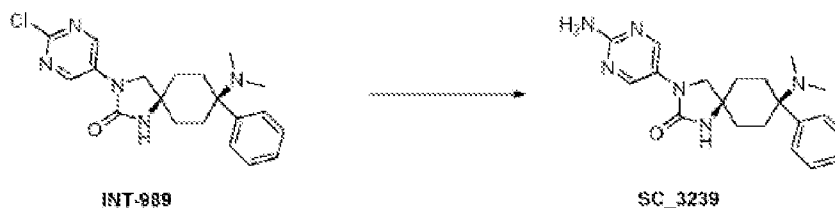
Síntesis de SC\_3238: CIS-2-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-

il)benzonitrilo



- 5 Se disolvió CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (240 mg, 0,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (0,05 equiv., 0,028 mmol, 23 mg) y ácido (2-cianofenil)borónico (1,125 equiv., 0,63 mmol, 92 mg) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (100 equiv., 56 mmol, 5,8 mL) y se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,3 equiv., 1,84 mmol, 600 mg) en agua (175 equiv., 98 mmol, 1,8 mL). La mezcla de reacción transparente resultante se agitó 3 días a
- 10 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo (355 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/MeOH 95/5 a 70/30) para dar 60 mg de producto, que se purificó adicionalmente por HPLC para dar 15,4 mg (6 %) de CIS-2-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo (**SC\_3238**).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9,17 (s, 2H), 8,27 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (ddt, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,00-1,76 (m, 11H), 1,55-1,51 (m, 2H). Masa:  $m/z$  453,24 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 15

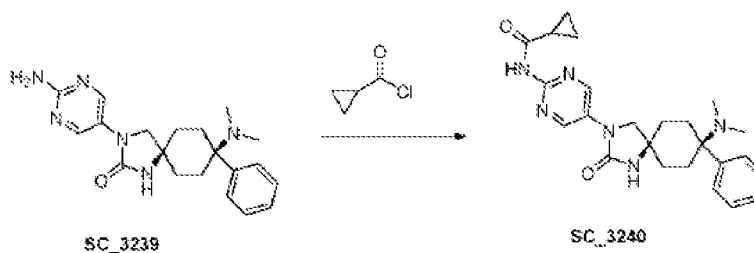
Síntesis de **SC\_3239**: CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



20

- Un vial para reactor de microondas se cargó con CIS-3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-989**) (250 mg, 0,65 mmol), se purgó con nitrógeno, se añadió solución de  $\text{NH}_3$  7 N en metanol (108 equiv., 70 mmol, 10 mL) y dioxano (37 equiv., 24 mmol, 2 mL), el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 12 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 4 °C durante la noche. El precipitado formado se filtró, se lavó con DCM (pequeña cantidad), agua (2x), éter (2x) y se secó a presión reducida para dar 180 mg (76 %) de CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3239**) en forma de un sólido blanquecino.
- 25  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8,39 (s, 2H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,26 (tt, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,47 (d, 2H). Masa:  $m/z$  367,23 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 30

Síntesis de **SC\_3240**: CIS-N-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)ciclopropancarboxamida

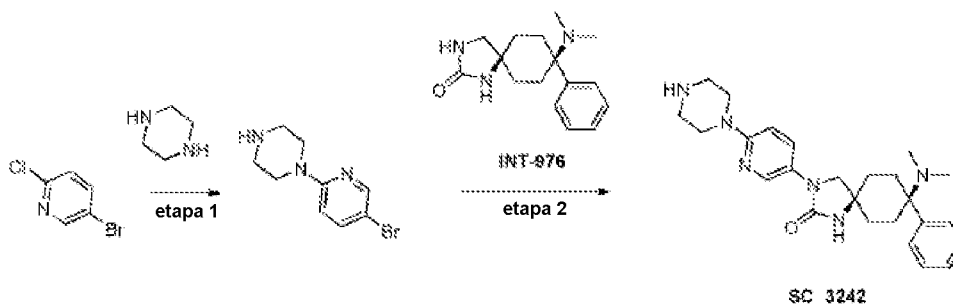


35

- Se disolvió CIS-3-(2-aminopirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3239**) (50 mg, 0,14 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,3 equiv., 0,18 mmol, 22 mg) en piridina seca (200 equiv., 27 mmol, 2,2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de ciclopropancarbonil (1,3 equiv., 0,18 mmol, 16  $\mu\text{L}$ ) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de ciclopropancarbonil (3 equiv., 0,42 mmol, 37  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1
- 40

h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL), se extrajo con DCM (3 x 10 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió a fondo en 3 mL de DCM, el precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida para dar 47 mg (79 %) de CIS-N-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida (SC\_3240) en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  10,66 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,01 (td, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 2H), 0,82-0,72 (m, 4H). Masa:  $m/z$  435,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Síntesis de SC\_3242: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



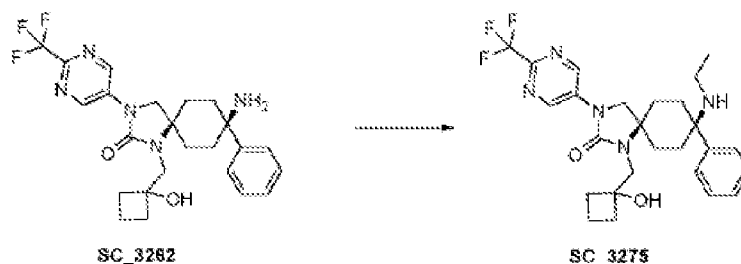
Etapa 1: 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina

Por analogía con el procedimiento descrito para la etapa 1 de SC\_3097, 5-bromo-2-cloro-piridina se hizo reaccionar con piperazina para convertirse en 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona (SC\_3242)

Se suspendió CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) (80 mg, 0,29 mmol), 4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazina (2 equiv., 0,56 mmol, 142 mg) y fosfato de potasio (4 equiv., 1,17 mmol, 248 mg) en N,N'-dimetiletilendiamina (18 equiv., 5,27 mmol, 0,6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas contenían un precipitado que se filtró, se lavó con isopropanol y se secó a presión reducida para dar 79 mg (62 %) de CIS-8-(dimetil-amino)-8-fenil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona (SC\_3242).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8,15 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H). Masa:  $m/z$  435,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

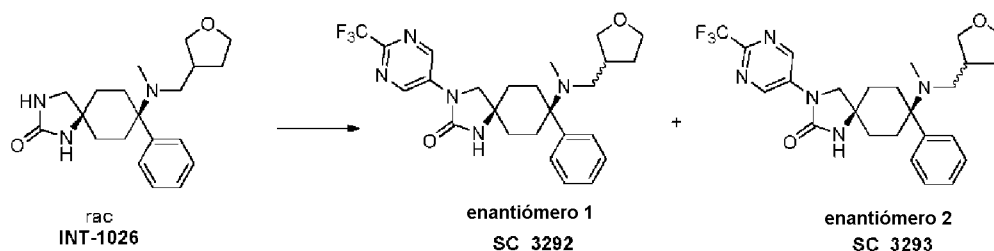
Síntesis de SC\_3275: CIS-8-(etilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvió CIS-8-amino-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (70 mg, 0,15 mmol) en DCM anhidro (3,8 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido acético (0,1 equiv., 0,015 mmol, 0,8  $\mu\text{L}$ ) y acetaldehído (1,1 equiv., 0,16 mmol, 9  $\mu\text{L}$ ) de manera secuencial y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv., 0,29 mmol, 62 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y a continuación a 50 °C durante 5 h. Se añadieron cantidades adicionales de acetaldehído (1,1 equiv., 0,16 mmol, 9  $\mu\text{L}$ ) y triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv., 0,29 mmol, 62 mg) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente 24 h a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a TA, y se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  hasta pH > 7, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo (70 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente DCM/EtOH 99/1 a 95/5) para dar 43 mg (58 %) de CIS-8-(etilamino)-1-((1-hidroxiciclobutil)metil)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona.

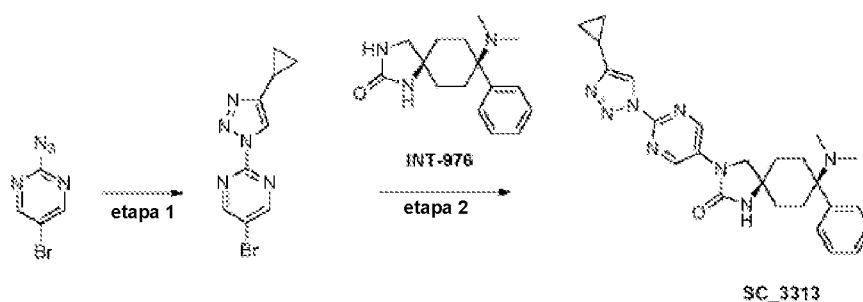
il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3275**).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO)  $\delta$  9,26 (s, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,38 (td, 2H), 2,17-2,06 (m, 3H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,81 (td, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). Masa:  $m/z$  504,3 ( $M+H$ ) $^+$

- 5 Síntesis de SC\_3292 y SC\_3293: enantiómero 1 y enantiómero 2 de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



- 10 Se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,85 g, 2,61 mmol) a una solución purgada con argón de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-1026**) (0,3 g, 0,87 mmol), Xanthphos (45 mg, 0,087 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (80 mg, 0,087 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (0,29 g, 1,30 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla se purgó con argón durante 5 min y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, malla 230-400; MeOH al 3 % en DCM) para obtener el compuesto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 0,1 g (23 %) de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (sistema TLC: MeOH al 10 % en DCM; Rf: 0,4) en forma de una mezcla de enantiómeros. Condiciones de HPLC preparativa en fase inversa: fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en  $\text{H}_2\text{O}$ /acetonitrilo, columna: X-BRIDGE-C18 (150x19), 5  $\mu\text{m}$ , gradiente en fase móvil (min/%B): 0/30, 8/82, 8,1/100, 10/100, 10,1/30, 12/30, caudal: 19 mL/min, diluyente: fase móvil + THF. La mezcla enantiomérica de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (100 mg) se separó por SFC quiral para proporcionar 35 mg de enantiómero 1 (**SC-3292**) y 40 mg de enantiómero 2 (**SC-3293**) en forma de sólidos blanquecinos. Condiciones de SFC preparativa: columna: Chiralpak IA (250 x 30) mm, 5  $\mu\text{m}$ ; % de  $\text{CO}_2$ : 50,0 %; % de codisolvente: 50,0 % (100 % de metanol); flujo total: 70,0 g/min; contrapresión: 100,0 bar; UV: 256 nm; tiempo de apilamiento: 13,5 min; carga/iny.: 9,5 mg; n.º de inyecciones: 11. **SC-3292**:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,15 (s, 2H), 8,23 (s ancho, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 3,68-3,58 (m, 5H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,13-1,89 (m, 10H), 1,47 (m, 3H). **SC-3293**:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,15 (s, 2H), 8,23 (s ancho, 1H), 7,37-7,36 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 5H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 3H), 2,13-1,86 (m, 10H), 1,48 (m, 3H). Masa:  $m/z$  490,3 ( $M+H$ ) $^+$ .

Síntesis de SC\_3313: CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5] decan-2-ona



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

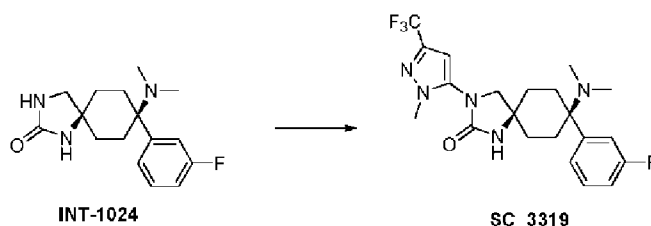
- 40 Se disolvió 2-azido-5-bromo-pirimidina (400 mg, 1,94 mmol) y etilciclopropano (1,3 equiv., 2,522 mmol, 0,21 mL) en terc-butanol (5 mL). Las soluciones de ascorbato de sodio (0,1 equiv., 0,194 mmol, 38 mg) en agua (2,5 mL) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,1 equiv., 0,194 mmol, 48 mg) en agua (2,5 mL) se añadieron de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó en condiciones ambiente durante 18 h, a continuación se diluyó con 20 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (510 mg) se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (DCM/EtOH 99/1) para proporcionar 143 mg de 5-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidina en forma de un sólido blanco. Masa:  $m/z$  266,0

(M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3313)

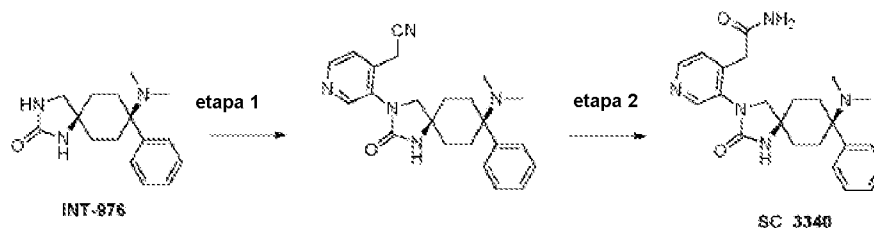
Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3103, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidina para convertirse en CIS-3-(2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3313). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 10H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 2H), 0,84 (tt, 2H). Masa: m/z 459,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3319: CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Se cargó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg, 0,45 mmol, 2 equiv.), CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-1024) (65 mg, 0,223 mmol, 1 equiv.), Xanthphos (19 mg, 0,033 mmol, 0,15 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0,011 mmol, 0,05 equiv.) y 5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol (102 mg, 0,446 mmol, 2 equiv.) en un vial para reactor de microondas (2-5mL), el vial se selló y se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió 1,4-dioxano (1,5 mL) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en el reactor de microondas durante 10 h. La mezcla resultante se enfrió a TA, se añadió solución de Xanthphos (19 mg, 0,033 mmol, 0,15 equiv.) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0,011 mmol, 0,05 equiv.) en 1,4 dioxano (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C en el reactor de microondas durante más de 10 h. La suspensión de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gradiente MeOH 0 % a 16 % en DCM) para proporcionar 41 mg (42 %) de CIS-8-(metil((tetrahydrofuran-3-il)metil)amino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3319). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,71 (s, 1H), 7,41 (q, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,09 (td, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 8H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H). Masa: m/z 440,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3340: CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida



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

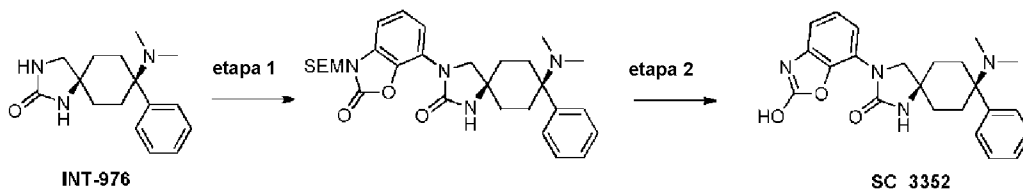
Por analogía con el procedimiento descrito para la etapa 2 SC\_3097, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) se hizo reaccionar con (3-bromo-piridin-4-il)-acetonitrilo para convertirse en CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetonitrilo.

Etapa 2: CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida (SC\_3340)

A una solución de CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetonitrilo (600 mg, 1,54 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (50 mL) se añadió NaOH (247 mg, 6,16 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 4 % en DCM) y finalmente por HPLC preparativa (columna: Gemini NX-C18 (50 x 4,6), 3 µm, diluyente: DMSO, fase móvil:

gradiente HCOOH al 0,05 % en agua/ACN, caudal: 1 mL/min) para proporcionar CIS-2-(3-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)piridin-4-il)acetamida (**SC\_3340**) (40 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 4 % después de dos etapas) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 4,92 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 7H), 6,99 (s, 1H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,32 (bs, 2H), 1,94-1,77 (m, 10H), 1,52 (bs, 2H). Masa: m/z 408,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3352: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxibenzo[d]oxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



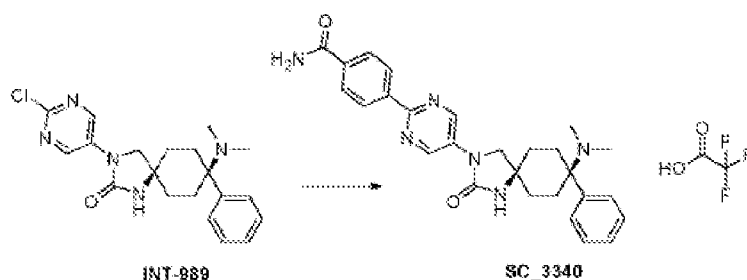
Etapa 1: CIS-7-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC\_3103**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 7-bromo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-benzooxazol-2-ona (preparada a partir de 7-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona y cloruro de trimetilsililetoximetilo siguiendo un procedimiento estándar) para convertirse en CIS-7-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona. Masa: m/z 537,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxibenzo[d]oxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3352**)

A una solución de CIS-7-[8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3H-benzooxazol-2-ona (350 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (6 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (200 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 2 %/DCM) para proporcionar CIS-7-(8-dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]-3H-benzooxazol-2-ona (**SC\_3352**) (85 mg, 0,21 mmol, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 11,19 (bs, 1H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (t, 1H, J = 8,06), 6,76 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 3,69 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,08-1,76 (m, 10H), 1,56-1,51 (m, 2H). Masa: m/z 407,1 (M+H)<sup>+</sup>.

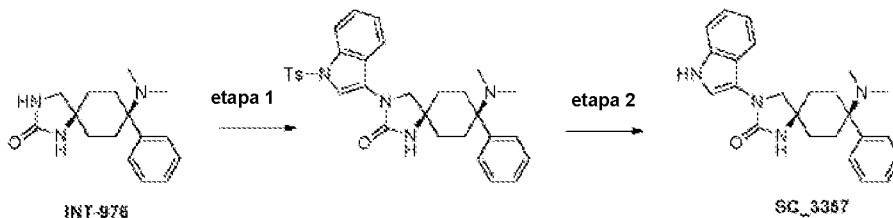
Síntesis de SC\_3354: sal de trifluoroacetato de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzamida



Se cargó 3-(2-cloropirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT 989**) (200 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (129 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (95 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (X-Phos) (99 mg, 0,21 mmol, 0,4 equiv.) en el recipiente para reactor de microondas y se purgó con nitrógeno (2x). Se añadió 1,4-dioxano anhidro (9 mL) y carbonato de sodio (213 mg, 2,07 mmol, 4 equiv.) de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó 8 h a 120 °C en el reactor de microondas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc/agua (1/1, v/v) y se filtró a través de un filtro de vidrio. El residuo sólido se disolvió en MeOH/DCM/TFA, se filtró a través de almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 75 mg (25 %) de sal trifluoroacetato de CIS-4-(5-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)pirimidin-2-il)benzamida (**SC\_3354**). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H),

3,58 (s, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,39 (t, 2H). Masa:  $m/z$  471,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3357: CIS-8-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



5

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

Por analogía con el procedimiento descrito para **SC\_3103**, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (**INT-976**) se hizo reaccionar con 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol para convertirse en CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1-tosil-1H-indol-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. Masa:  $m/z$  543,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Etapa 2: CIS-8-(dimetilamino)-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3357)

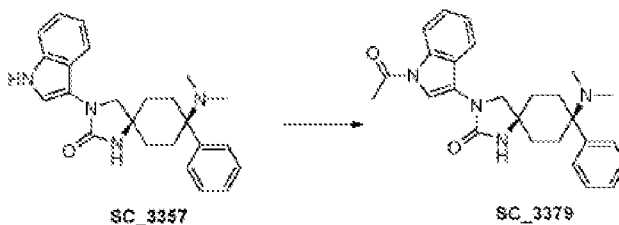
15

A una solución de 8-dimetilamino-8-fenil-3-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (275 mg, 0,51 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (24 mL) se añadió NaOH ac. 10 N (1,2 mL) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, a continuación se concentró, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 2 %/DCM) para proporcionar CIS-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3357) (130 mg, 0,33 mmol, 65 %) como un sólido de color marrón claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 10,55 (bs, 1H), 7,62-7,60 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,37-7,23 (m, 7H), 7,04 (t, 1H, J = 7,48 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 7,44 Hz), 6,71 (bs, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 10H), 1,59-1,54 (m, 2H). Masa:  $m/z$  389,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

Síntesis de SC\_3379: CIS-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



30

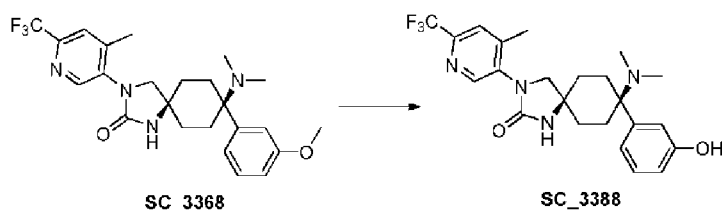
A una solución de 8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3357**) (150 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 mL) se añadió NaOH (39 mg, 0,96 mmol, 2,5 eq.) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (129 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición de cloruro de acetilo (54 µL, 0,76 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, a continuación se diluyó con DCM (150 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra; MeOH al 1 %/DCM) seguido de HPLC prep. para proporcionar 3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (**SC\_3379**) en forma de sólido blanquecino. Nota: Se realizaron dos lotes con las mismas reacciones y el rendimiento se calculó en consecuencia. Rendimiento: 13 % (45 mg, 0,1 mmol). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,34-8,32 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,36 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 10H), 1,61-1,59 (m, 2H). Masa:  $m/z$  431,2 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

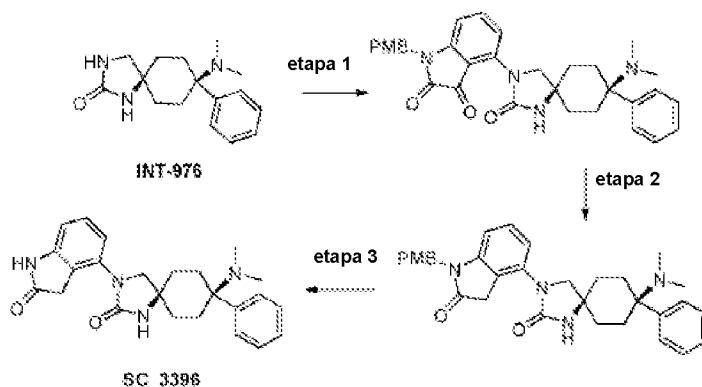
Síntesis de SC\_3388: CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-hidroxifenil)-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

45



Se disolvió CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3368) (42 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (sol. 1 M en DCM, 4 equiv. 0,36 mmol, 0,36 mL) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante la noche, a continuación se inactivó con metanol y se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente de eluyente DCM/EtOH) para proporcionar 16 mg (39 %) de CIS-8-(dimetilamino)-8-(3-hidroxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3388). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 8H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,54 (t, 2H). Masa: m/z 449,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Síntesis de SC\_3396: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)indolin-2-ona



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

Por analogía con el procedimiento descrito para SC\_3242, CIS-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (INT-976) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-indol-2,3-diona para convertirse en CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-1-(4-metoxibencil)indolina-2,3-diona. Masa: m/z 539,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

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

Etapa 3: CIS-4-(8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)indolin-2-ona (SC\_3396)

Una solución de CIS-8-dimetilamino-3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (275 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.) en TFA (4 mL) se agitó a 90 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra, MeOH al 5 % en DCM) para proporcionar CIS-8-dimetilamino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (SC\_3396) (60 mg, 0,14 mmol, 28 %) en forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, 100 °C): δ (ppm) = 9,98 (bs, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,09 (t, 1H, J = 7,94 Hz), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 3,57 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,36-2,31

(m, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,97-1,85 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H). Masa: m/z 405,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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

5

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

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                | Reactivo I | Reactivo II                                                                                                              | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| SC_3010 | cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                                            | SC_3072    | -                                                                                                                        | SC_3016                   | 461,3                  |
| SC_3011 | amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico | SC_3013    | -                                                                                                                        | SC_3016                   | 479,3                  |
| SC_3012 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                     | SC_3003    | -                                                                                                                        | SC_3045                   | 461,3                  |
| SC_3013 | cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                | INT-600    | -                                                                                                                        | SC_3013                   | 461,3                  |
| SC_3014 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo                            | INT-987    | 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo                                                                                         | SC_3014                   | 445,3                  |
| SC_3015 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       | INT-976    | 5-bromo-2-metoxipirimidina (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetil-sililoxi)ciclobutilmetilo (etapa 2) | SC_3013                   | 466,3                  |
| SC_3016 | amida del ácido cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carboxílico             | SC_3014    | -                                                                                                                        | SC_3016                   | 463,3                  |
| SC_3017 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-metil-benzamida                                    | SC_3081    | metanamina                                                                                                               | SC_3028                   | 475,3                  |
| SC_3018 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo                                        | INT-600    | 1-bromopropano                                                                                                           | SC_3013                   | 419,2                  |
| SC_3019 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-                                                            | INT-600    | 1-bromo-3-metoxipropano                                                                                                  | SC-3013                   | 449,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                          | Reactivo I | Reactivo II                               | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | 3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                                                         |            |                                           |                           |                        |
| SC_3020 | cis-5-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo     | INT-600    | (bromometil)ciclopropano                  | SC-3013                   | 431,2                  |
| SC_3021 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                      | SC_3081    | amoníaco                                  | SC-3028                   | 461,3                  |
| SC_3022 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | INT-987    | 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina      | SC_3022                   | 488,3                  |
| SC_3023 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil-metil)-3-(2-hidroxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3015    | -                                         | SC_3023                   | 452,3                  |
| SC_3024 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metil-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo        | INT-600    | 1-bromo-2-metilpropano                    | SC_3013                   | 433,3                  |
| SC_3025 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo        | INT-600    | (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano | SC-3025                   | 421,2                  |
| SC_3026 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo  | SC_3078    | -                                         | SC_3045                   | 444,3                  |
| SC_3027 | cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 | SC_3075    | -                                         | SC_3045                   | 436,3                  |
| SC_3028 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-benzamida          | SC_3081    | -                                         | SC_3028                   | 489,3                  |
| SC_3029 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-                                                                             | SC_3081    | -                                         | SC_3028                   | 533,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                        | Reactivo I | Reactivo II                                                                       | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | 2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida                                                                     |            |                                                                                   |                           |                        |
| SC_3030 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metilsulfonyl-benzonitrilo                                   | SC_3008    | -                                                                                 | SC_3045                   | 507,2                  |
| SC_3031 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[2-metilsulfonyl-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            | SC_3084    | -                                                                                 | SC_3031                   | 550,2                  |
| SC_3032 | amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico | SC_3089    | -                                                                                 | SC_3032                   | 579,3                  |
| SC_3033 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                           | INT-797    | 4-bromobenzonitrilo (etapa 1); (bromometil)ciclobutano (etapa 2)                  | SC_3013                   | 457,3                  |
| SC_3034 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-797    | 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (etapa 1); (bromometil)ciclobutano (etapa 2) | SC_3013                   | 502,3                  |
| SC_3035 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                              | INT-797    | 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1); (bromometil)ciclobutano (etapa 2)     | SC_3013                   | 459,3                  |
| SC_3036 | cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-metil-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                          | INT-982    | 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo                                                  | SC_3022                   | 459,3                  |
| SC_3037 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida                                  | INT-978    | 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo                                                  | SC_3065                   | 462,3                  |
| SC_3038 | cis-1-(ciclobutil-metil)-                                                                                                                             | SC_3022    | -                                                                                 | SC_3038                   | 474,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                                   | Reactivo I | Reactivo II                                         | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | 8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                       |            |                                                     |                           |                        |
| SC_3039 | cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxi-butil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                       | INT-601    | 1-bromo-4-metoxibutano                              | SC_3064                   | 481,3                  |
| SC_3040 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                       | INT-979    | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo           | SC_3022                   | 479,3                  |
| SC_3041 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                     | INT_600    | 4-metilbencensulfonato de (1-cianociclobutil)metilo | SC_3013                   | 470,3                  |
| SC_3042 | amida del ácido cis-N-(ciclobutil-metil)-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carboxílico | INT-601    | (bromometil)ciclobutano                             | SC_3064                   | 549,3                  |
| SC_3043 | cis-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                  | SC_3019    | -                                                   | SC_3043                   | 435,2                  |
| SC_3044 | cis-5-[8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1-metil-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                  | INT_600    | yodometano                                          | SC_3013                   | 409,2                  |
| SC_3045 | cis-4-metoxi-5-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                         | SC_3040    | -                                                   | SC_3045                   | 465,3                  |
| SC_3046 | cis-4-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo                                                  | INT-980    | 4-bromopirimidina-2-carbonitrilo                    | SC_3022                   | 435,2                  |
| SC_3047 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-                                                                                                                   | INT-980    | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo           | SC_3022                   | 465,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                        | Reactivo I | Reactivo II                      | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | 8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo                                            |            |                                  |                           |                        |
| SC_3048 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo    | INT-987    | 4-bromopirimidina-2-carbonitrilo | SC_3022                   | 445,3                  |
| SC_3049 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona    | INT-987    | 4-bromo-6-(metiltio)-pirimidina  | SC_3022                   | 466,3                  |
| SC_3050 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida  | SC_3022    | 4-bromopirimidina-2-carbonitrilo | SC_3022                   | 462,3                  |
| SC_3051 | cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo    | INT-987    | 6-bromopirimidina-4-carbonitrilo | SC_3022                   | 445,3                  |
| SC_3052 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida                         | INT-987    | bromobenceno                     | SC_3022                   | 435,3                  |
| SC_3053 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   | INT-987    | bromobenceno                     | SC_3022                   | 418,3                  |
| SC_3054 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo       | INT-980    | 5-cloropirimidina-2-carbonitrilo | SC_3022                   | 435,2                  |
| SC_3055 | cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      | INT-980    | bromobenceno                     | SC_3022                   | 408,3                  |
| SC_3056 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo | INT-980    | 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo   | SC_3022                   | 448,3                  |
| SC_3057 | cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,8-                                                                            | SC_3052    | -                                | SC_3045                   | 421,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                     | Reactivo I | Reactivo II                                                                                                        | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il)-acetamida                                                                                  |            |                                                                                                                    |                           |                        |
| SC_3058 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo         | SC_3041    | -                                                                                                                  | SC_3058                   | 456,2                  |
| SC_3059 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo | INT-797    | 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1); 1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo (etapa 2)                         | SC_3013                   | 484,3                  |
| SC_3060 | CIS-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                  | INT-987    | 4-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de (1-(terc-butildimetilsililoxi)ciclobutil)metilo (etapa 2) | SC_3013                   | 459,3                  |
| SC_3061 | cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                  | INT-987    | 3-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de (1-(terc-butildimetilsililoxi)ciclobutil)metilo (etapa 2) | SC_3013                   | 459,3                  |
| SC_3063 | cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo         | INT-987    | 5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 1-(bromometil)ciclobutancarbonitrilo (etapa 2)                                   | SC_3013                   | 469,3                  |
| SC_3064 | cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N-propil-acetamida                  | INT-600    | 2-bromo-N-propilacetamida                                                                                          | SC_3064                   | 476,3                  |
| SC_3065 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo  | INT-986    | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo                                                                          | SC_3065                   | 489,3                  |
| SC_3066 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo                       | SC_3080    | -                                                                                                                  | SC_3066                   | 459,3                  |
| SC_3067 | cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo           | INT-979    | 5-bromo-6-metoxipicolinonitrilo                                                                                    | SC_3022                   | 478,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                                               | Reactivo I | Reactivo II                                                                                                           | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| SC_3068 | cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                                                               | SC_3060    | -                                                                                                                     | SC_3016                   | 477,3                  |
| SC_3069 | cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-piridina-2-carbonitrilo                                                 | INT-976    | 5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2) | SC_3013                   | 460,3                  |
| SC_3070 | amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-piridina-2-carboxílico | INT-976    | 5-bromopicolinonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2) | SC_3013                   | 562,3                  |
| SC_3071 | cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                            | INT-976    | 2-bromobenzonitrilo (etapa 1); 4-metilbencensulfonato de 1-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclobutil)metilo (etapa 2)    | SC_3013                   | 459,3                  |
| SC_3072 | cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                                        | INT-987    | 3-yodobenzonitrilo                                                                                                    | SC_3022                   | 443,3                  |
| SC_3073 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                        | INT-987    | 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina                                                                                  | SC_3022                   | 488,3                  |
| SC_3074 | éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico                             | INT-987    | 5-bromo-4-metil-picolinato de metilo                                                                                  | SC_3022                   | 491,3                  |
| SC_3075 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                    | INT-987    | 2-bromo-5-metoxipirazina                                                                                              | SC_3022                   | 450,3                  |
| SC_3076 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                  | INT-987    | 5-bromo-2-metoxipirimidina                                                                                            | SC_3022                   | 450,3                  |
| SC_3077 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                                        | INT-987    | 4-yodobenzonitrilo                                                                                                    | SC_3022                   | 443,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                               | Reactivo I | Reactivo II                                         | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| SC_3078 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo     | INT-987    | 5-bromo-4-metilpicolinonitrilo                      | SC_3022                   | 458,3                  |
| SC_3079 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  | INT-987    | 2-bromo-5-fluoropirimidina                          | SC_3022                   | 438,3                  |
| SC_3080 | cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo               | INT-987    | 4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo                       | SC_3022                   | 473,3                  |
| SC_3081 | éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico   | INT-987    | 4-yodobenzoato de metilo                            | SC_3022                   | 476,3                  |
| SC_3082 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         | INT-987    | 4-yodo-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina                | SC_3022                   | 489,3                  |
| SC_3083 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               | INT-987    | 2-(5-bromotiofen-2-il)piridina                      | SC_3022                   | 501,3                  |
| SC_3084 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonyl-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-987    | 1-bromo-2-(metilsulfonyl)-4-(trifluorometil)benceno | SC_3022                   | 564,2                  |
| SC_3085 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-987    | 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina                  | SC_3022                   | 487,3                  |
| SC_3086 | cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                        | INT-987    | 1-bromo-2,4-dimetoxibenceno                         | SC_3022                   | 478,3                  |
| SC_3087 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-                                          | INT_987    | 2-yodo-4-(metiltio)-benzonitrilo (SC_3022)          | SC_3022/SC_3008           | 521,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                          | Reactivo I | Reactivo II                                             | en analogía con el método | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|         | 3-il]-4-metilsulfonil-benzonitrilo                                                                                                                      |            |                                                         |                           |                        |
| SC_3088 | cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo                                          | INT-987    | 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo                            | SC_3022                   | 461,3                  |
| SC_3089 | amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico | INT-987    | 4-bromo-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)bencensulfonamida | SC_3022                   | 593,3                  |
| SC_3090 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo                                                   | INT-987    | 2-bromobenzonitrilo                                     | SC_3022                   | 443,3                  |
| SC_3091 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   | INT-987    | 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina                   | SC_3022                   | 473,3                  |
| SC_3092 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               | INT-987    | (4-yodofenil)(metil)sulfano                             | SC_3022/SC_3008           | 496,3                  |
| SC_3093 | cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo                                          | INT-987    | 2-bromo-5-metoxibenzonitrilo                            | SC_3022                   | 473,3                  |
| SC_3094 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                     | INT-987    | bromobenceno                                            | SC_3022                   | 418,3                  |
| SC_3096 | cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                          | INT-987    | 2-bromopirazina                                         | SC_3022                   | 420,3                  |

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

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                | Reactivo<br>i | Reactivo II                                                                                | en analogía con el<br>método            | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3107 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-983       | 1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonil)benzeno (etapa 1),<br>(bromometil)ciclopropano (etapa 2) | SC3103 (etapa 1),<br>SC_3105 (etapa 2)  | 0.50-0.47 (m, 2H), 0.34-0.32 (m, 2H),<br>1H RMN (DMSO-d6): δ 7.85 (t, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.00-0.99 (m, 1H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H)           | 500.2                     |
| SC_3108 | cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico | SC_3071       |                                                                                            | SC_3016                                 | 1H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7.59-7.55 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 3H), 3.77-3.73 (s, 2H), 3.21-3.17 (s, 1H), 2.72-2.66 (d, 2H), 2.17-2.09 (m, 5H), 2.02-1.99 (s, 6H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 3H)                                                                              | 477.3                     |
| SC_3109 | cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida                | INT-988       | 2-bromobenzonitrilo                                                                        | SC_3097 (etapa 1),<br>SC_3109 (etapa 2) | 1H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7.52-7.48 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 7H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.25-7.22 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.68-3.65 (s, 3H), 3.13-3.10 (s, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 2.02-1.98 (s, 6H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.44-1.36 (td, 2H) | 505.3                     |
| SC_3110 | cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        | INT-988       | 5-bromo-2-metilpirimidina                                                                  | SC_3103                                 | 1H RMN (600 MHz, DMSO): δ 8.94-8.90 (s, 2H), 7.41-7.34 (d, 4H), 7.32-7.24 (ddd, 1H), 3.76-3.72 (s, 2H), 3.15-3.08 (m, 5H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.57-2.52 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.03-1.99 (s, 6H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.78-1.68 (td, 1H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.50-1.44 (d, 2H)                                     | 478.3                     |
| SC_3111 | cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-                                                       | INT-799       | 5-bromo-2-clanoprimidina                                                                   | SC_3103 (etapa 1),<br>SC_3099 (etapa 2) | 1H RMN (600 MHz, DMSO): δ 9.24-9.20 (s, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.37-                                                                                                                                                                                                                                                                     | 447.3                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                      | Reactivo I | Reactivo II                                         | en analogía con el método            | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | diazaspiro[4.5]decan-3-yl-pirimidina-2-carbonitrilo                                                                                 |            |                                                     |                                      | 7.31 (t, 2H), 7.25-7.19 (t, 1H), 3.93-3.89 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.35-2.26 (td, 2H), 2.18-2.10 (tt, 2H), 2.09-2.04 (s, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.93-1.90 (s, 6H), 1.86-1.77 (td, 2H), 1.72-1.62 (s, 1H), 1.59-1.54 (d, 1H), 1.48-1.43 (d, 2H).                                                                                                        |                        |
| SC_3113 | cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-metoxibenzonitrilo              | INT-976    | 1-bromo-4-ciano-2-metoxibenceno (etapa 1)           | SC_3112                              | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ: 475.3 (ppm) = 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 8.16 Hz), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.30 (t, 2H, J = 7.48 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 7.16 Hz), 5.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.30 (s, 2H, fusionado con DMSO-agua), 2.32-2.08 (m, 4H), 1.91-1.87 (m, 7H), 1.68-1.47 (m, 6H).                                         |                        |
| SC_3114 | cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-metoxibenzonitrilo               | INT-1008   | 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (etapa 1)              | SC_3112 (etapa 1, etapa 2)           | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ: 489.1 (ppm) = 7.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 8.24 Hz), 7.29 (t, 2H, J = 7.58 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.12 Hz), 5.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.21 (s, 2H, fusionado con DMSO-H2O), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.08 (bs, 5H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 6H), 0.97 (t, 3H, J = 4.0 Hz). |                        |
| SC_3115 | cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-benzonitrilo                       | INT-1008   | 2-bromo-benzonitrilo (etapa 1)                      | SC_3112 (etapa 1, etapa 2)           | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ: 458.9 (ppm) = 7.82 (d, 1H, J = 7.56 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 6.98 Hz), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.10 (bs, 4H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.75-1.48 (6H), 0.98 (bs, 3H).                                                        |                        |
| SC_3116 | cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo | INT-799    | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1) | SC_3103 (etapa 1), SC_3099 (etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz, a 100 °C), δ (ppm) = 8.79 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J = 7.84 Hz), 7.32 (t, 2H, J = 7.12 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.28 Hz), 5.09 (bs, 1H).                                                                                                                                                                                    |                        |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                         | Reactivo I | Reactivo II                                                 | en analogía con el método                                   | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3117 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida    | SC_3274    | éster oxetan-3-ilmetílico del tolueno-4-sulfónico (etapa 1) | SC_3105 (etapa 1)<br>SC_3016 (etapa 2)                      | 1H: 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,31-2,15 (m, 4H), 1,98 (m, 7H), 1,74-1,51 (m, 6H).<br>1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz), δ: 453,4 (ppm) = 7,52 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 6H), 7,30-7,17 (m, 4H), 4,63 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,08 Hz), 3,64 (s, 2H), 3,38 (d, 2H, J = 7,32 Hz), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 8H), 1,54-1,35 (m, 4H). |                        |
| SC_3118 | cis-4-metoxi-5-(3-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo   | INT-976    | 5-bromo-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo (etapa 1)        | SC_3103 (etapa 1)<br>SC_3099 (etapa 2)                      | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz), δ: 393,0 (ppm) = 8,80 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,43 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 7,32 Hz), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,90-1,74 (m, 7H), 1,48 (d, 2H, J = 13,8 Hz).                                                                                                                                 |                        |
| SC_3119 | cis-2-(2-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                            | INT-976    | 2-bromo-benzonitrilo (etapa 1)                              | SC_3103 (etapa 1)<br>SC_3099 (etapa 2)<br>SC_3016 (etapa 3) | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz), δ: 7,51-7,37, 4 (bs, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,33-2,29 (m, 3H, J = 8,28 Hz), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,93 (bs, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,86 (bs, 5H), 1,73-1,58 (m, 4H).                                                                                                                                                                   | 379,4                  |
| SC_3121 | cis-3-(2-ciclopropil-piridin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-976    | 5-bromo-2-ciclopropil-piridina                              | SC_3103                                                     | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ: 8,80 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,31-7,22 (dd, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 1,47 (s, 2H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 2H).                                                                                                                                                       | 392,3                  |
| SC_3122 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976    | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                  | SC_3103                                                     | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ: 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,22 (t, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,39-2,30 (m, 5H), 1,96 (s, 6H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,57-1,53 (s, 2H).                                                                                                                                                                                | 433,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                   | Reactivo I | Reactivo II                     | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3123 | cis-2-(8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonyl-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona           | INT-976    | 1-bromo-2-metilsulfonyl-benceno | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.98-7.92 (dd, 1H), 7.81-7.74 (dd, 1H), 7.61-7.54 (td, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.29-7.22 (t, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.98-1.94 (s, 6H), 1.95-1.91 (d, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.58-1.55 (s, 2H).                | 428,2                  |
| SC_3124 | cis-2-(8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | INT-929    | piperazina-2-ona                | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.76-2.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.51-1.43 (s, 2H).                                                                                                                  | 436,3                  |
| SC_3125 | trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                      | SC_3127    |                                 | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz), δ 393,1 (ppm) = 7.56-7.20 (m, 12H), 3.60 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.69 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 0.93 (t, 3H).                                                                                                                                                                            | 393,1                  |
| SC_3126 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzamida                        | SC_3128    |                                 | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz), δ (ppm) = 7.51-2.38 (m, 5H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.60-1.57 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).                                                                                                                       | 393,4                  |
| SC_3127 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                     | INT-1009   | 2-bromo-benzonitrilo            | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz), δ 375,1 (ppm) = 7.77 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.17 (t, 1H, 7.2 Hz), 3.77 (s, 2H), 2.10-2.04 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, J = 6.8 Hz). | 375,1                  |
| SC_3128 | cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                     | INT-1008   | 2-bromo-benzonitrilo            | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz), δ (ppm) = 7.89 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 7.6), 7.69 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.54-7.50 (m,                                                                                                                                                                                                     | 375,1                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                            | Reactivo # | Reactivo #                    | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                   | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         |                                                                                                           |            |                               |                           | 3H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.73 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 7H), 1.71 (bs, 2H), 1.59 (bs, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 6.4 Hz).                                                                                                                    |                        |
| SC_3131 | cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida          | SC_3129    |                               | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 2H), 8.79 (t, 1H), 8.43 (dt, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.28 (ddd, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.53 (s, 2H).                      | 471.3                  |
| SC_3134 | trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxibenzonitrilo                   | INT-1009   | 4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ 405.3 (ppm) = 7.71 (bs, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.37 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.31 (t, 2H, J = 7.10 Hz), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.06-1.90 (m, 7H), 1.69-1.53 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J = 6.70 Hz). | 405.3                  |
| SC_3135 | cis-4-(3-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxibenzonitrilo                     | INT-1008   | 4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ 405.2 (ppm) = 7.52-7.50 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 8.04 Hz), 7.30-7.19 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 8H), 1.53-1.50 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).                                    | 405.2                  |
| SC_3136 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3124    | cloruro de acetilo            | SC_3130                   |                                                                                                                                                                                                                                                               | 478.3                  |
| SC_3137 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-989    | ácido piridina-4-borónico     | SC_3129                   | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H).                                            | 429.2                  |
| SC_3138 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-989    | ácido piridina-3-borónico     | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.43 (dd, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.65 (dd, 1H), 8.58 (dt, 1H), 7.52 (odd, 1H), 7.42-7.36 (m,                                                                                                                                 | 429.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                               | Reactivo I | Reactivo II                                         | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                 | m/z (M+H) <sup>+</sup>                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3139 | amida del ácido cis-5-(β-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)-N-(2-hidroxietil)pirimidina-2-carboxílico | INT-991    | 2-aminotanol                                        | SC_3133                   | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (q, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 10H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 1H).            | 440, 7.28 (dd, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.98 (s, 6H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H). |
| SC_3141 | cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-yl-4-(trifluorometil)piridin-5-yl]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                 | INT-976    | 4-[5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-yl]morfolina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 3.73 (t, 4H), 3.67 (q, 4H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H).                                                   | 505, 3                                                                                |
| SC_3142 | cis-4-[5-(β-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)piridin-2-yl]benzonitrilo                               | INT-989    | ácido 4-cianofenilborónico                          | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 2H), 8.49-8.43 (m, 3H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (td, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 10H), 1.55-1.48 (m, 2H).                                                 | 453, 2                                                                                |
| SC_3143 | cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo                            | INT-1008   | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo           | SC_3103                   | (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J = 7.72 Hz), 7.28 (t, 2H, J = 7.54 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 7.32 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.02 (bs, 4H), 1.90-1.69 (m, 5H), 1.51-1.48 (m, 2H), 0.99 (t, 3H, J = 6.56 Hz).      | 407, 2                                                                                |
| SC_3144 | trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo                          | INT-1009   | 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo           | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8.87 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 7.52 Hz), 7.31 (t, 2H, J = 7.20 Hz), 7.18 (t, 1H, J = 6.88 Hz), 4.04 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.70-1.54 (m, 4H), 0.93 (t, 3H, J = 6.62 Hz). | 407, 3                                                                                |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                          | Reactivo I | Reactivo II                             | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                  | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3145 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  | INT-991    | morfolina                               | SC_3133                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 1H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.51 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 8H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H).            | 478.3                  |
| SC_3147 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonilmetil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             | INT-976    | 1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)-benceno  | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.47 (d, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.98-1.90 (m, 8H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.61-1.48 (d, 2H).                 | 442.2                  |
| SC_3148 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   | INT-992    | morfolina                               | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.26 (td, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 8H), 3.38 (s, 2H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.54-1.45 (s, 2H).                     | 451.3                  |
| SC_3149 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]iazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-989    | clorhidrato de tiomorfolina-1,1-dióxido | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.27 (td, 1H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.47-2.27 (m, 2H), 2.04-1.74 (m, 10H), 1.51-1.42 (m, 2H).                          | 485.2                  |
| SC_3150 | cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                    | INT-976    | 3-bromo-4-fluoro-piridina               | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (td, 5H), 7.26 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.01-1.74 (m, 10H), 1.92 (d, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H).                                           | 369.2                  |
| SC_3151 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico | INT-991    | 2-(metilamino)etanol                    | SC_3133                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.03 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (q, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.01 y 2.83 (ambos s, juntos 3H, rotámeros de amida), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.00-1.89 | 453.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                         | Reactivo<br>i | Reactivo II                                   | en analogía con el<br>método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                               | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3152 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo | INT-976       | 5-bromo-2-morfolino-piridina-4-carbonitrilo   | SC_3103                      | (m, 8H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H).<br>1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.67-7.30 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.53-1.31 (m, 2H). | 461.3                     |
| SC_3153 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-benzamida                          | SC_3272       |                                               | SC_3016                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.27 (td, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.93-1.76 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 2H).                            | 393.2                     |
| SC_3154 | cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-976       | 1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfonil-benceno      | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.89-7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H).        | 446.2                     |
| SC_3155 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-3-fluoro-benzonitrilo              | INT-976       | 4-bromo-3-fluoro-benzonitrilo                 | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.85-7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.26 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H).         | 393.2                     |
| SC_3156 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-3,5-difluoro-benzonitrilo          | INT-976       | 4-bromo-3,5-difluoro-benzonitrilo             | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 8H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H).                                           | 411.2                     |
| SC_3157 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-yl)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 | INT-989       | metanol en lugar de n-butanol como disolvente | SC_3120                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 2H), 7.41-7.33 (m, 5H), 7.27 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.01-1.74 (m, 10H), 1.52-1.45 (m, 2H).                                                            | 382.2                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                   | Reactivo I | Reactivo II                        | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                     | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3158 | cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona    | INT-989    | bencilamina                        | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.19 (q, 1H), 4.46 (d, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.88 (s, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H).           | 457.3                  |
| SC_3159 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona  | INT-989    | ácido (4-fluorofenil)borónico      | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 2H), 8.37-8.30 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.34-7.25 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 10H), 1.55-1.46 (m, 2H).                                               | 446.2                  |
| SC_3160 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-995    | 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 4H).                         | 451.3                  |
| SC_3161 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | INT-994    | 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 8H), 2.64 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.42 (d, 2H), 1.15 (d, 2H).                                                 | 451.3                  |
| SC_3163 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluorobenzamida        | SC_3156    |                                    | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).            | 429.2                  |
| SC_3164 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluorobenzamida            | SC_3155    |                                    | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H). | 411.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                           | Reactivo I | Reactivo II                           | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                    | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3165 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        | INT-994    | 5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.86 (dd, 4H), 1.44 (d, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H).                    | 434.2                  |
| SC_3166 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      | INT-995    | 5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.49 (q, 4H).                                   | 434.2                  |
| SC_3167 | cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | INT-997    | 5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.96 (t, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H). | 426.1                  |
| SC_3168 | trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-998    | 5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.20 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.12 (d, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.85 (t, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H).                   | 426.1                  |
| SC_3170 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-989    | piperidina                            | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 8.49 (s, 2H), 435.3 7.39-7.24 (m, 6H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 10H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 6H).                           | 435.3                  |
| SC_3171 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-989    | pirrolidina                           | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (CDCl3): δ 8.43 (s, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 3H), 5.05 (br s, 1H), 3.53 (t, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.30-2.06 (m, 10H), 1.99-1.96 (m, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H).                       | 421.3                  |
| SC_3172 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-989    | ácido pirimidin-5-ilborónico          | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMF) δ 9.56 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.63 (dq, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.57 (td, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.58 (dd, 2H). | 430.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                             | Reactivo I | Reactivo II                                | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                               | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3174 | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  | INT-995    | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (d, 6H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,56 (dd, 2H), 1,48 (td, 2H). | 447,2                  |
| SC_3175 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico | SC_3152    |                                            | SC_3016                   |                                                                                                                                                                                                                           | 480,6                  |
| SC_3176 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | INT-989    | ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico   | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,28 (tt, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 10H), 1,50 (s, 2H).                        | 447,2                  |
| SC_3177 | cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         | INT-989    | ácido 1,3-benzotiazol-6-ilborónico         | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 9,46 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, 4H), 7,29 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,42 (d, 2H), 1,97 (d, 10H), 1,54 (d, 2H).            | 485,2                  |
| SC_3178 | cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-976    | 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7,80 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 2H).              | 436,2                  |
| SC_3179 | cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976    | 4-(5-bromo-2-piridil)morfolina             | como etapa 2              | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 8,20 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,37 (p, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,96 (s, 7H), 1,91-1,85 (m, 5H), 1,49-1,42 (m, 2H).      | 436,3                  |
| SC_3180 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         | INT-976    | 4-bromo-2-feniltiazol                      | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,43-7,35 (m, 8H), 7,29-7,26 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,45 (br m, 2H), 1,96-1,79 (m, 10H), 1,53-1,50 (m, 2H).                                           | 433,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                         | Reactivo | Reactivo II                          | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                            | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3181 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidro-<br>piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona    | INT-989  | tetrahidro-2H-piran-4-amina          | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 8.42 (s, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.84-3.79 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 12H), 1.50-1.40 (m, 4H).        | 451.3                  |
| SC_3183 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-liazol-<br>2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                  | INT-976  | 2-bromo-4-fenil-liazol               | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 8.09 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 10H), 1.54 (m, 2H).                                                          | 433.2                  |
| SC_3184 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-<br>pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-pirimidin-5-il]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona | INT-976  | 1H-pirrolo[2,3-b]piridina            | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 9.07 (s, 2H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.72-6.71 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.97 (m, 10H), 1.52 (m, 2H). | 468.2                  |
| SC_3185 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-<br>trifluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona         | INT-989  | ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 9.11 (s, 2H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.28 (dq, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 10H), 1.58-1.47 (m, 2H).                         | 481.2                  |
| SC_3187 | cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                | INT-976  | 1-bromo-3-metilbenceno               | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                        | 363.2                  |
| SC_3188 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                | INT-976  | 1-bromo-4-metilbenceno               | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                        | 363.2                  |
| SC_3189 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-<br>(trifluorometil)-fenil]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                         | INT-976  | 1-bromo-4-trifluorometilbenceno      | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                        | 417.2                  |
| SC_3190 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-<br>(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                      | INT-976  | 1-bromo-3-(trifluorometiloxi)benceno | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                        | 433.2                  |
| SC_3191 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-<br>(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                      | INT-976  | 1-bromo-4-(trifluorometiloxi)benceno | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                        | 433.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                             | Reactivo I | Reactivo II                                   | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
| SC_3192 | éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-benzoico                      | INT-976    | 2-bromobenzoato de metilo                     | SC_3186                   |                             | 407,2                  |
| SC_3193 | éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-benzoico                      | INT-976    | 3-bromobenzoato de metilo                     | SC_3186                   |                             | 407,2                  |
| SC_3194 | éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-benzoico                      | INT-976    | 4-bromobenzoato de metilo                     | SC_3186                   |                             | 407,2                  |
| SC_3195 | cis-3-(1,3-benzodioxol-5-ii)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        | INT-976    | 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol                    | SC_3186                   |                             | 393,2                  |
| SC_3196 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-ii-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 | INT-976    | 5-bromoquinolina                              | SC_3186                   |                             | 400,2                  |
| SC_3197 | cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ii)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   | INT-976    | 6-bromindolina                                | SC_3186                   |                             | 390,2                  |
| SC_3198 | éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-4-metilpiridina-2-carboxílico | INT-976    | 5-bromo-4-metilpicolinato de metilo           | SC_3186                   |                             | 422,2                  |
| SC_3199 | cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-ii)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976    | 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina              | SC_3186                   |                             | 394,2                  |
| SC_3200 | cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-ii]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  | INT-976    | 5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol | SC_3186                   |                             | 421,2                  |
| SC_3201 | cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-ii)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       | INT-976    | 2-bromo-3-metoxipiridina                      | SC_3186                   |                             | 380,2                  |
| SC_3202 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-ii]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             | INT-976    | 2-bromo-5-trifluorometilpiridina              | SC_3186                   |                             | 418,2                  |
| SC_3203 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-nicotinonitrilo                                        | INT-976    | 3-bromo-5-clanopiridina                       | SC_3186                   |                             | 375,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                      | Reactivo II | Reactivo II                     | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3204 | cis-8-dimetilamino-3-[3-metil-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 | INT-976     | 2-bromo-3-metilpiridina         | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 364,2                  |
| SC_3205 | cis-8-dimetilamino-3-[6-metoxi-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976     | 5-bromo-2-metoxipiridina        | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 380,2                  |
| SC_3206 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              | INT-976     | 1-bromo-3-trifluorometilbenceno | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 417,2                  |
| SC_3207 | cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 | INT-976     | 4-bromobenzo[d][1,3]dioxol      | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 393,2                  |
| SC_3209 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-976     | 3,5-dimetil-1H-pirazol          | SC_3103                   | 1H RMN (DMSO-d6): δ 9,00 (s, 2H), 7,81 (br s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 10H), 1,51 (br m, 2H).                                                                                                         | 446,2                  |
| SC_3210 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-989     | rac-piperidin-3-ol              | SC_3182                   | 1H RMN (DMSO-d6): δ 8,48 (s, 2H), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,00-1,66 (m, 12H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,34 (t, 2H). | 451,2                  |
| SC_3211 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-989     | rac-piperidin-3-ol              | SC_3182                   | 1H RMN (DMSO-d6): δ 8,48 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,40-3,39 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,00-1,66 (m, 12H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (t, 2H).                     | 451,3                  |
| SC_3212 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-989     | 2-piperazin-1-etanol            | SC_3120                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,37 (p, 5H), 7,27 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,53 (q, 4H), 2,49-2,27 (m, 7H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H).                                                                                                      | 480,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                   | Reactivo<br>I | Reactivo II                                                                                                  | en analogía con el<br>método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                     | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3213 | ácido cis-2-{4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il}-acético          | SC_3146       |                                                                                                              | INT_991                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 4H), 7,33 (d, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,19 (s, 2H), 2,62 (t, 4H), 2,37 (d, 2H), 2,20-1,96 (m, 8H), 1,88 (t, 2H), 1,43 (t, 2H).                                                                             | 494,3                     |
| SC_3214 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-pirimidin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona            | INT-989       | 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridina                      | SC_3208                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO + 2 vol % TFA) δ 9,85 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,41 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,66-7,46 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 2H). | 484,3                     |
| SC_3215 | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          | INT-994       | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                                   | SC_3103                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (dd, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,86 (td, 2H), 1,80 (dt, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,09 (td, 2H).                                                                    | 447,2                     |
| SC_3216 | trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8- <i>is</i> -2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-998       | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                                   | SC_3103                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,64 (dt, 2H).                                                 | 439,2                     |
| SC_3217 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8- <i>is</i> -2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | INT-997       | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                                   | SC_3103                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,62 (dt, 2H).                                   | 439,2                     |
| SC_3218 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]iazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976       | 1,1-dioxido de 4-[5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-iazinano (preparado como etapa 1 de SC_3097) | SC_3103                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,25 (dt, 1H), 4,23 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H).                                                                      | 553,2                     |
| SC_3219 | cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-                                                                                                | INT-1000      | 5-bromo-2-(trifluorometil)-pirimidina                                                                        | SC_3103                      | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,25 (dt, 1H), 4,23 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H).                                                                      | 474,2                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                         | Reactivo<br>1 | Reactivo 2                                                                                       | en analogía con el<br>método                            | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                   | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|         | benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-<br>pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-<br>ona                                                      |               |                                                                                                  |                                                         | <sup>1</sup> H: 8,65 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,25 (odd, 1H), 7,19 (odd, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,26 (d, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,78 (d, 2H).                                              |                           |
| SC_3220 | cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-3-il]-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona                     | INT-1000      | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                       | SC_3103                                                 | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,23 (odd, 1H), 7,17 (td, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 5H), 2,19-2,09 (m, 8H), 1,90-1,74 (m, 4H). | 487,3                     |
| SC_3222 | cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona                                                   | INT-976       | N-bencil-5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina                                                        | SC_3103                                                 | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,52 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,30-7,17 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,47-1,43 (m, 2H).                                            | 471,2                     |
| SC_3223 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-N-[2-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-pirimidina-2-carboxílico | INT-976       | 5-bromopirimidina-2-carboxilato de etilo (etapa 1), 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-amina (etapa 3) | SC_3103 (etapa 1), INT-991 (etapa 2), SC_3133 (etapa 3) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,904 (s, 2H), 8,24-8,23 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 16H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,21-2,00 (m, 12H), 1,66-1,64 (m, 2H).                  | 585,3                     |
| SC_3225 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[2-hidroxi-etil]-metil-amino]pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona                                           | INT-989       | 2-(metilamino)etanol                                                                             | SC_3182                                                 | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,46 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 3,61-3,50 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 10H), 1,47-1,45 (m, 2H).                                       | 425,2                     |
| SC_3226 | cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-benzamida                                                                          | INT-976       | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                       | SC_3103 (etapa 1), SC_3016 (etapa 2)                    |                                                                                                                                                                                                                                               | 487,3                     |
| SC_3227 | cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona                                                | INT-976       | 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina                                                      | SC_3186                                                 |                                                                                                                                                                                                                                               | 417,1                     |
| SC_3228 | cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4,5]decan-2-ona                                                                    | INT-976       | 2-bromo-5-metilpirazina                                                                          | SC_3186                                                 |                                                                                                                                                                                                                                               | 459,1                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                      | Reactivo I | Reactivo II                       | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3229 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              | INT-976    | 4-bromo-5-fluoropirimidina        | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                            | 433,2                  |
| SC_3230 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              | INT-976    | 2-bromo-5-fluoropirimidina        | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                            | 458,1                  |
| SC_3231 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           | INT-976    | 2-bromopirazina                   | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                            | 471,1                  |
| SC_3232 | cis-3-{[2,1,3]benzoxadiazol-5-il}-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            | INT-976    | 5-bromobenzolc[1,2,5]-oxadiazol   | SC_3186                   |                                                                                                                                                                                                                            | 444,1                  |
| SC_3233 | cis-2-{[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxil]-acetamida                          | SC_3169    | cloruro de amonio                 | SC_3133                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,73 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,16 (td, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,01-1,71 (m, 10H), 1,55-1,48 (m, 2H). | 423,2                  |
| SC_3234 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-976    | 4-(5-bromotiofen-2-il)piridina    | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6) δ 8,45-8,43 (d, 2H), 7,87 (br s, 1H), 7,54-7,53 (d, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,35-6,34 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 10H), 1,51-1,49 (m, 2H).          | 433,2                  |
| SC_3236 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       | INT-1002   | morfolina                         | SC_3120                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (dt, 5H), 7,27 (t, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 2,40-2,27 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,43 (d, 2H).                                | 437,3                  |
| SC_3237 | cis-3-{[2-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               | INT-989    | ácido (3,4-difluorofenil)borónico | SC_3129                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 2H), 8,22-8,12 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,06-1,75 (m, 12H), 1,50 (d, 2H).                                                      | 463,2                  |
| SC_3241 | cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida | SC_3213    | cloruro de amonio                 | SC_3133                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 2H), 7,38 (d, 5H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,67 (t, 4H), 3,54-                                                                                             | 493,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                   | Reactivo II | en analogía con el método                                                    | Datos de RMN <sup>1</sup> H | m/z (M+H) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SC_3243 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            | INT-976     | 1-(5-bromo-2-piridil)-4-metilpiperazina                                      | SC_3242 (etapa 2)           | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, 4H), 7,86 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,46 (t, 2H).</p> |
| SC_3244 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-1,4-diazinan-4-il)-4-metilpirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             | INT-976     | 1,1-dióxido de 4-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)-1,4-tiazinano               | SC_3103                     | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 4H), 7,36 (h, 4H), 7,30-7,17 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,13 (t, 4H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,91 (d, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H).</p>                                            |
| SC_3245 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  | INT-976     | 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina                                         | SC_3103                     | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 4H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,28 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,49-2,35 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H).</p>                                            |
| SC_3246 | cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]pirimidina-5-carbonitrilo                 | INT-979     | 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo                                             | SC_3103                     | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 4H), 7,40-7,31 (m, 5H), 3,86 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,16 (td, 2H), 2,00 (s, 7H), 1,83 (d, 2H), 1,50-1,40 (m, 5H).</p>                                           |
| SC_3247 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          | INT-989     | 1-metilpiperazin                                                             | SC_3120                     | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 4H), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,63 (dd, 4H), 2,45-2,29 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 2H).</p>                                                    |
| SC_3248 | cis-8-dimetilamino-1-[1-(hidroxí-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3245     | 4-metilbencensulfonato de [1-(terc-butil)(dimetilsilil)-oxíciclobutil]metilo | INT-988 (etapa 1)           | <p><sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 4H), 7,38 (d, 4H), 7,27 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,26 (dd, 2H), 2,19 (tt, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,00 (s, 6H).</p>                                                                       |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                 | Reactivo I | Reactivo II                        | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                  | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3249 | cis-2-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il]-piridina-5-carbonitrilo   | SC_3246    |                                    | SC_3099                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.95 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.23 (td, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.91 (d, 5H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.73 (t, 2H), 1.42 (d, 2H).                   | 435,3                  |
| SC_3250 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                  | INT-976    | 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.88 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 2H).                            | 419,3                  |
| SC_3251 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo                     | INT-976    | 5-bromopiridina-2-carbonitrilo     | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.92 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H). | 376,2                  |
| SC_3252 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                     | INT-989    | morfolina                          | SC_3120                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.57 (s, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.27 (td, 1H), 3.64 (dd, 4H), 3.59 (dd, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 1.96 (s, 7H), 1.93-1.73 (m, 3H), 1.50-1.44 (m, 2H).                | 437,3                  |
| SC_3253 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-976    | 5-bromo-2-metil-piridina           | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.96 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 7.31-7.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H).                                 | 366,3                  |
| SC_3254 | cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3253    | bromuro de 2-metoxibencil          | SC_3105                   | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.90 (s, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 4H), 6.95-6.87 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.68-2.64 (m, 5H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.49-                                    | 486,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                 | Reactivo I | Reactivo II                                                               | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                       | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3255 | cis-1-((1-hidroxi-ciclobutil)-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(2-fluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3248    |                                                                           | SC_3099                   | 1.43 (m, 4H).<br>1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.31 (td, 2H), 2.15 (td, 2H), 2.07 (d, 1H), 1.93 (d, 7H), 1.83 (dt, 2H), 1.67 (t, 1H), 1.56 (q, 1H), 1.47 (d, 2H).                  | 490,3                  |
| SC_3256 | cis-8-dimetilamino-1-((1-hidroxi-ciclobutil)-metil)-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         | SC_3253    | 4-metilbencensulfonato de 1-(fero-butil)(dimetil)etil-oxociclobutilmetilo | INT-988 (etapa 1)         | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 2H), 7.37 (d, 4H), 7.27 (td, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.67 (qd, 1H), 1.55 (td, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H). | 450,3                  |
| SC_3257 | cis-1-((1-hidroxi-ciclobutil)-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     | SC_3260    |                                                                           | SC_3099                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.29 (td, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.96-1.87 (m, 8H), 1.82 (td, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.54 (dp, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H).          | 422,3                  |
| SC_3258 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                            | INT-976    | 5-bromo-4-metil-piridina-2-carbonitrilo                                   | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.38 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 9H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 2H).                                                       | 390,2                  |
| SC_3259 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                   | SC_3253    | 2-(bromometil)piridina                                                    | SC_3105                   | 1H RMN (DMSO-d6): δ 8.94 (s, 2H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.57-1.42 (m, 4H).                                    | 457,2                  |
| SC_3260 |                                                                                                                                | INT-976    | 5-bromopirimidina                                                         | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41-                                                                                                                                                                                          | 352,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                            | Reactivo<br>i | Reactivo II                                                               | en analogía con el<br>método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3261 | cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-piridin-5-il-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                 | SC_3260       | [1-(terc-butil(dimetil)silil)-oxociclobutil]metil-4-metilbencenosulfonato | INT-988 (etapa 1)            | 7,34 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,50 (t, 2H).<br>1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,37 (d, 4H), 7,27 (p, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,23 (td, 1H), 2,17 (t, 1H), 2,07 (s, 2H), 2,00 (s, 6H), 1,91 (dt, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 5H). | 436,3                     |
| SC_3262 | cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3255       |                                                                           | SC_3099                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 2H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,43 (td, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,99 (td, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H).                                                                                                                                       | 476,2                     |
| SC_3263 | cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                               | INT-976       | 1-bromo-3-fluoro-benceno                                                  | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,58-7,50 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 3H), 6,77-6,71 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,47 (t, 2H).                                                                                                                                                                              | 368,2                     |
| SC_3264 | cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                       | INT-976       | 1-bromo-3-metilsulfonilbenceno                                            | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,28 (qd, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,49-2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,96-1,74 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 2H).                                                                                                                              | 428,2                     |
| SC_3265 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                       | INT-976       | 1-bromo-4-metilsulfonilbenceno                                            | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,83-7,70 (m, 5H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,27 (t, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,49 (t, J = 8,6 Hz, 2H).                                                                                                                                                           | 428,2                     |
| SC_3266 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                | INT-976       | 3-bromopiridazina                                                         | SC_3103                      | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,82 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,2,                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 352,2                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                      | Reactivo<br>i | Reactivo II                                           | en analogía con el<br>método                   | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3267 | cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                              | INT-976       | 4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo<br>(etapa 1)            | SC_3103 (para etapa 1), SC_3099 (para etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 7.55 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.28 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.47-2.29 (m, 1H), 1.97 (s, 10H), 1.54-1.48 (m, 2H).                                                                          |                           |
| SC_3268 | cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                         | INT-976       | 1-bromo-2-fluorobenceno                               | SC_3103                                        | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7.46 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.26 (td, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.49 (t, J = 9.3 Hz, 2H).                                        | 368.2                     |
| SC_3269 | cis-8-Dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976       | 5-bromo-2-fenil-pirimidina                            | SC_3103                                        | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 9.07 (s, 2H), 8.34-8.28 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.06-1.72 (m, 10H), 1.52 (d, J = 10.8 Hz, 2H).                                  | 428.3                     |
| SC_3270 | cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-fenil-3-{2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il}-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3245       | oxetan-3-il-metil 4-metilbencensulfonato<br>(etapa 2) | SC_3099 (para etapa 1), SC_3105 (para etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 5H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H). | 476.2                     |
| SC_3271 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-{2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il}-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3245       | (bromometil)-ciclopropano                             | SC_3099 (para etapa 1), SC_3105 (para etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 7H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.52-0.48                                                         | 460.1                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                      | Reactivo II | Reactivo II                               | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                            | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3272 | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                     | INT-976     | 4-bromobenzonitrilo                       | SC_3103                   | (m, 2H), 0.36-0.36-0.32 (m, 2H).<br>1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.82-375.2 7.71 (m, 3H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H).                                                                    | 375,2                  |
| SC_3273 | cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                         | INT-976     | 1-bromo-4-fluoro-benceno                  | SC_3103                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 368,2                  |
| SC_3274 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo                                     | INT-976     | 2-bromobenzonitrilo                       | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.01-1.75 (m, 10H), 1.59-1.50 (m, 2H). | 375,2                  |
| SC_3276 | cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3256     |                                           | SC_3099                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.54-3.36 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (td, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 7H), 1.81 (td, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H).                            | 436,3                  |
| SC_3277 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                | INT-976     | 4-[(5-bromopirimidin-2-il)metil]morfolina | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 2H), 7.87-7.65 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.28 (dq, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (t, 4H), 2.43 (t, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H).                                                                                           |                        |
| SC_3278 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona  | INT-989     | N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina        | SC_3120                   | 1H RMN (DMSO-d6) δ 8.50 (s, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 12H), 1.50-                                                                                                         | 465,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                                                                       | Reactivo<br>Int. | Reactivo II                                                                                                                                | en analogía con el<br>método                                               | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3279 | amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-<br>hidroan-3-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-3-il]-N-[2-[2-(2-<br>metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-<br>carboxilato | INT-990          | 4-metilbencensulfonato de (1-(terc-<br>butildimetilsililo)ciclobutil)metilo<br>(etapa 1), 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-<br>amina (etapa 2) | SC_3105 (etapa 1),<br>SC_3133 (etapa 2)                                    | 1.44 (m, 4H).<br>1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 2H), 8.63 (t, 1H), 7.36-7.33 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.52-3.34 (m, 16H), 3.35 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H).                | 669.4                     |
| SC_3280 | cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-<br>metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                                             | INT-976          | 1-bromo-2-fluoro-4-<br>(metilsulfonil)benzeno (etapa 1),<br>(bromometil)ciclopropano (etapa 2)                                             | SC_3103 (para<br>etapa 1), SC_3105 (para<br>etapa 2), SC_3099<br>(etapa 3) | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.86 (t, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09 (d, 2H), 2.29-2.22 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 5H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H). | 486.2                     |
| SC_3281 | cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-2-il]-<br>metil-amino]-acetamida                                                                                 | INT-989          | clorhidrato de 2-(metilamino)acetamida                                                                                                     | SC_3120                                                                    | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.48 (s, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 10H), 1.45 (m, 2H).                                                                                                        | 438.2                     |
| SC_3282 | cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-3-il]-pirimidin-2-<br>il]-amino]-acetamida                                                                                       | INT-976          | (5-bromopirimidin-2-<br>il)(cianometil)carbamato de terc-butilo<br>(etapa 1)                                                               | SC_3103 (para<br>etapa 1), etapa 3 de<br>SC_3100 (para<br>etapa 2)         | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.45 (s, 2H), 7.39-7.33 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 10H), 1.45 (m, 2H).                                                                                                        | 424.2                     |
| SC_3283 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-<br>metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-<br>1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                                    | SC_3284          |                                                                                                                                            | SC_3099                                                                    | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.61 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 5H), 1.72 (t, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H).                                       | 473.3                     |
| SC_3284 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-<br>[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-                                                                                                    | INT-984          | 5-bromo-4-metil-2-<br>(trifluorometil)piridina                                                                                             | SC_3103                                                                    | 1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 4H), 7.27-                                                                                                                                                                                                                    | 487.3                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                               | Reactivo I | Reactivo II                           | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                           | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                              |            |                                       |                           | 7.23 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 5H), 2.00 (m, 6H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.46 (t, 2H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H).                                                                               |                        |
| SC_3285 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico | SC_3239    | cloruro de tiofeno-2-carbonilo        | SC_3240                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): 6.8-9.0 (s, 2H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (d, 5H), 7.27 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 10H), 1.54-1.48 (m, 2H).                                              | 477, 2                 |
| SC_3286 | cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida                             | SC_3239    | cloruro de benzilo                    | SC_3240                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): 6.8-9.0 (s, 2H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (d, 5H), 7.27 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 10H), 1.54-1.48 (m, 2H).                                              | 471, 3                 |
| SC_3287 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofeno-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                          | INT-976    | 2-bromo-5-feniltiofeno                | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): 6.7-8.0-7.70 (br s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.38-7.28 (m, 7H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 10H), 1.48 (m, 2H).                                                                                | 432, 2                 |
| SC_3288 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-984    | 1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)benzeno | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (CDCl3): 6.7-4.9 (d, 1H), 7.41-7.22 (m, 8H), 4.45 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). | 496, 3                 |
| SC_3289 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             | SC_3288    |                                       | SC_3099                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): 6.7-4.9-7.37 (m, 5H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 5H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.03-1.01 (m, 1H), 0.49-0.45 (m, 2H).                      | 482, 3                 |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                    | Reactivo 1 | Reactivo 2                                                                      | en analogía con el método                      | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3290 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona            | INT-1024   | 1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)benzeno                                           | SC_3103                                        | 0,31-0,28 (m, 2H).<br>1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, 1H), 7,39 (td, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (td, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 8H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H). | 460,3                  |
| SC_3291 | cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona            | INT-1025   | 1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)benzeno                                           | SC_3103                                        | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (td, 2H), 7,16 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H).                                       | 460,3                  |
| SC_3294 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | INT-1024   | 4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)morfolina                                       | SC_3103                                        | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 7,08 (td, 1H), 3,69-3,60 (m, 8H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,96-1,70 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 2H).                                                                                  | 469,3                  |
| SC_3295 | cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | INT-976    | 1-[4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona                     | SC_3103                                        | 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz at 100 °C), δ (ppm) = 7,88 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,53-3,50 (m, 8H), 3,38 (s, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03-1,88 (m, 13H), 1,56-1,51 (m, 2H).                                                             | 491,3                  |
| SC_3296 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976    | 1-[4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona                     | SC_3103                                        | 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,11 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,73 (bs, 4H), 3,52 (bs, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,33 (bs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 13H), 1,56-1,53 (m, 2H).                                                                     | 492,3                  |
| SC_3297 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | INT-976    | 5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (etapa 1), ácido 4-pitidinilborónico (etapa 2) | SC_3103 (para etapa 1), SC_3129 (para etapa 2) | 1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,65 (d, 2H, J = 5,92 Hz), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 5,96                                                                                                                                                                     | 442,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                               | Reactivo II | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                             | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         |                                                                                                                              |             |                           | H <sub>2</sub> , 7.91 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 5H), 2.04 (s, 6H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 2H).                                                                                                                                                                    |                        |
| SC_3298 | cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976     | SC_3103                   | <sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 8.52 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.79-3.78 (t, 4H, 5.08 Hz), 3.57 (t, 4H, 5.26 Hz), 3.39 (s, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 13H), 1.54-1.50 (m, 2H).                                                                        | 546,3                  |
| SC_3299 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona    | INT-976     | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz): δ (ppm) = 8.55 (s, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 5.04 Hz), 3.39 (s, 2H), 3.33 (bs, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 10H), 1.54-1.39 (m, 2H).                                                             | 518,2                  |
| SC_3300 | cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                | INT-976     | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.12 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.64 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 7.46 Hz), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 10H), 1.68-1.64 (m, 2H). | 401,2                  |
| SC_3301 | cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                | INT-976     | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 9.29 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.92 Hz), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 10H), 1.68-1.63 (m, 2H).                                                          | 401,2                  |
| SC_3302 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  | INT-976     | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 11.42 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.43-7.33 (m, 5H), 7.27 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.45-                                                                                                                                       | 390,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                          | Reactivo<br>i | Reactivo ii                                             | en analogía con el<br>método                                                                           | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                       | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| SC_3303 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-<br>liazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-<br>ona                                                       | INT-976       | 4-bromo-2-(piridin-4-il)liazol                          | SC_3103                                                                                                | 2.27 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 10H), 1.56-<br>1.49 (m, 2H);<br>1H RMN (DMSO-d6): δ 8.62 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.61 (s ancho, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 10H), 1.51 (m, 2H). | 434,1                     |
| SC_3304 | cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-<br>amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-<br>fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona<br>(enantiómero 1) | INT-1026      | 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina                      | etapa 2 de<br>SC_3097 (para<br>síntesis), SC_3292<br>y SC_3293 (para<br>separación de<br>enantiómeros) | 1H RMN (DMSO-d6): δ 8.56 (s, 2H), 7.65 (s ancho, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 3.66-3.55 (m, 10H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 6H), 1.86-1.82 (m, 3H), 1.50-1.41 (m, 3H)                                               | 507,3                     |
| SC_3305 | cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-<br>amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-<br>fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona<br>(enantiómero 2) | INT-1026      | 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina                      | etapa 2 de<br>SC_3097 (para<br>síntesis), SC_3292<br>y SC_3293 (para<br>separación de<br>enantiómeros) | 1H RMN (DMSO-d6): δ 8.56 (s, 2H), 7.66 (s ancho, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 3.63-3.49 (m, 12H), 3.31 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.11-1.84 (m, 10H), 1.42 (m, 3H)                                                                                         | 507,2                     |
| SC_3306 | cis-3-[2-(2-(azetidín-1-il)-pirimidín-5-il)-8-<br>dimetilamino-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                               | INT-976       | 2-azetidín-1-il-5-bromo-pirimidina                      | etapa 2 de<br>SC_3242                                                                                  | 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 8.48 (s, 2H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.99 (t, 4H, J = 7.18 Hz), 3.50 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H).                                      | 407,2                     |
| SC_3307 | cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-<br>pirimidín-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                     | INT-976       | 5-bromo-2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-<br>pirimidina   | etapa 2 de<br>SC_3242                                                                                  | 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 8.62 (s, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 4.38 (t, 4H, J = 12.40 Hz), 3.55 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H).                                     | 443,2                     |
| SC_3308 | cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-<br>(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                   | INT-976       | 4-(5-bromo-3-trifluorometil-piridin-2-il)-<br>morfolina | SC_3103                                                                                                | 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 3.71 (bs, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (bs, 4H), 2.37-                                                                                                    | 504,3                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                 | Reactivo I | Reactivo II                                      | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3309 | cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3308    |                                                  | SC_3099                   | 2.32 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 2H).<br>1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 490.4 100 °C): δ (ppm) = 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 8.12 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 7.62 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.38 Hz), 7.14 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 6H), 3.03 (t, 4H, J = 8.88 Hz), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 8H), 1.58-1.55 (m, 2H). |                        |
| SC_3310 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-976    | 2-bromo-5-(trifluorometil)-piridina              | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.32-8.26 (m, 2H), 7.96-7.82 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.47 (t, 2H).                                                                                                                                                             | 435,2                  |
| SC_3311 | cis-8-dimetilamino-3-[5-metilsulfonil-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    | INT-976    | 2-bromo-5-metilsulfonilpiridina                  | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.66 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.03-1.68 (m, 10H), 1.52-1.46 (m, 2H).                                                                                                                                                 | 429,2                  |
| SC_3312 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo                            | INT-976    | 6-bromopiridina-3-carbonitrilo                   | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H).                                                                                                                                                                  | 376,2                  |
| SC_3314 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxopiperazin-1-il)-piridin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona    | INT-976    | 4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona | SC_3103                   | 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 464.2 100 °C): δ (ppm) = 8.14 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29 (bs, 2H), 2.33 (bs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 10H), 1.53 (bs, 2H).                                                                                                                | 464,2                  |
| SC_3315 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-                                                                       | SC_3312    |                                                  | SC_3016                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.96-7.82 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.47 (t, 2H).                                                                                                                                     | 394,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                       | Reactivo<br>I | Reactivo II                                      | en analogía con el<br>método            | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                               | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|         | oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ii)-<br>piridina-2-carboxílico                                               |               |                                                  |                                         | <sup>1</sup> H: 8,10 (dd, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H),<br>7,79 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28<br>(s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,48-2,28 (m, 2H),<br>1,95 (d, 10H), 1,53-1,46 (m, 2H).                                                                                                                              |                           |
| SC_3316 | cis-3-[4-(azetidín-1-ii)-2-metil-pirimidin-5-<br>iii]-9-dimetilamino-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona      | INT-976       | 4-azetidín-1-ii-5-bromo-2-metil-<br>pirimidina   | etapa 2 de<br>SC_3242                   | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a<br>100 °C): δ (ppm) = 7,85 (s, 1H), 7,34-<br>7,23 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 4,11 (t, 4H,<br>J = 7,40 Hz), 3,33 (s, 2H), 2,33-2,30<br>(m, 7H), 2,02 (s, 6H), 1,96-1,87 (m,<br>4H), 1,53-1,48 (m, 2H).                                                     | 421,2                     |
| SC_3317 | cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-3-ii)-benzamida                                     | INT-976       | 2-bromobenzonitrilo                              | SC_3103 (etapa 1),<br>SC_3016 (etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7,50 (s,<br>1H), 7,42 (dd, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H),<br>7,31 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,23-7,13 (m,<br>3H), 3,53 (s, 2H), 2,41-2,27 (m, 2H),<br>1,96 (s, 6H), 1,90 (t, 2H), 1,86-1,88 (m,<br>2H), 1,52-1,48 (m, 2H).                                                    | 393,2                     |
| SC_3318 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-<br>metil)-fenil]-8-ifen-2-ii)-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona             | INT-997       | 1-bromo-2-(metilsulfonilmetil)-benceno           | SC_3103                                 | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 7,47 (dd,<br>1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H),<br>7,29 (ddd, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (ddd,<br>1H), 6,94 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (s,<br>2H), 2,99 (s, 3H), 2,35-2,21 (m, 2H),<br>2,04 (s, 6H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,86-<br>1,70 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H). | 448,2                     |
| SC_3320 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-<br>ii)-pirimidin-5-ii)-8-tiofen-2-ii)-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona | INT-997       | 4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-<br>ii)-morfolina | SC_3319                                 | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 8,15 (d,<br>1H), 7,41 (dt, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05<br>(ddd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 3,71-3,60 (m,<br>8H), 3,44 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H),<br>2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,98-1,88<br>(m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,62-1,54<br>(m, 2H).                                | 457,2                     |
| SC_3321 | cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-<br>piridin-3-ii)-8-fenil-1,3-<br>diazaspiro[4.5]decan-2-ona                   | INT-976       | 5-bromo-2-metilsulfonilpiridina                  | SC_3103                                 | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO): δ 8,89 (d,<br>J = 2,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,9, 2,6<br>Hz, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42-7,34 (m,<br>4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,71 (s, 2H),<br>3,18 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,04-                                                                                      | 429,2                     |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                        | Reactivo I | Reactivo II                                                          | en analogía con el método                                                               | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3322 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-bispiridina-5-yl)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                         | INT-976    | 5-bromopirrol-2,3-bispiridina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1) | SC_3103 (para etapa 1), SC_3173 (para etapa 2)                                          | 1,76 (m, 10H), 1,54-1,48 (m, 2H),<br>1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,75-2,41 (m, 8H, superpuesto con pico de disolvente residual), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H). | 390,2                  |
| SC_3323 | cis-N-[5-(3-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-yl)-pirimidin-3-yl]acetamida (enantiómero 1)                                       | SC_3239    | cloruro de acetilo                                                   | SC_3240                                                                                 | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,40 (s, rotámetro), 7,67 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, rotámetro), 1,96 (s, 6H), 1,97 (s, rotámetro), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H).                                                          | 409,2                  |
| SC_3324 | cis-3-[2-(4-metilpiperazin-1-yl)-pirimidin-5-yl]-8-[metil-(tetrahidroturan-3-yl-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2) | INT-1026   | 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-yl)pirimidina                          | etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros) | de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros)<br>1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (s, 2H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 3,66-3,55 (m, 7H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 11H), 2,01-1,82 (m, 9H), 1,50-1,41 (m, 3H).                                                            | 518,3                  |
| SC_3325 | cis-3-[2-(4-metilpiperazin-1-yl)-pirimidin-5-yl]-8-[metil-(tetrahidroturan-3-yl-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 | INT-1026   | 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-yl)pirimidina                          | etapa 2 de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros) | de SC_3097 (para síntesis), SC_3292 y SC_3293 (para separación de enantiómeros)<br>1H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (s, 2H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 3,66-3,55 (m, 7H), 3,48 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 10H), 2,01-1,83 (m, 10H), 1,50-1,41 (m, 3H).                                                                | 518,3                  |
| SC_3326 | cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-yl-pirimidin-5-yl)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                             | INT-976    | 4-(5-bromo-4,6-dimetil-pirimidin-2-yl)morfolina                      | SC_3103                                                                                 | 465,3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 465,3                  |
| SC_3327 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-yl-pirimidin-5-yl)-8-fenil-2-yl-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                    | INT-1027   | morfolina                                                            | SC_3120                                                                                 | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,58 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,62-3,57 (m, 6H), 2,31-2,27                                                                                                                                                                           | 443,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                     | Reactivo II | Reactivo II                                               | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3328 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-pindina-3-carboxílico           | SC_3312     |                                                           | SC_3016                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (dq, J = 13.7, 6.6, 5.6 Hz, 5H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H). | 394.2                  |
| SC_3329 | cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona     | INT-997     | 5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)pirazol                 | SC_3319                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.66-7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H).                                                                                     | 428.2                  |
| SC_3330 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | INT-1027    | 2-(metilamino)etanol                                      | SC_3120                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.61 (dd, 2H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.56-1.50 (m, 2H).                                                                                           | 431.2                  |
| SC_3331 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidroindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | INT-1027    | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)indolin-2-ona | SC_3208                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.46 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.96 (t, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H).                                                     | 489.2                  |
| SC_3332 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)-pindin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona          | INT-976     | 4-(5-bromo-4-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona        | etapa 2 de SC_3097        | 1H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 7.89 (s, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.68 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.39 (s, 2H), 3.30 (bs, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H).                                                                                     | 463.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                        | Reactivo I | Reactivo II                                                                      | en analogía con el método                      | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3333 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    | INT-976    | 5-bromo-2-cloro-4-metil-piridina (etapa 1), 2-tributylsteanil-piridina (etapa 2) | SC_3103 (para etapa 1), SC_3102 (para etapa 2) | 2,03-1,86 (m, 10H), 1,56-1,51 (m, 2H),<br>1H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 8,64 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,45 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,88 (t, 1H, J = 7,04 Hz), 7,39-7,35 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,39-2,33 (m, 5H), 2,04 (s, 6H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 2H) | 442,3                  |
| SC_3334 | cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           | INT-976    | 3-bromo-4-metilsulfonil-piridina (etapa 1)                                       | SC_3103 (para etapa 1), SC_3008 (para etapa 2) | 1H-RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8,77-8,72 (m, 2H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 3,60 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,36 (bs, 2H), 2,03-1,82 (m, 10H), 1,60-1,58 (m, 2H)                                                                                                                                                     | 429,3                  |
| SC_3335 | cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       | INT-976    | 7-bromo-benzotiazol                                                              | SC_3103                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 407,1                  |
| SC_3336 | cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       | INT-1025   | 4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)morfolina                                        | SC_3319                                        | 1H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 3,69-3,60 (m, 8H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 2H)                                                                                                                                                         | 469,3                  |
| SC_3337 | cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida | SC_3122    | 2-cloro-N,N-dimetilacetamida                                                     | INT-988 (etapa 1)                              | 1H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (td, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H)                                                                             | 518,3                  |
| SC_3338 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             | INT-989    | 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazolín-1-ona           | SC_3208                                        | 1H-RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,55 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,25 (td, 2H), 1,91 (d, 2H)                                                                                    | 497,3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                 | Reactivo I | Reactivo II                                                    | en analogía con el método                                 | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3339 | cis-2-[(5-{8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il}-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-acetamida                                 | INT-976    | (5-bromo-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-acetonitrilo (etapa 1)   | etapa 2 de SC_3242 (para etapa 1), SC_3016 (para etapa 2) | 2H, 1.43-1.35 (m, 2H);<br><sup>1</sup> H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400.438.4 MHz), δ (ppm) = 7.93 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (bs, 2H), 6.58 (bs, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 5H), 2.03-1.97 (m, 8H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H).        |                        |
| SC_3341 | cis-8-dimetilamino-3-[4-{metilsulfonil-metil}-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                             | INT-976    | 3-bromo-4-metansulfonilmetil-piridina                          | etapa 2 de SC_3097                                        | <sup>1</sup> H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400.443.4 MHz), δ (ppm) = 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 4.88 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 4.88 Hz), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.99-1.83 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 2H). |                        |
| SC_3342 | cis-8-dimetilamino-3-[6-{4-metil-3-oxo-piperazin-1-il}-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                    | INT-976    | 4-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-piperazin-2-ona                  | SC_3242 (etapa 2)                                         | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, CDCl3) δ 8.09 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.32-2.02 (m, 10H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H).             | 463.3                  |
| SC_3343 | cis-8-dimetilamino-3-[2-{2,4-dimetil-pirimidin-5-il}-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                                    | INT-976    | 5-bromo-2,4-dimetil-pirimidina                                 | SC_3103                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 5H), 2.03-1.77 (m, 10H), 1.56-1.49 (m, 2H).                                                                                                        | 380.3                  |
| SC_3344 | cis-8-dimetilamino-3-[2-{1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il}-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético | INT-989    | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona | SC_3208                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (dd, 3H), 7.66-7.51 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.75 (d, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.27 (t, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.39 (t, 2H).                                        | 483.3                  |
| SC_3345 | cis-8-dimetilamino-3-[6-{[2-hidroxi]etil}-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-9-                                                     | INT-976    | 2-[(5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridil)-metil-amino]etanol   | SC_3103                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.55-8.51 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.62 (s, 1H),                                                                                                                                                                                                   | 492.3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                             | Reactivo I | Reactivo II                                                      | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                          | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                      |            |                                                                  |                           | 7,37 (td, 4H), 7,27 (td, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,50 (td, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,48 (t, 2H).                                                                                                             |                        |
| SC_3346 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976    | 3,3,3-trifluoroprop-1-ino, 2-azido-5-bromo-pirimidina            | SC_3313                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,56 (d, 1H), 9,16 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 10H), 1,60-1,47 (m, 2H).                                                         | 487,3                  |
| SC_3347 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-976    | 3-metilbut-1-ino, 2-azido-5-bromo-pirimidina                     | SC_3313                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,10 (s, 2H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 7,28 (td, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,08 (hept, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,01-1,76 (m, 10H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).                                   | 461,3                  |
| SC_3348 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]iazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | INT-976    | 1,1-dióxido de 1,4-diazinano, 5-bromo-2-cloro-piridina (etapa 1) | SC_3242                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,23 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,97 (t, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,04 (t, 4H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H).                    | 484,2                  |
| SC_3349 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-nicotinitrilo                          | INT-976    | 5-bromo-2-cloropiridina-3-carbonitrilo, morfolina                | SC_3242                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,66 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H). | 461,3                  |
| SC_3350 | cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | INT-976    | 5-bromo-1-metilsulfonil-pirrol[2,3-b]piridina                    | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,64 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (dd, 4H), 7,28 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,48-2,29 (m, 2H), 1,98 (s, 10H), 1,53-1,44 (m, 2H).                           | 468,2                  |
| SC_3351 | cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-                                                                              | INT-976    | 4-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol                          | SC_3357                   | <sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 389,3                                                                                                                                                                                                            |                        |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                          | Reactivo I | Reactivo II                                    | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                             | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | 1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                         |            | (etapa 1)                                      |                           | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.77 (bs, 1H), 7.37 (bs, 4H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.81 (bs, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 10H), 1.60-1.56 (m, 2H).                                                                          |                        |
| SC_3353 | cis-8-(8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona  | INT-976    | 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-benceno | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.62 (t, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.97-1.88 (m, 8H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H).                                                                | 452.2                  |
| SC_3355 | cis-8-(8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976    | 4-bromo-1-metil-pirrol-2,3-bispiridina         | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.04 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.08-1.74 (m, 10H), 1.52 (t, 2H).                                                                     | 404.3                  |
| SC_3356 | cis-3-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-8-dimetilamino-2-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                | SC_3351    | cloruro de acetilo                             | SC_3379                   | <sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C) δ (ppm) = 8.12 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 3.64 Hz), 7.36-7.22 (m, 6H), 7.16 (d, 1H, J = 7.80 Hz), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 3.66 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 10H), 1.61-1.56 (m, 2H). | 431.2                  |
| SC_3358 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo             | INT-976    | 6-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo        | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.43-2.15 (m, 5H), 2.11-1.70 (m, 10H), 1.52 (s, 2H).                                                                                                      | 390.2                  |
| SC_3359 | cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo            | INT-976    | 6-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbonitrilo       | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.52 (t, 2H).                                                                                   | 394.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                 | Reactivo II | Reactivo II                                                           | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                          | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3361 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metilpíridina-3-carboxílico              | SC_3358     |                                                                       | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,37-2,26 (m, 5H), 2,05-1,75 (m, 10H), 1,51 (t, 2H).                           | 408,2                  |
| SC_3362 | amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoropíridina-3-carboxílico             | SC_3359     |                                                                       | SC_3016                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65-8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,41-2,23 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 10H), 1,50 (t, 2H).            | 412,2                  |
| SC_3363 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-píridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       | INT-1038    | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)píridina                            | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,39-2,25 (m, 8H), 2,01-1,78 (m, 10H), 1,58-1,48 (m, 2H).                                | 447,2                  |
| SC_3364 | cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo                                         | INT-976     | 3-bromopíridina-4-carbonitrilo                                        | SC_3242                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,37 (td, 4H), 7,26 (td, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 7H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).            | 376,2                  |
| SC_3365 | cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-píridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-1045    | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolín-2-ona (etapa 2) | SC_3354                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,28 (dd, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,44-2,22 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 11H), 1,58-1,46 (m, 2H). | 580,2                  |
| SC_3366 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-píridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-1039    | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)píridina                            | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01-1,77 (m, 10H), 1,58-1,49 (m, 2H).                                    | 517,2                  |
| SC_3367 | cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-                                                                                               | INT-1040    | 5-bromo-4-metil-2-                                                    | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01-1,77 (m, 10H), 1,58-1,49 (m, 2H).                                    | 501,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                         | Reactivo I | Reactivo II                                | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                               | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | (trifluorometil)-piridin-3-il)-8-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |            | (trifluorometil)piridina                   |                           | <sup>1</sup> H, 7.79 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 10H), 1.60-1.47 (m, 2H).                                                                                                      |                        |
| SC_3368 | cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-1041   | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 5H), 1.98 (s, 7H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H). | 463,2                  |
| SC_3369 | cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-1042   | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H).                     | 473,1                  |
| SC_3370 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-1024   | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina | SC_3319                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 5H), 1.97 (s, 6H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H).               | 451,2                  |
| SC_3371 | cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-piridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               | INT-989    | metilamina                                 | SC_3239                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO + TFA) δ 381,2 8.69 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.52 (dt, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (d, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H).                                                        |                        |
| SC_3372 | cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-piridin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona    | INT-1042   | 4-(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)morfolina  | SC_3242                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.15 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.70-3.61 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 2.31-2.12 (m, 5H), 2.06 (s, 6H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H).                                   | 491,2                  |
| SC_3373 | amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-                                                                            | SC_3371    | Cloruro de ciclopropanocarbonil            | SC_3240                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.97 (s, 449.3                                                                                                                                                                                                       |                        |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                 | Reactivo I | Reactivo II                                      | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                    | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-ciclopropanocarboxílico                                                    |            |                                                  |                           | 2H, 7.83-7.73 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.47-2.29 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 10H), 1.49 (t, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.70 (dt, 2H).                                                                                |                        |
| SC_3374 | amida del ácido cis-N-{5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico | SC_3371    | cloruro de 2,5-dimetilpirazol-3-carbonilo        | SC_3240                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.27 (td, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.74 (m, 5H), 1.52-1.42 (m, 2H).                            | 503,3                  |
| SC_3375 | cis-2-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                            | INT-976    | 5-bromo-2,4-bis(trifluorometil)piridina          | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.26 (td, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 8H), 1.86 (s, 2H), 1.53 (t, 2H).                                                                           | 487,2                  |
| SC_3376 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976    | 2-[(6-bromo-quinazolin-2-il)-metil-amino]-etanol | SC_3242                   | 1H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8.99 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 9.24 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 10H), 1.56-1.54 (m, 2H). | 475,1                  |
| SC_3377 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                 | INT-976    | 6-bromo-2-morfolin-4-il-quinazolina              | SC_3242                   | 1H RMN a 100 °C (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 8.95 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 3.81-3.67 (m, 10H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 10H), 1.57-1.54 (m, 2H).                               | 487,2                  |
| SC_3378 | cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          | INT-1047   | 2-trifluorometil-5-bromopirimidina               | SC_3103                   | 1H RMN (DMSO-d6) δ 9.21-9.15 (s, 2H), 8.19-8.18 (s ancho, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 4H), 1.91 (m, 7H), 1.47 (s, 2H).                                          | 476,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                                | Reactivo I | Reactivo II                                                                                                             | en analogía con el método                        | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                    | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3380 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                  | INT-976    | 6-bromo-quinazolina                                                                                                     | SC_3103                                          | <sup>1</sup> H RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 9,35 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 9,04), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,56 (bs, 2H).                                           | 402,2                  |
| SC_3381 | cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo                       | INT-976    | 5-bromo-2-cloropiridina-4-carbonitrilo (etapa 1), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolín-2-ona (etapa 2) | SC_3103 (para etapa 1), SC_3129 (para etapa 2)   | <sup>1</sup> H RMN 600 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 6H), 7,27 (td, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 8H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H).                       | 507,3                  |
| SC_3382 | amida del ácido cis-N-{5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il}-N-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico | SC_3371    | cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo                                                                                  | SC_3240                                          | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,79 (ddd, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,17 (td, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 2H). | 493,3                  |
| SC_3383 | cis-N-{5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il}-N,2,2-trimetil-propionamida                            | SC_3371    | cloruro de pivaloilo                                                                                                    | SC_3240                                          | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 2H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 10H), 1,54-1,45 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).                                                                                   | 465,3                  |
| SC_3384 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                        | INT-989    | 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolín-2-ona                                                     | SC_3208                                          | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, CDCl3) δ 9,05 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,35-2,14 (m, 4H), 2,10 (s, 6H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).             | 497,3                  |
| SC_3385 | cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           | INT-976    | 6-bromo-1-(3-tert-butilsilil-1-metoximetil)-2-morfolin-4-il-1H-benzimidazol (etapa 1)                                   | SC_3242 (para etapa 1), etapa 2 de SC_3352 (para | <sup>1</sup> H RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 10,94 (bs, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,06 (m, 2                                                                                                                                                         | 475,2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                            | Reactivo I | Reactivo II                                                               | en analogía con el método                              | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                              | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         |                                                                                                                           |            |                                                                           | etapa 2)                                               | H), 6.84 (bs, 1H), 3.72 (t, 4H, 4.56 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.45 (t, 4H, 4.56 Hz), 2.372,24 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 10H), 1.52-1.50 (m, 2H)                                                                                                                                                   |                        |
| SC_3386 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-1043   | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                | SC_3319                                                | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.54 (d, 2H)                                                 | 465.2                  |
| SC_3387 | cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-1048   | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona               | SC_3129                                                | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 10H), 1.53 (t, 2H)                                                        | 482.3                  |
| SC_3389 | cis-3-[6-(azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona          | INT-976    | 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (etapa 1), azetidina (etapa 2) | SC_3103 (para etapa 1), SC_3120 (para etapa 2, 160 oC) | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.03 (t, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.25 (p, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.89 (s, 4H), 1.47 (t, 2H)                                                               | 453.2                  |
| SC_3390 | cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo              | SC_3364    | bromometilciclopropano                                                    | INT-952                                                | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.29 (ddd, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.58 (d, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.01 (ddt, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 2H) | 430.3                  |
| SC_3391 | cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                       | INT-976    | 2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)piridina                                   | SC_3103                                                | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9.04 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 2H), 1.88-1.89 (m, 10H), 1.52 (t, 2H)                                                                                                   | 487.2                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                       | Reactivo I | Reactivo II                                                                                    | en analogía con el método                                 | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                   | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3392 | cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 | INT-976    | 4-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)morfolina                                                        | SC_3103                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (dd, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.84 (t, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (t, 4H), 2.29-2.12 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.60 (t, 2H).                                                        | 454.3                  |
| SC_3393 | cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-1044   | 5-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)piridina                                                     | SC_3319                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 5H), 1.99-1.90 (m, 8H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H).                                                                           | 467.2                  |
| SC_3394 | cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidroindol-4-il)piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-1049   | 4-(4,4,5,5-tetraetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona                                     | SC_3354                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.48 (t, 2H).              | 482.3                  |
| SC_3395 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-976    | 2-bromo-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol                                                     | SC_3103                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 8H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H).                                                                                                                 | 426.2                  |
| SC_3397 | cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-976    | 2-[(6-bromo-1-(2-trimetilsilil)-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-metil-amino-etanol (etapa 1) | SC_3242 (para etapa 1), etapa 2 de SC_3352 (para etapa 2) | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz a 100 °C), δ (ppm) = 10.62 (bs, 1H), 7.48-7.24 (m, 6H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.66 (t, 2H), J = 5.62 Hz), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.52-1.40 (m, 2H). | 463.3                  |
| SC_3398 | cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  | INT-976    | 4-(5-bromo-3-metil-2-piridil)morfolina                                                         | SC_3103                                                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.71 (t, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.93 (t, 4H), 2.41-2.37 (m, 2H).                                                                                                                           | 450.3                  |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                   | Reactivo I | Reactivo II                     | en analogía con el método                      | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3399 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      | SC_3409    | bromometilciclopropano          | SC_3105                                        | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 1.96 (s, 6H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 2H).</p> <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 501.4 (ppm) = 8.68-8.68 (d, 1H, J = 2.32 Hz), 8.42-8.40 (d, 1H, J = 9.04 Hz), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11-3.10 (d, 2H, J = 6.68 Hz), 2.71-2.68 (d, 2H, J = 13.6 Hz), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 2H).</p> |                        |
| SC_3400 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        | SC_3399    |                                 | SC_3099                                        | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 487.2 (ppm) = 8.72-8.71 (d, 1H, J = 2.28 Hz), 8.42-8.40 (d, 1H, J = 9.04 Hz), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.14-3.13 (d, 2H, J = 6.76 Hz), 2.42 (bs, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 5H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.44-1.41 (d, 2H, J = 12.2 Hz), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.52-0.47 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).</p>                                                                                            |                        |
| SC_3401 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona   | SC_3404    | bromometilciclobutano (etapa 1) | SC_3105 (para etapa 1), SC_3099 (para etapa 2) | <p><sup>1</sup>H RMN a 100 oC (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ (ppm) = 9.23 (s, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.00 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.86 (s, 2H), 3.30-3.28 (d, 2H, J = 7.24 Hz), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.06-1.78 (m, 13H), 1.46-1.43 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                          | 492.1                  |
| SC_3402 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | SC_3404    | bromometilciclopropano          | SC_3105                                        | <p><sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 492.0 (ppm) = 9.21 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.09 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 2.70 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.01-1.00 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                               |                        |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                           | Reactivo I | Reactivo II                                | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                                               | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SC_3403 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona            | SC_3402    |                                            | SC_3099                   | 2H), 0.35-0.33 (m, 2H);<br>1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz), δ 473.4 (ppm) = 9.25 (s, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.04 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.12 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 2.41 (bs, 1H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 7H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 1H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H). |                        |
| SC_3404 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-1024   | 2-trifluorometil-5-bromopirimidina         | SC_3242                   | 1H RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 9.15 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 2H).                                                                                                      | 437.9                  |
| SC_3405 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona | SC_3319    | bromometilciclopropano                     | SC_3105                   | 1H RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.36 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.78-3.67 (m, 5H), 3.10-3.08 (d, 2H, J = 6.12 Hz), 2.64-2.60 (d, 2H, J = 13.32 Hz), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.61-1.49 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.54-0.52 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H).        | 494.3                  |
| SC_3406 | cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona   | SC_3405    |                                            | SC_3099                   | 1H RMN a 100 oC (DMSO-d6, 400 MHz), δ (ppm) = 7.39-7.24 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 5H), 3.11-3.10 (d, 2H, J = 5.40 Hz), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 5H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.54-0.52 (m, 2H).                                    | 480.0                  |
| SC_3407 | cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona                                       | SC_3148    |                                            | SC_3099                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 437.3                  |
| SC_3408 | cis-3-[5-(azetidín-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-                                                                                        | INT-1024   | 5-(azetidín-1-il)-2-cloro-3-metil-piridina | SC_3103                   | 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7.44- 438.3                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |

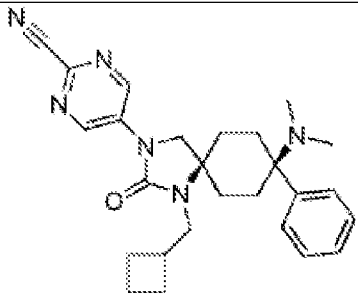
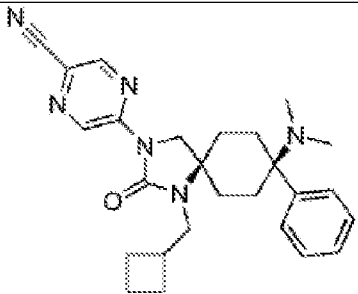
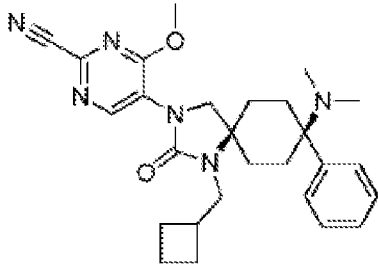
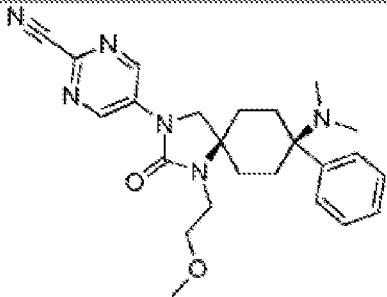
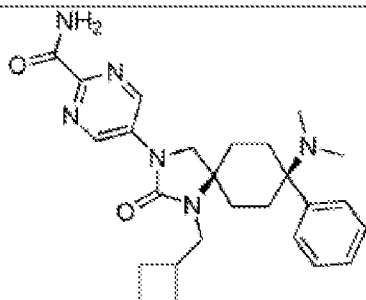
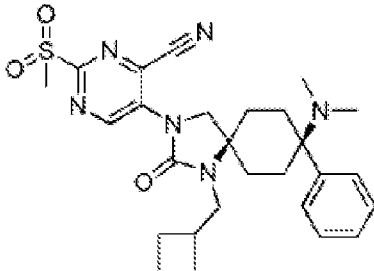
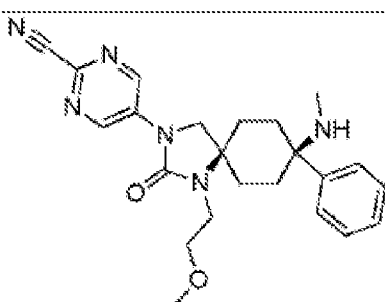
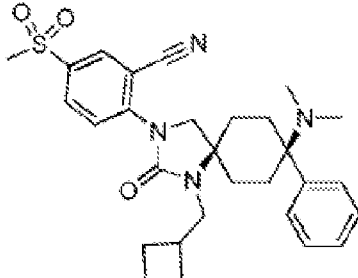
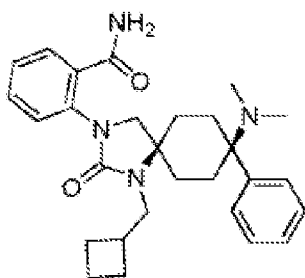
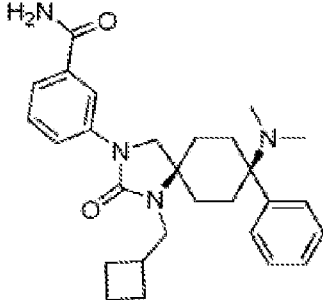
| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                         | Reactivo I | Reactivo II                                                       | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                   | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|         | dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                         |            |                                                                   |                           | 7.36 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 3.82 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.49 (t, 2H).                                                                                                    |                        |
| SC_3409 | cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                  | INT-1024   | 2-bromo-5-metilsulfonil-piridina                                  | SC_3103                   | <sup>1</sup> H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8.67 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.11 (td, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H). | 447.2                  |
| SC_3410 | cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-976    | 2-(azetidin-1-il)-5-bromo-4-fluoropiridina                        | SC_3103                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| SC_3411 | cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               | INT-1024   | 2-(azetidin-1-il)-5-bromopiridina                                 | SC_3103                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| SC_3412 | cis-3-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-1024   | (5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)(ciclopropil)metanona | SC_3103                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| SC_3413 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-hidroxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        | INT-1024   | 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etanol              | SC_3242                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| SC_3414 | cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona     | INT-1024   | 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol        | SC_3242                   |                                                                                                                                                                                                                                                               | 480.2                  |
| SC_3415 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona        | INT-1024   | 5-bromo-1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol           | SC_3242                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| SC_3416 | cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-              | SC_3415    | bromometilciclopropano                                            | SC_3105                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |

| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                              | Reactivo I | Reactivo II                                                                          | en analogía con el método                      | Datos de RMN <sup>1</sup> H | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| SC_3417 | diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                                 | INT-1024   | 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                  | SC_3242                                        |                             |                        |
| SC_3418 | cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida | SC_3417    | bromomeliciclopropano                                                                | SC_3105                                        |                             |                        |
| SC_3419 | cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-bipiridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                       | INT-976    | 5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2,3-bipiridina                                             | SC_3103                                        |                             | 404.3                  |
| SC_3420 | cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2,3-bipiridin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                      | INT-976    | 5-bromo-3-fluoro-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-bipiridina (etapa 1) | SC_3352                                        |                             | 408.2                  |
| SC_3421 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrol-2,3-cipiridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                               | INT-976    | 4-bromo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-cipiridina                    | SC_3352                                        |                             | 390.2                  |
| SC_3422 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                           | INT-989    | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina                             | SC_3354                                        |                             | 430.2                  |
| SC_3423 | cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            | INT-989    | ácido (2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico                                        | SC_3354                                        |                             | 445.2                  |
| SC_3424 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(hofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-1024   | 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (etapa 1), ácido hofen-2-ilborónico (etapa 2)         | SC_3103 (para etapa 1), SC_3354 (para etapa 2) |                             |                        |
| SC_3425 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                              | INT-1024   | 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (etapa 1), morfolina (etapa 2)                        | SC_3103 (para etapa 1), SC_3103 (para etapa 2) |                             |                        |
| SC_3426 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-                                                      | INT-1068   | 2-trifluorometil-5-bromopirimidina                                                   | SC_3103                                        |                             | 502.2                  |

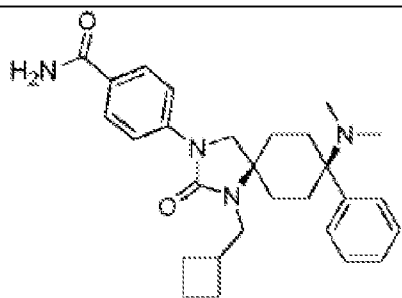
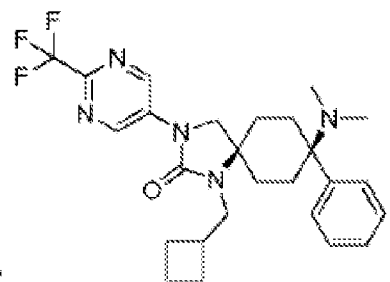
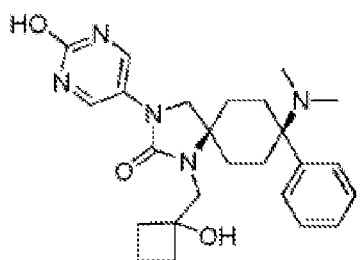
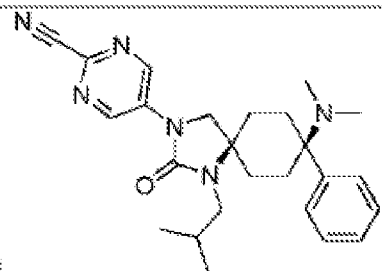
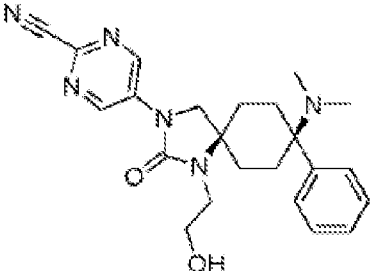
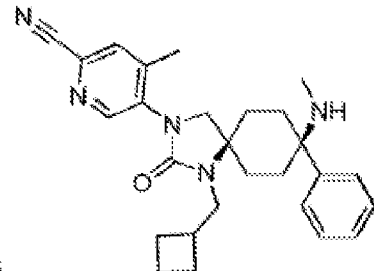
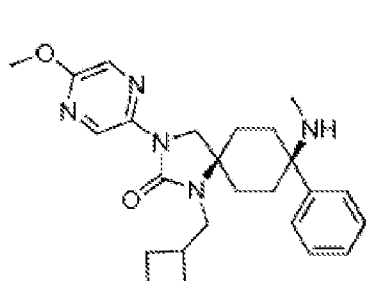
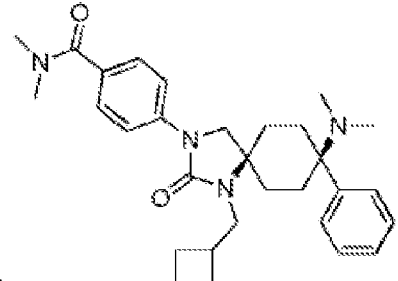
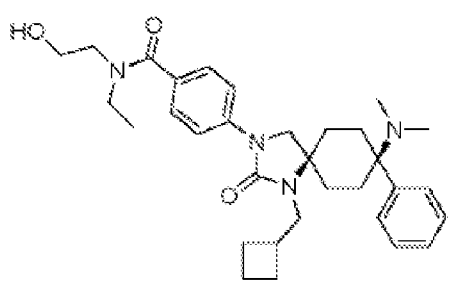
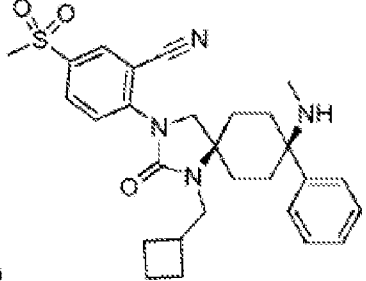
| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                          | Reactivo I | Reactivo II                                                     | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
|         | ii)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                                                                     |            |                                                                 |                           |                             |                        |
| SC_3427 | cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)piridin-5-ii)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               | INT-1070   | 2-trifluorometil-5-bromopirimidina                              | SC_3103                   |                             |                        |
| SC_3428 | cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-ii)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                   | SC_3122    |                                                                 | SC_3099                   |                             |                        |
| SC_3429 | cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ii)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                               | SC_3200    |                                                                 | SC_3099                   |                             |                        |
| SC_3430 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)piridin-3-ii)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                | INT-1024   | 3-bromo-4-(metilsulfonil)piridina                               | SC_3103                   |                             |                        |
| SC_3431 | cis-8-(dimetilamino)-3-(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ii)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    | INT-1024   | 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol                    | SC_3242                   |                             |                        |
| SC_3432 | cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ii)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             | INT-1024   | 5-bromo-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol             | SC_3242                   |                             |                        |
| SC_3433 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ii)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona      | INT-1024   | 5-bromo-1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol      | SC_3242                   |                             |                        |
| SC_3434 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ii)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona | INT-1024   | 5-bromo-1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol | SC_3242                   |                             |                        |
| SC_3435 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-ii)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         | INT-1076   | metilamina                                                      | SC_3239                   |                             |                        |

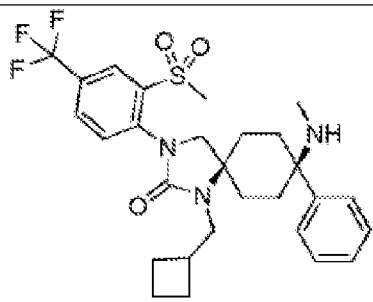
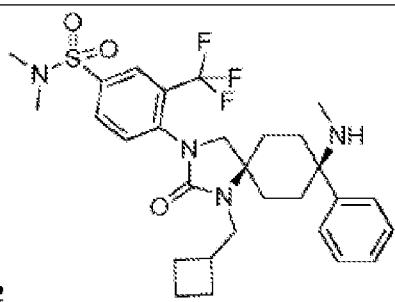
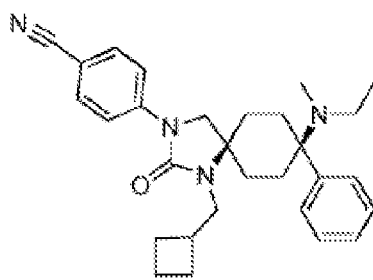
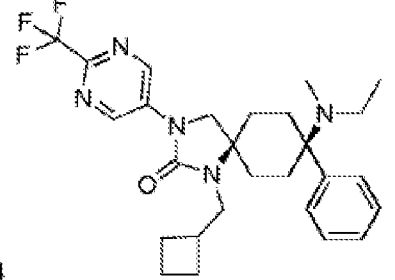
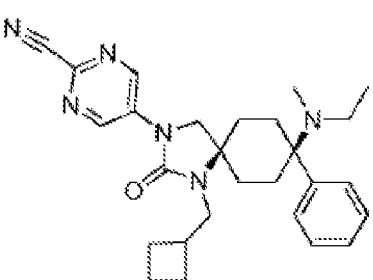
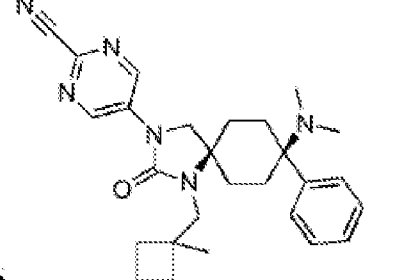
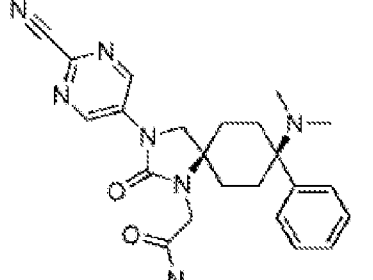
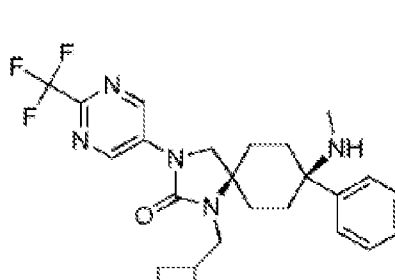
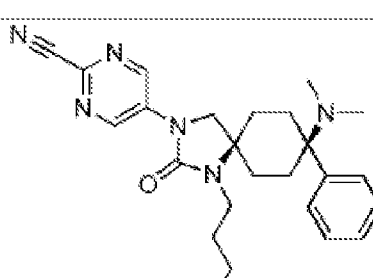
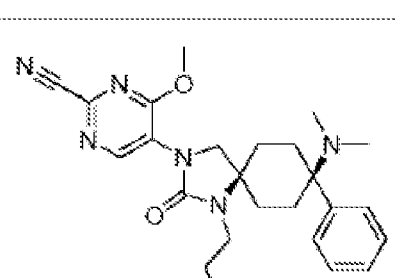
| Ejemplo | Nombre químico                                                                                                                             | Reactivo I | Reactivo II                                                       | en analogía con el método | Datos de RMN <sup>1</sup> H | m/z (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
| SC_3436 | cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-ilo)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           | INT-1076   | ciclopropanol                                                     | SC_3224                   |                             | 440,3                  |
| SC_3437 | cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ilo)-4-metilpirimidin-2-ilo)-N-metilciclopropanocarboxamida | INT-1024   | N-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilo)-N-metilciclopropanocarboxamida | SC_3103                   |                             | 481,3                  |
| SC_3438 | cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-ilo)-4-metilpirimidin-2-ilo)-N-metilpivalamida              | INT-1024   | N-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilo)-N-metilpivalamida              | SC_3103                   |                             | 497,3                  |
| SC_3439 | cis-3-(4-(azetid-1-ilo)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona              | INT-1077   | azetidina                                                         | SC_3120                   |                             | 493,2                  |
| SC_3440 | cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilo)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona         | INT-1077   | oxetan-3-ilmetanol                                                | SC_3224                   |                             | 524,2                  |
| SC_3441 | cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-ilo)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona           | INT-1078   | 2,2,2-trifluoroetanol                                             | SC_3224                   |                             | 508,2                  |
| SC_3442 | cis-3-(2-ciclopropil-4-(2-hidroxetil)(metilamino)pirimidin-5-ilo)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona       | INT-1078   | 2-(metilamino)etanol                                              | SC_3120                   |                             | 483,3                  |

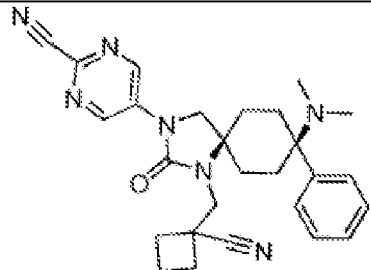
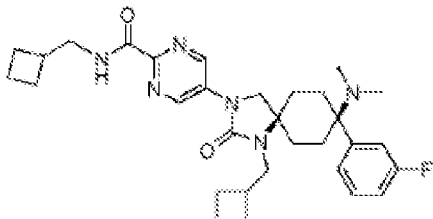
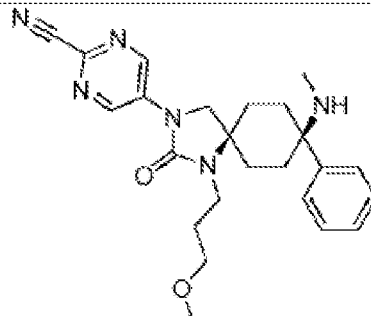
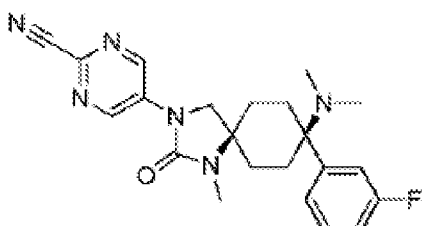
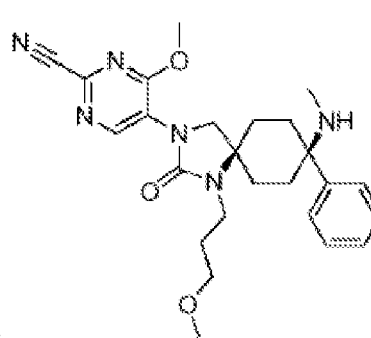
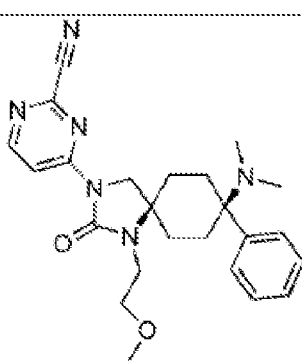
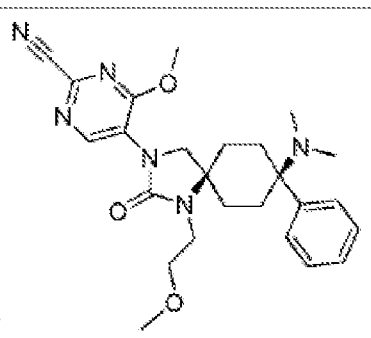
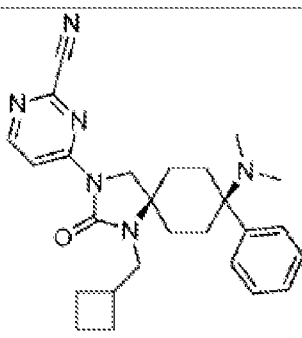
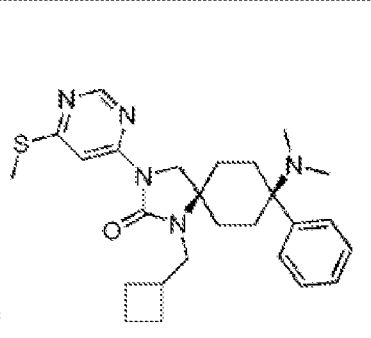
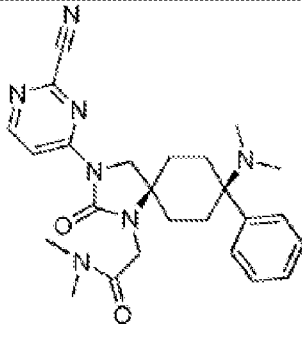
Estructuras químicas de todos los ejemplos

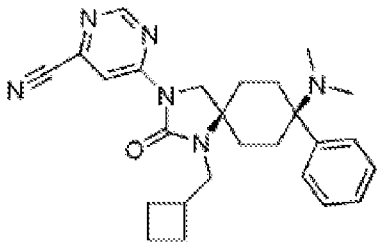
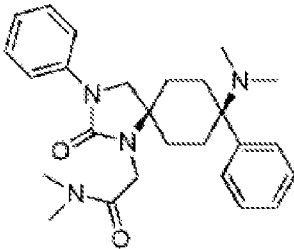
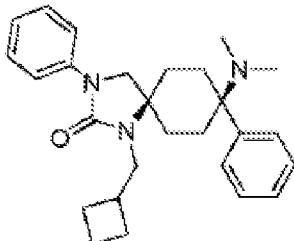
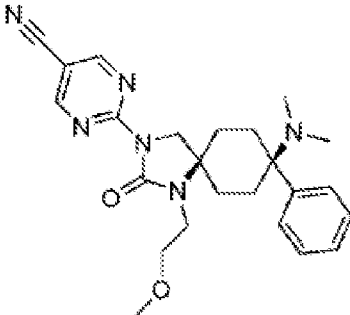
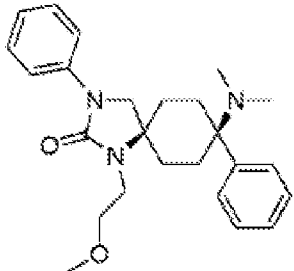
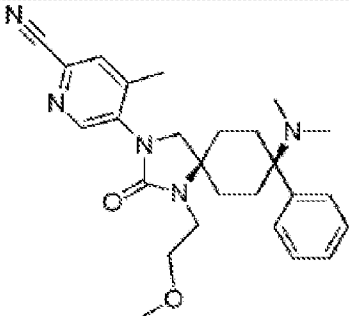
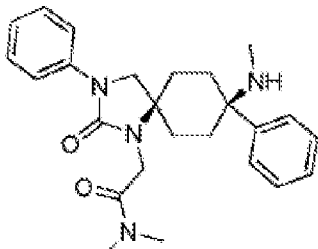
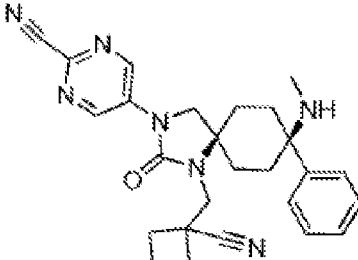
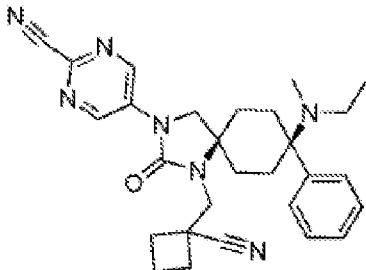
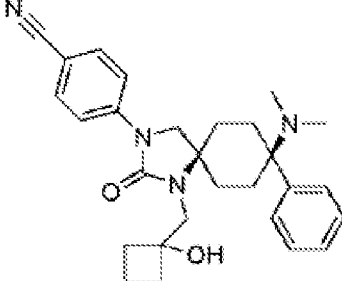
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3001</p>   |  <p>SC_3002</p>   |
|  <p>SC_3003</p>   |  <p>SC_3004</p>   |
|  <p>SC_3005</p>  |  <p>SC_3006</p> |
|  <p>SC_3007</p> |  <p>SC_3008</p> |
|  <p>SC_3009</p> |  <p>SC_3010</p> |

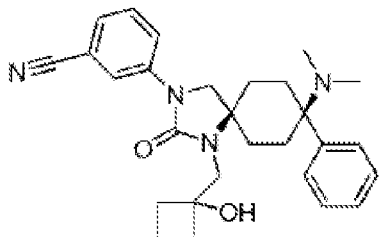
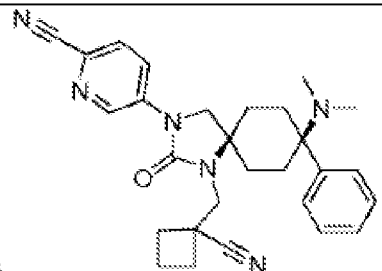
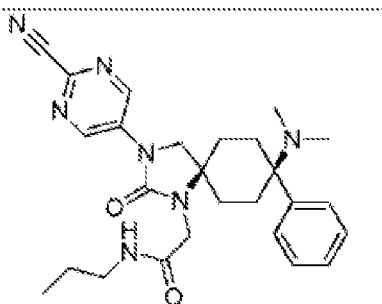
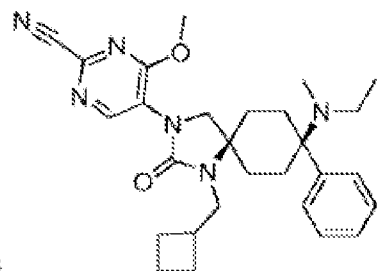
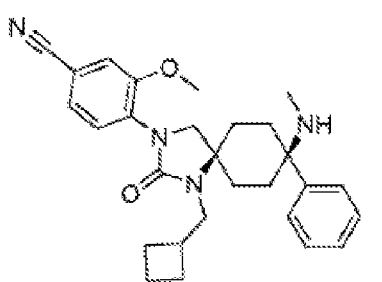
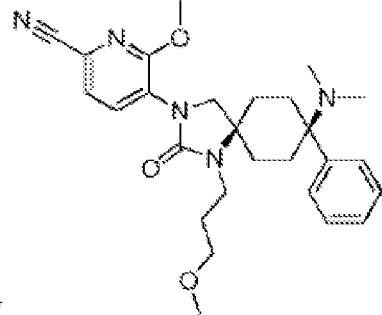
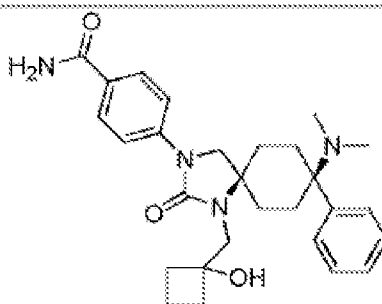
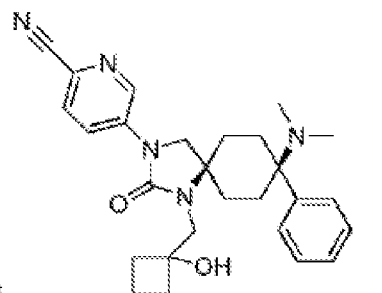
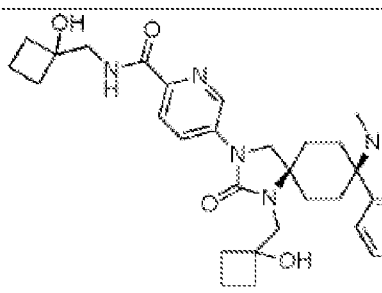
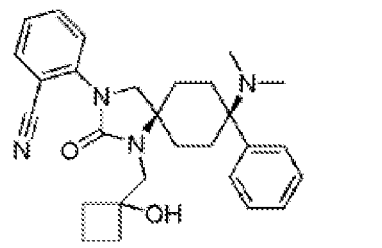
|                 |                |
|-----------------|----------------|
| <p>SC_3011</p>  | <p>SC_3012</p> |
| <p>SC_3013</p>  | <p>SC_3014</p> |
| <p>SC_3015</p>  | <p>SC_3016</p> |
| <p>9SC_3017</p> | <p>SC_3018</p> |
| <p>SC_3019</p>  | <p>SC_3020</p> |

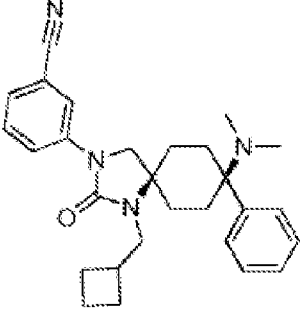
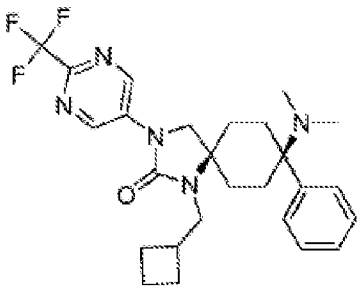
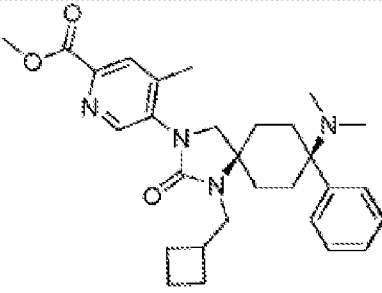
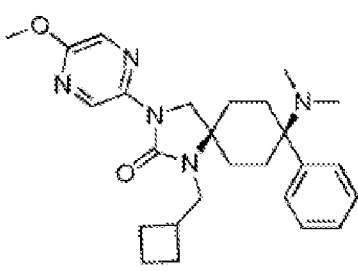
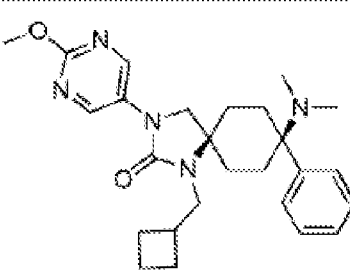
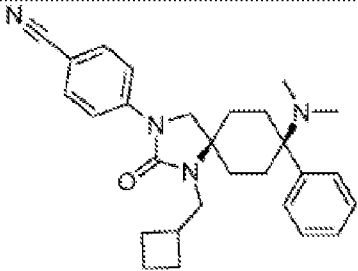
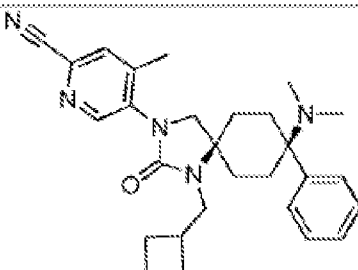
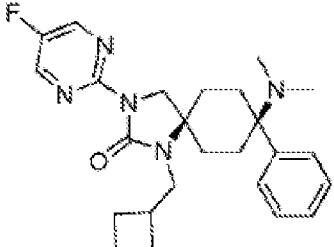
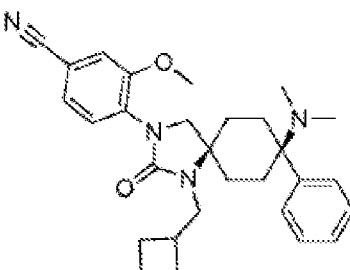
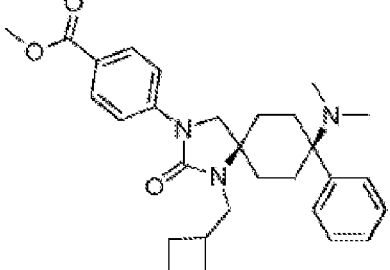
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3021</p>   |  <p>SC_3022</p>   |
|  <p>SC_3023</p>   |  <p>SC_3024</p>   |
|  <p>SC_3025</p>  |  <p>SC_3026</p>  |
|  <p>SC_3027</p> |  <p>SC_3028</p> |
|  <p>SC_3029</p> |  <p>SC_3030</p> |

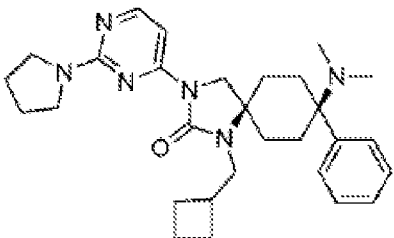
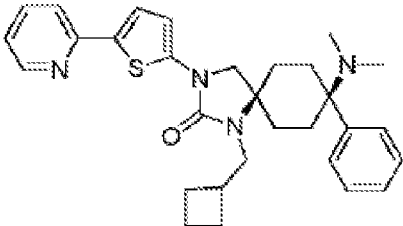
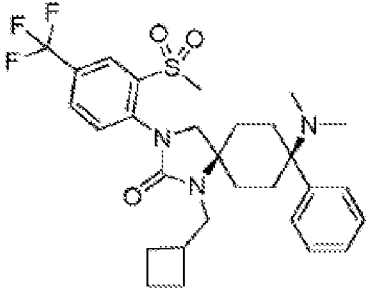
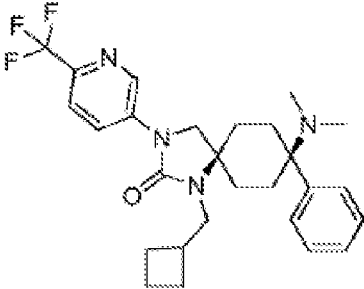
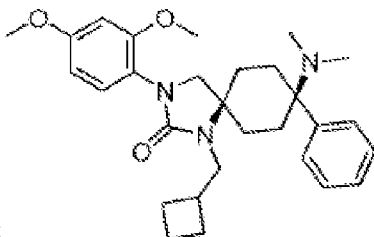
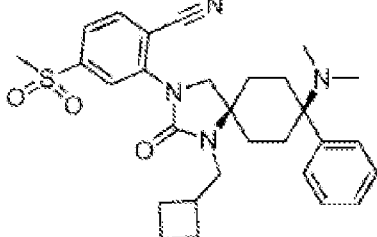
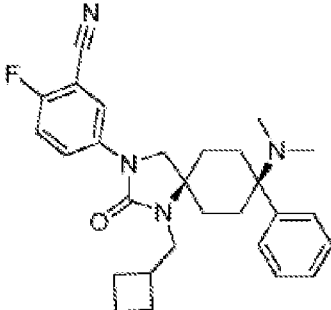
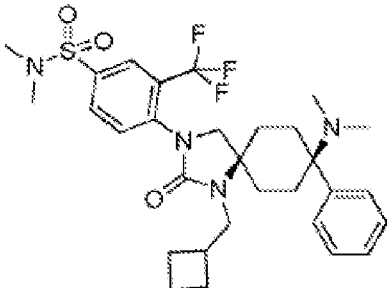
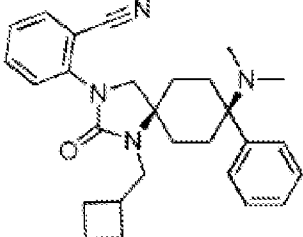
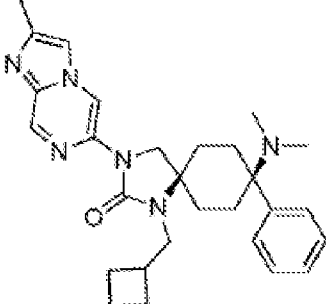
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3031</p>   |  <p>SC_3032</p>   |
|  <p>SC_3033</p>   |  <p>SC_3034</p>   |
|  <p>SC_3035</p>  |  <p>SC_3036</p>  |
|  <p>SC_3037</p> |  <p>SC_3038</p> |
|  <p>SC_3039</p> |  <p>SC_3040</p> |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3041</p>   |  <p>SC_3042</p>   |
|  <p>SC_3043</p>   |  <p>SC_3044</p>   |
|  <p>SC_3045</p>  |  <p>SC_3046</p>  |
|  <p>SC_3047</p> |  <p>SC_3048</p> |
|  <p>SC_3049</p> |  <p>SC_3050</p> |

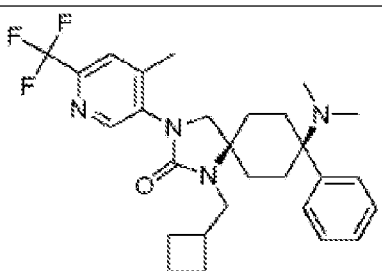
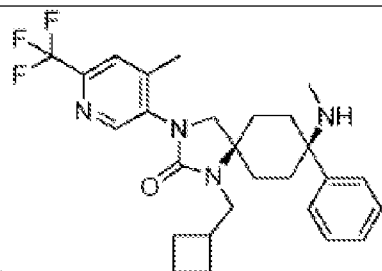
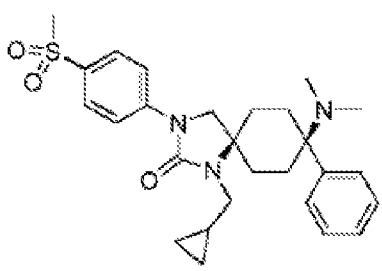
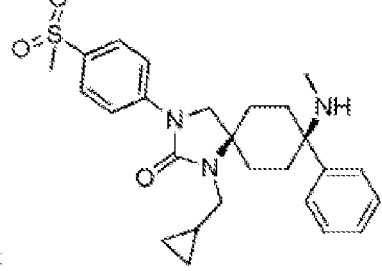
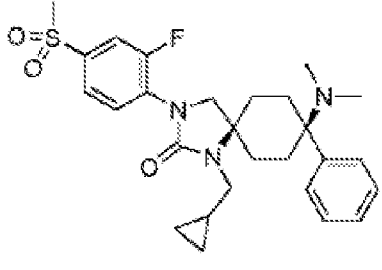
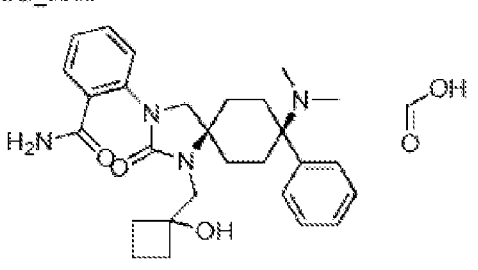
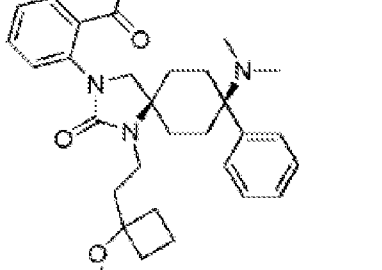
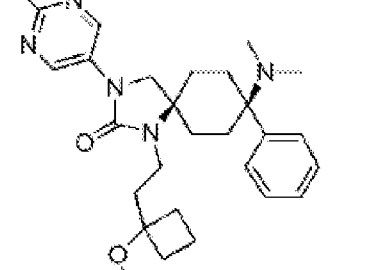
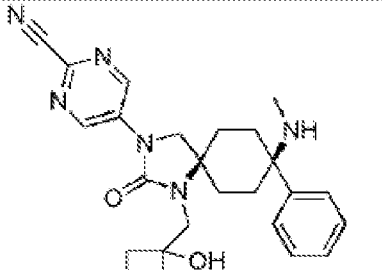
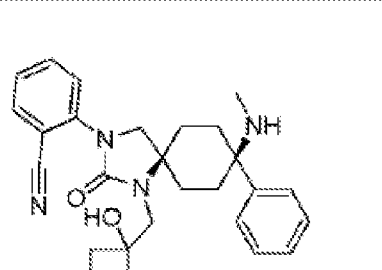
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3051</p>   |  <p>SC_3052</p>   |
|  <p>SC_3053</p>   |  <p>SC_3054</p>   |
|  <p>SC_3055</p>  |  <p>SC_3056</p>  |
|  <p>SC_3057</p> |  <p>SC_3058</p> |
|  <p>SC_3059</p> |  <p>SC_3060</p> |

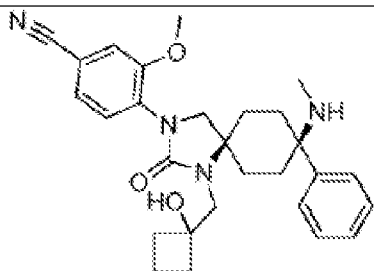
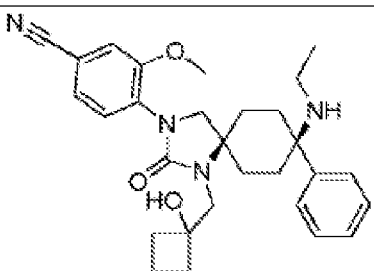
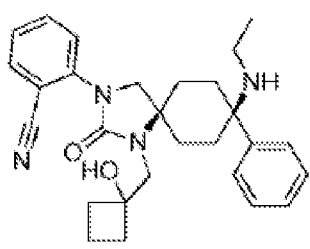
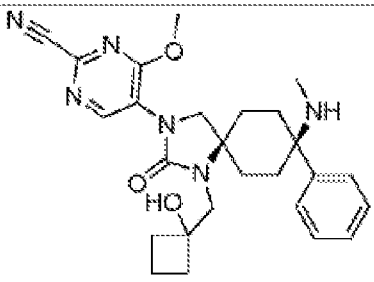
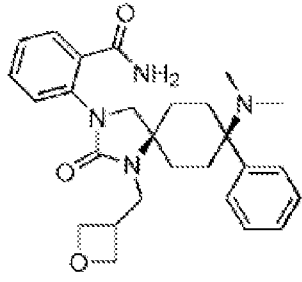
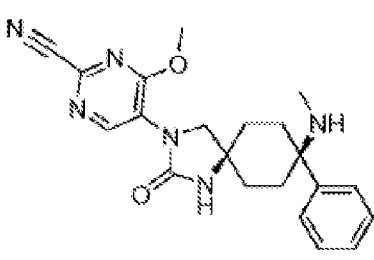
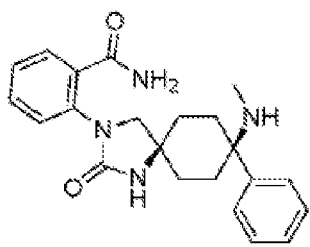
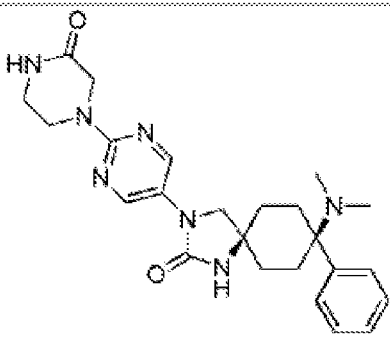
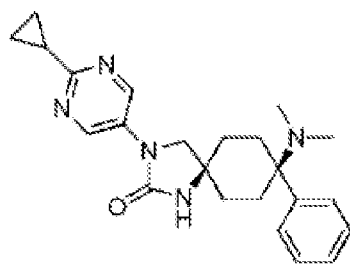
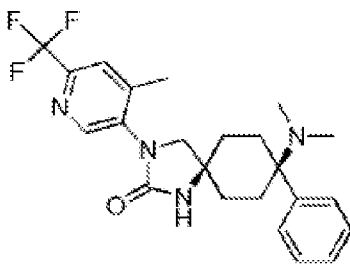
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3061</p>   |  <p>SC_3063</p>   |
|  <p>SC_3064</p>   |  <p>SC_3065</p>   |
|  <p>SC_3066</p>  |  <p>SC_3067</p>  |
|  <p>SC_3068</p> |  <p>SC_3069</p> |
|  <p>SC_3070</p> |  <p>SC_3071</p> |

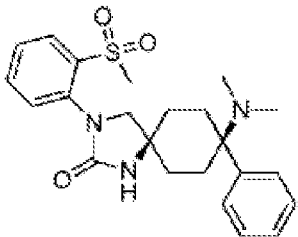
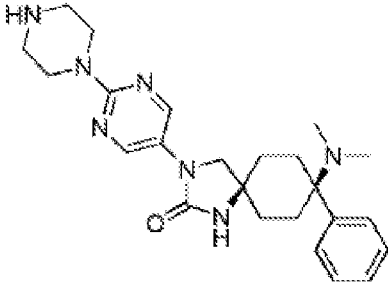
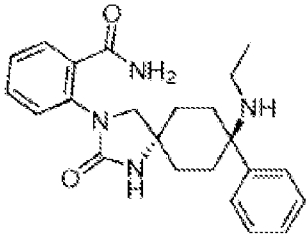
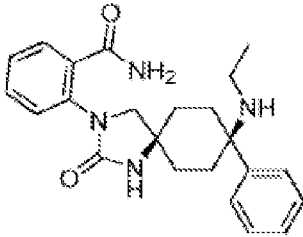
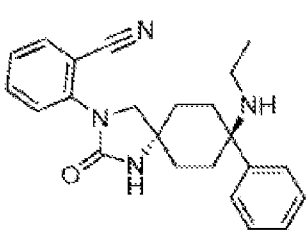
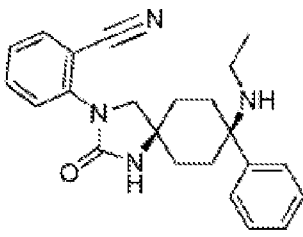
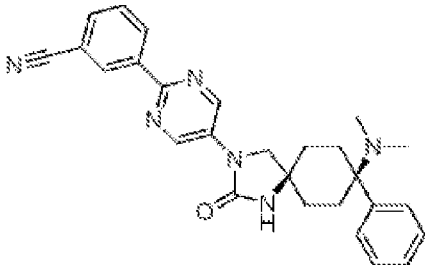
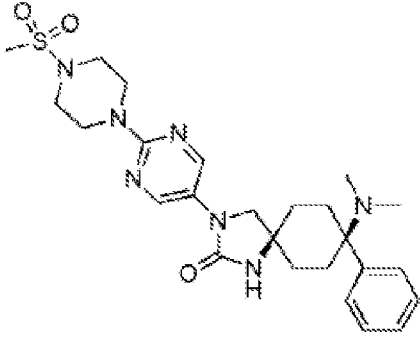
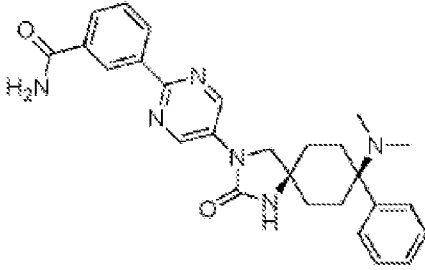
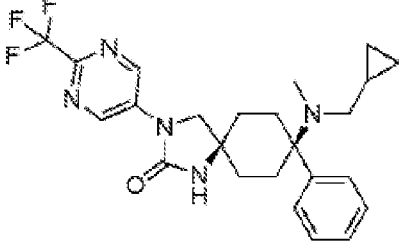
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3072   | <br>SC_3073   |
| <br>SC_3074   | <br>SC_3075   |
| <br>SC_3076  | <br>SC_3077  |
| <br>SC_3078 | <br>SC_3079 |
| <br>SC_3080 | <br>SC_3081 |

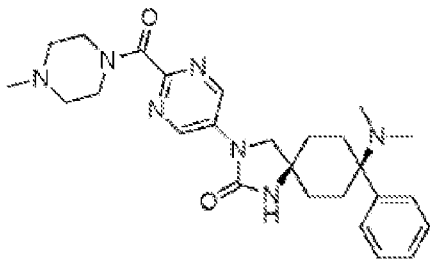
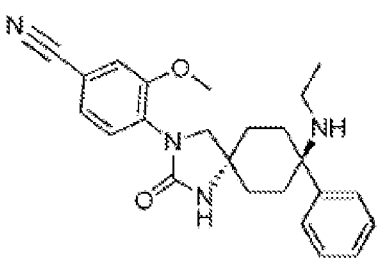
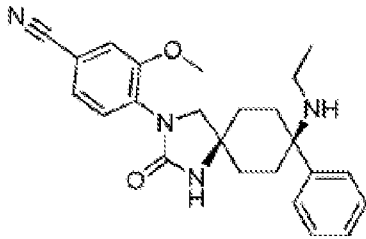
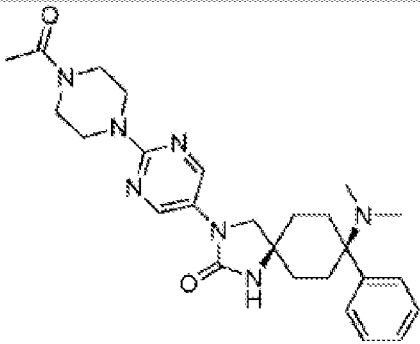
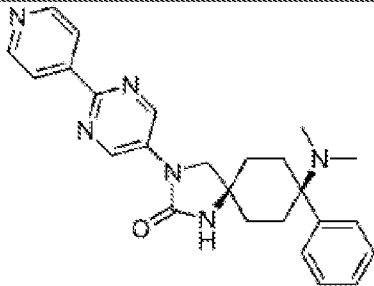
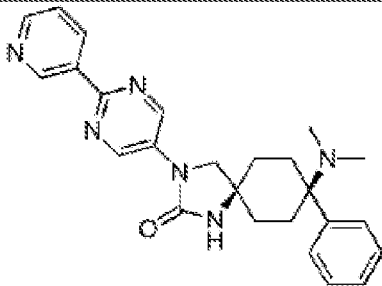
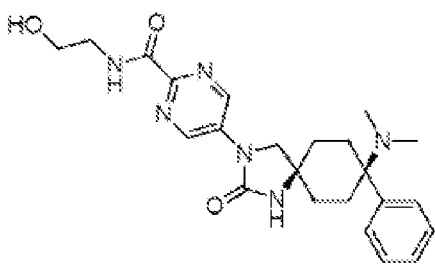
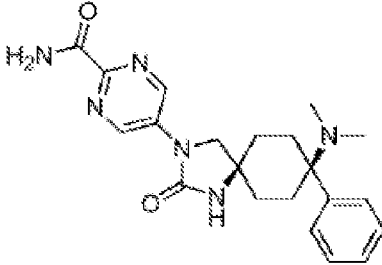
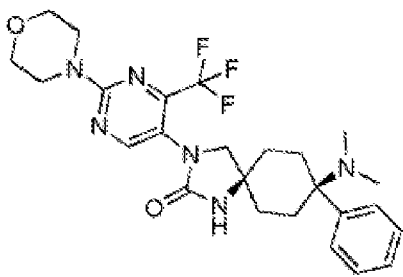
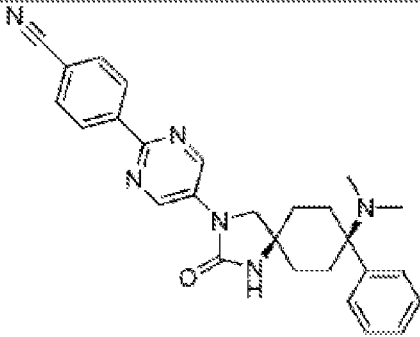
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3082   | <br>SC_3083   |
| <br>SC_3084   | <br>SC_3085   |
| <br>SC_3086  | <br>SC_3087  |
| <br>SC_3088 | <br>SC_3089 |
| <br>SC_3090 | <br>SC_3091 |

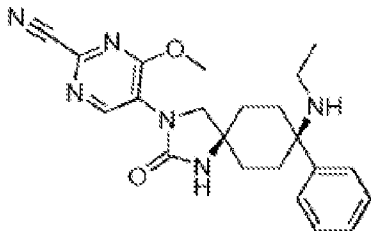
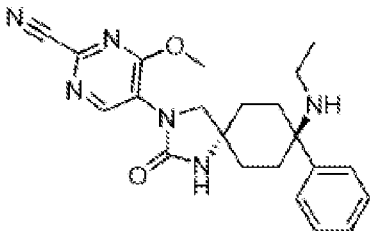
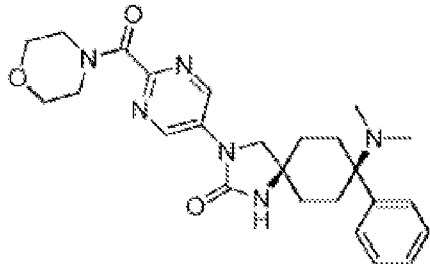
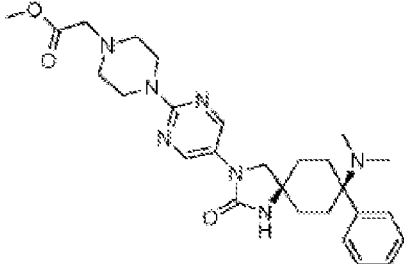
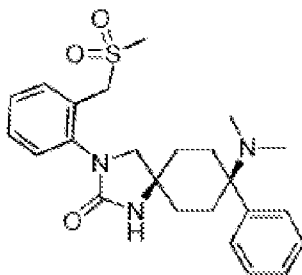
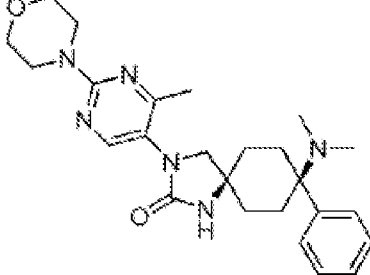
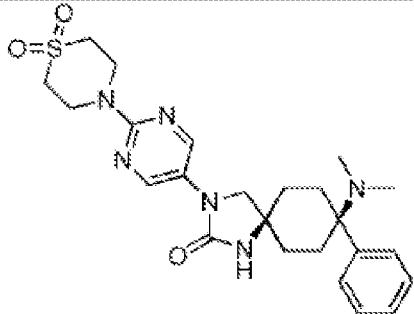
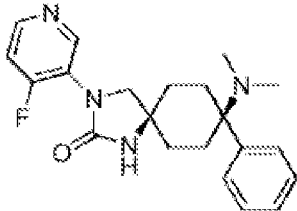
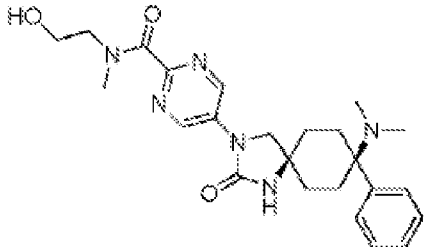
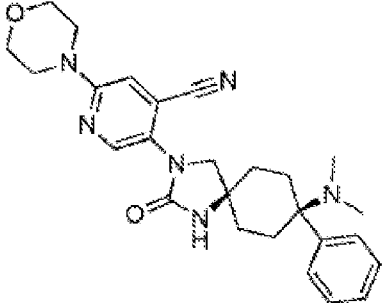
|             |             |
|-------------|-------------|
| <br>SC_3092 | <br>SC_3093 |
| <br>SC_3094 | <br>SC_3096 |
| <br>SC_3097 | <br>SC_3098 |
| <br>SC_3099 | <br>SC_3100 |
| <br>SC_3101 | <br>SC_3102 |

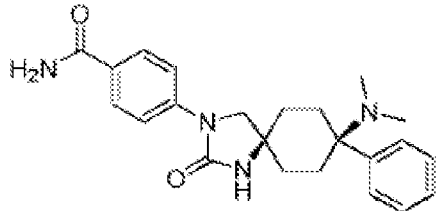
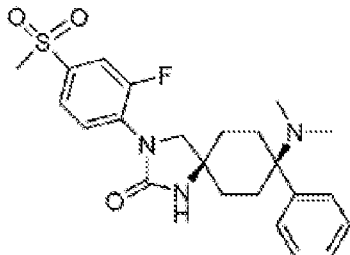
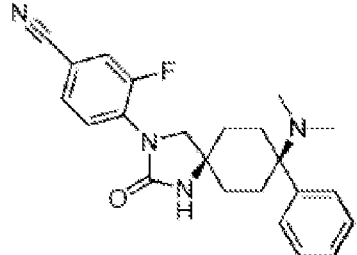
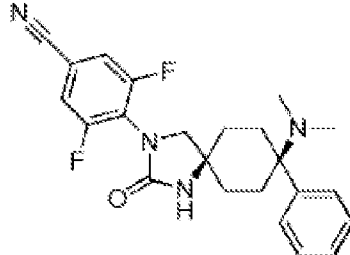
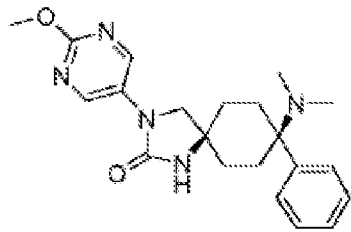
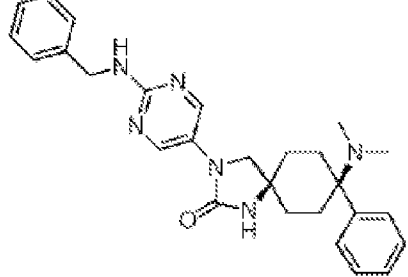
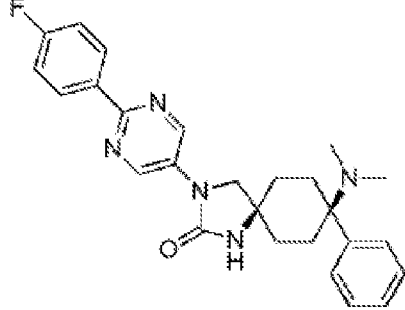
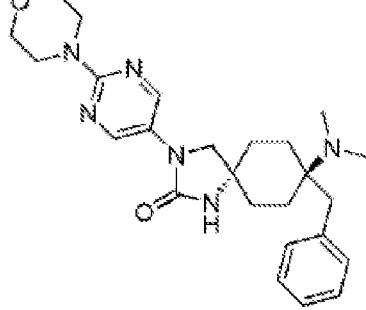
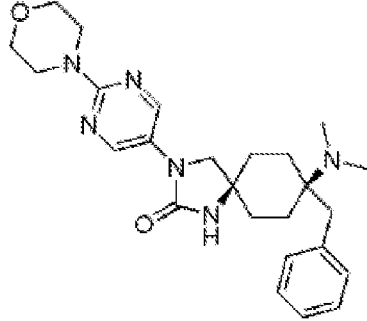
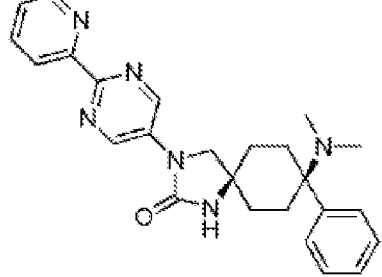
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3103   | <br>SC_3104   |
| <br>SC_3105   | <br>SC_3106   |
| <br>SC_3107  | <br>SC_3108  |
| <br>SC_3109 | <br>SC_3110 |
| <br>SC_3111 | <br>SC_3112 |

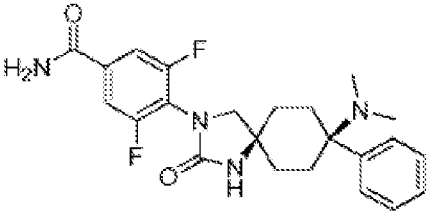
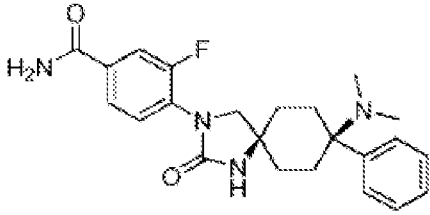
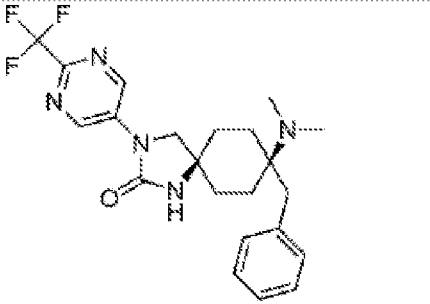
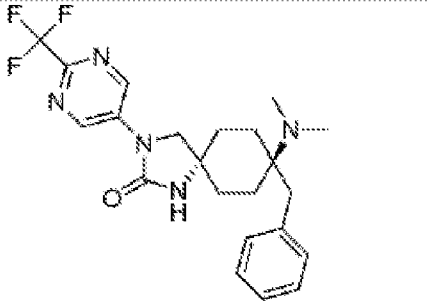
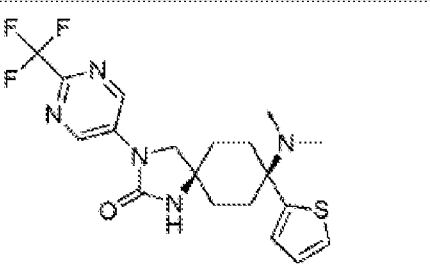
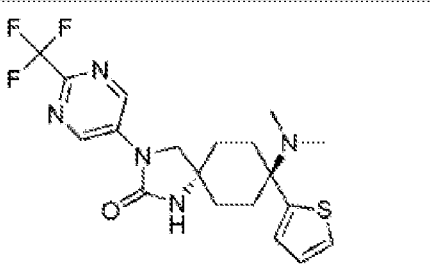
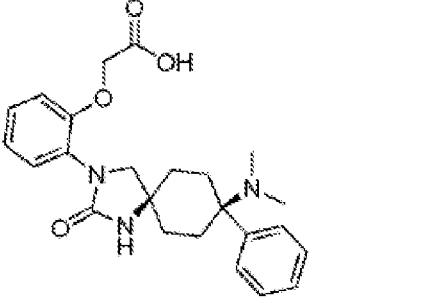
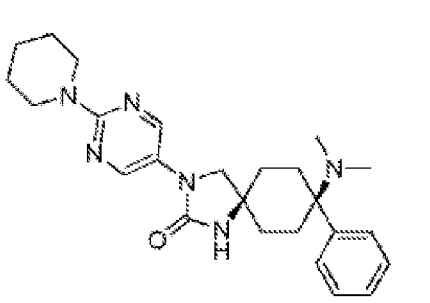
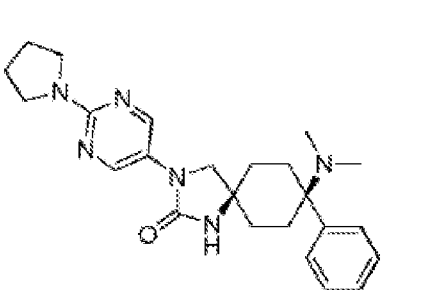
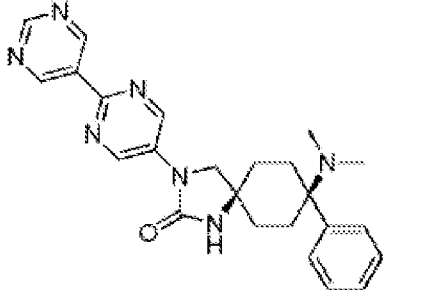
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3113</p>   |  <p>SC_3114</p>   |
|  <p>SC_3115</p>   |  <p>SC_3116</p>   |
|  <p>SC_3117</p>  |  <p>SC_3118</p>  |
|  <p>SC_3119</p> |  <p>SC_3120</p> |
|  <p>SC_3121</p> |  <p>SC_3122</p> |

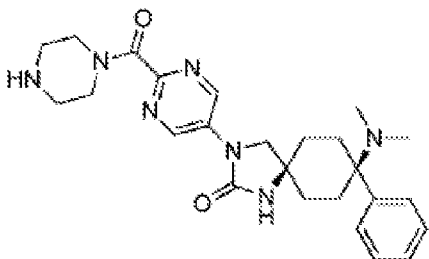
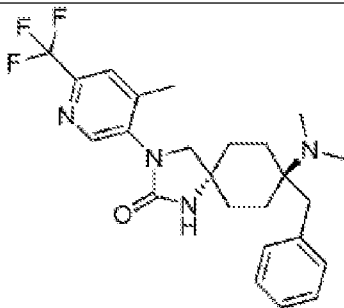
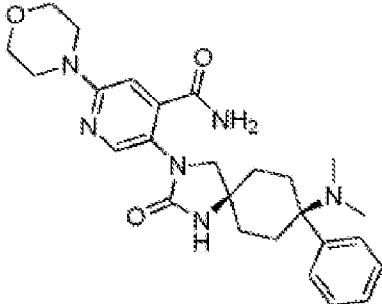
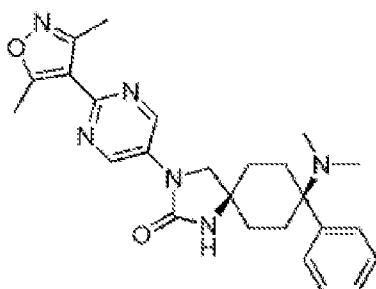
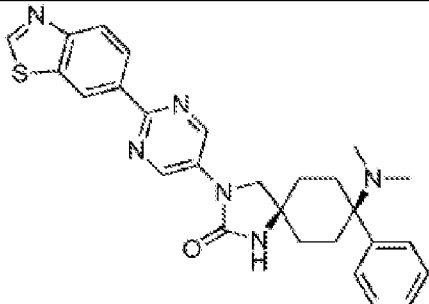
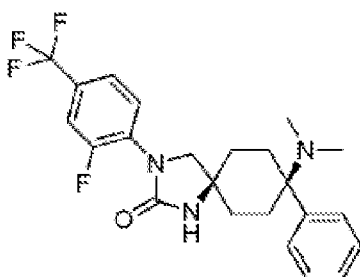
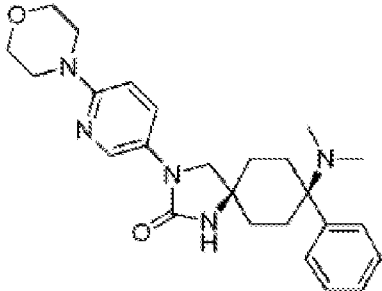
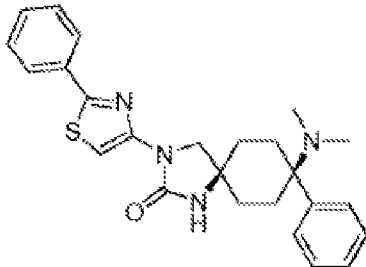
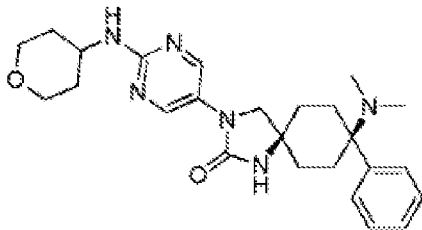
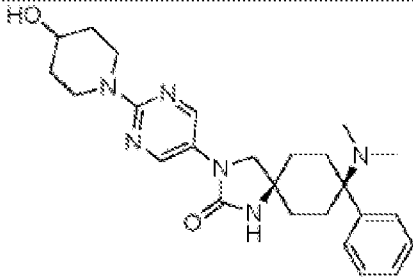
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3123</p>   |  <p>SC_3124</p>   |
|  <p>SC_3125</p>   |  <p>SC_3126</p>   |
|  <p>SC_3127</p>  |  <p>SC_3128</p>  |
|  <p>SC_3129</p> |  <p>SC_3130</p> |
|  <p>SC_3131</p> |  <p>SC_3132</p> |

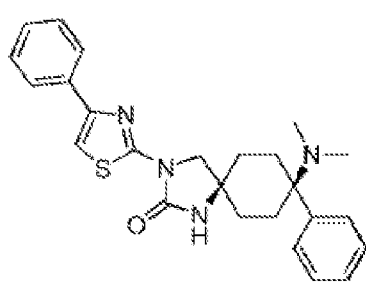
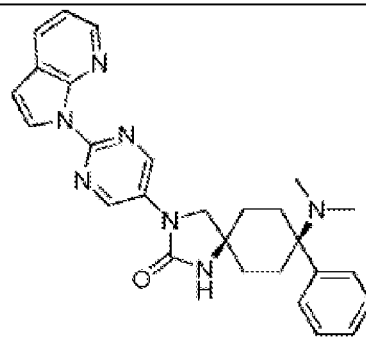
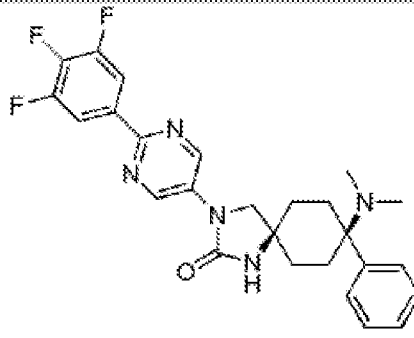
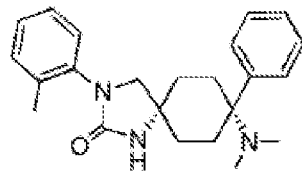
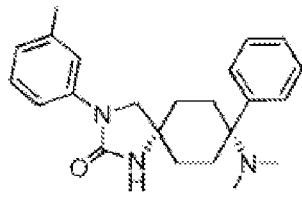
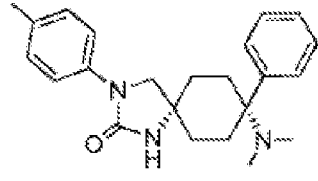
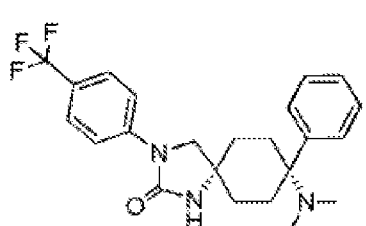
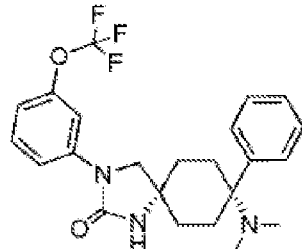
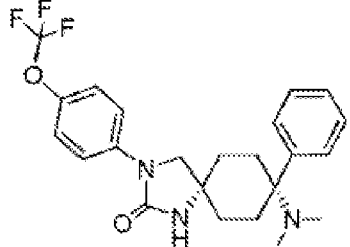
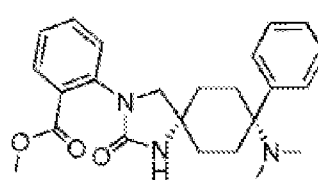
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3133</p>   |  <p>SC_3134</p>   |
|  <p>SC_3135</p>   |  <p>SC_3136</p>   |
|  <p>SC_3137</p>  |  <p>SC_3138</p>  |
|  <p>SC_3139</p> |  <p>SC_3140</p> |
|  <p>SC_3141</p> |  <p>SC_3142</p> |

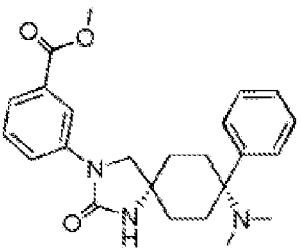
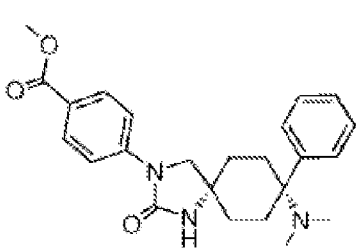
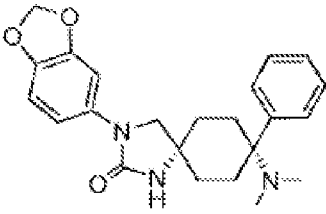
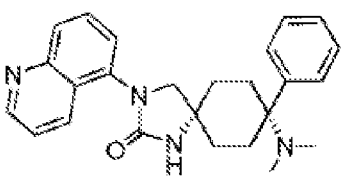
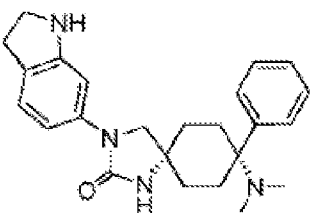
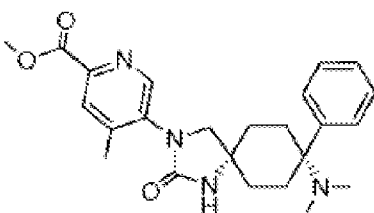
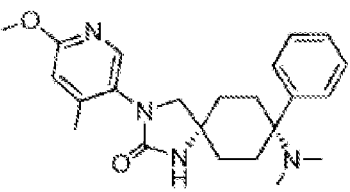
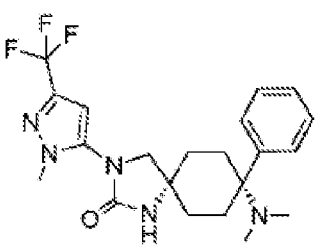
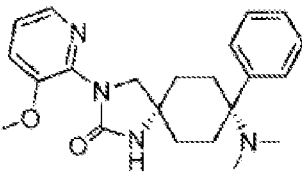
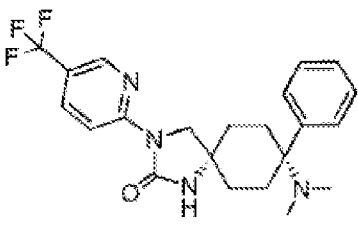
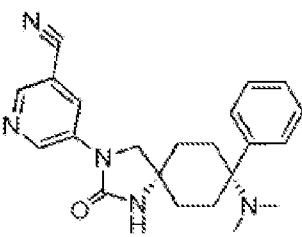
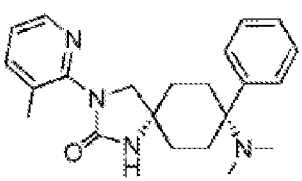
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3143</p>   |  <p>SC_3144</p>   |
|  <p>SC_3145</p>   |  <p>SC_3146</p>   |
|  <p>SC_3147</p>  |  <p>SC_3148</p>  |
|  <p>SC_3149</p> |  <p>SC_3150</p> |
|  <p>SC_3151</p> |  <p>SC_3152</p> |

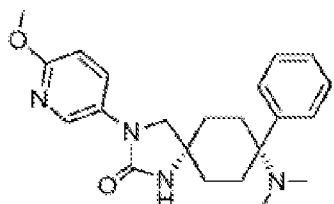
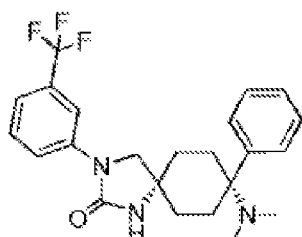
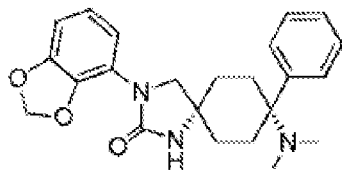
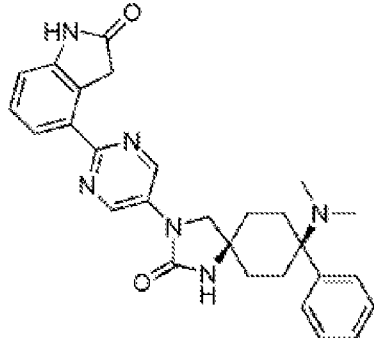
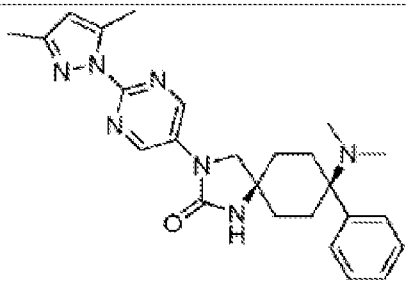
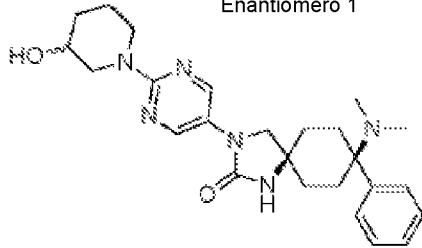
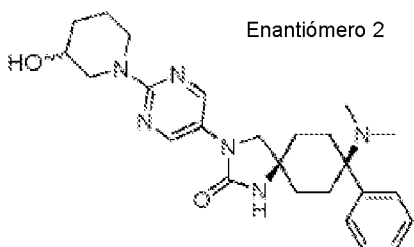
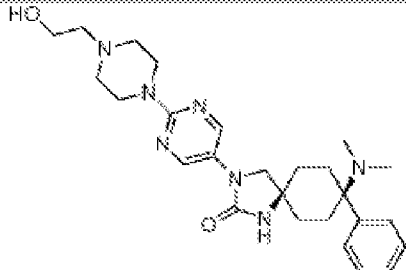
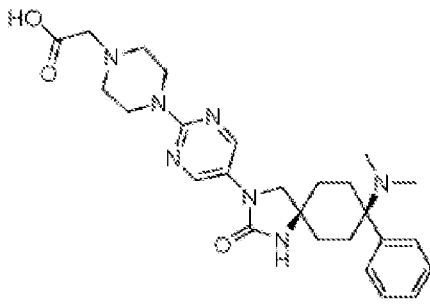
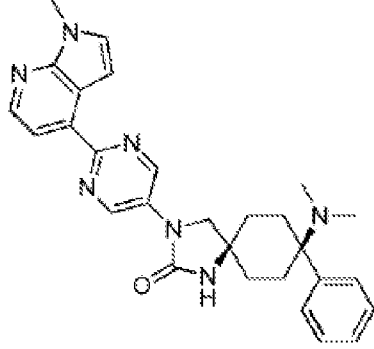
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3153</p>    | <p>SC_3154</p>    |
| <p>SC_3155</p>    | <p>SC_3156</p>    |
| <p>SC_3157</p>   | <p>SC_3158</p>   |
| <p>SC_3159</p>  | <p>SC_3160</p>  |
| <p>SC_3161</p>  | <p>SC_3162</p>  |

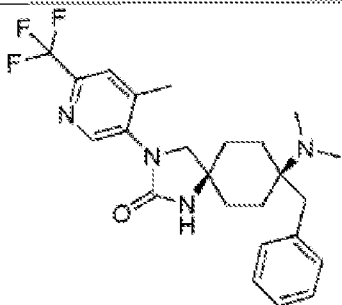
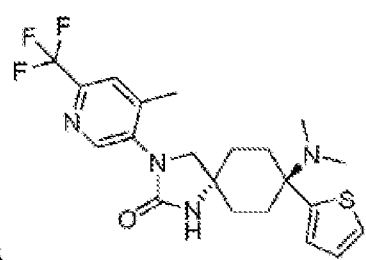
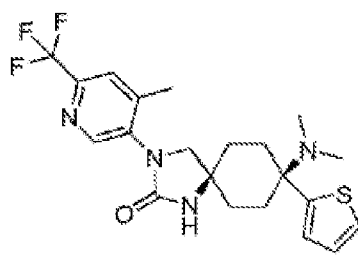
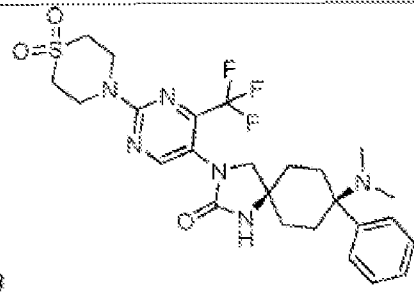
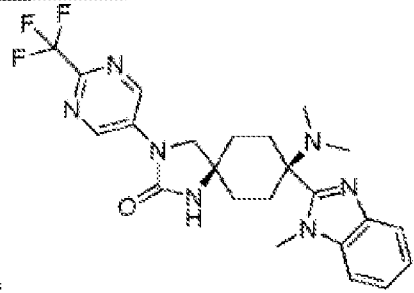
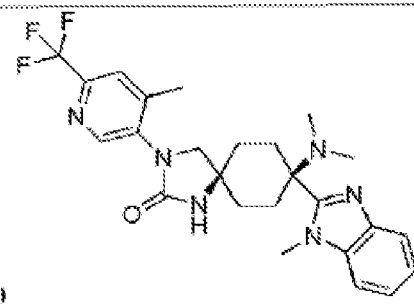
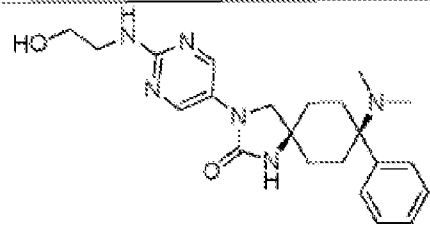
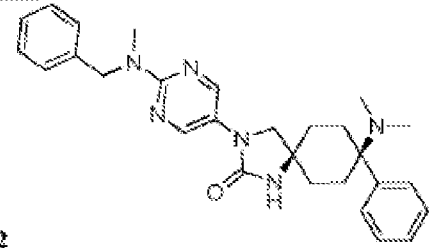
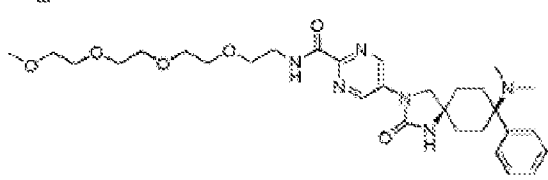
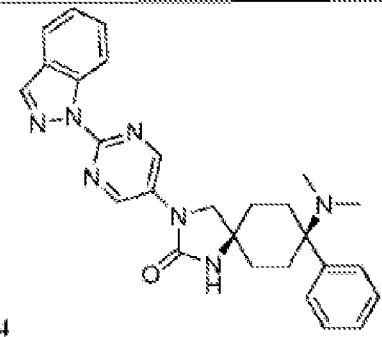
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3163</p>    | <p>SC_3164</p>    |
| <p>SC_3165</p>    | <p>SC_3166</p>    |
| <p>SC_3167</p>   | <p>SC_3168</p>   |
| <p>SC_3169</p>  | <p>SC_3170</p>  |
| <p>SC_3171</p>  | <p>SC_3172</p>  |

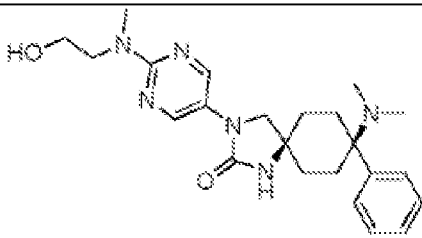
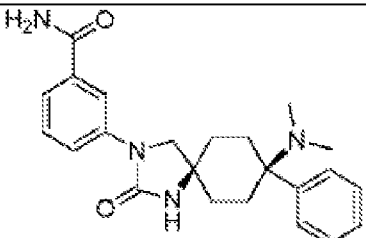
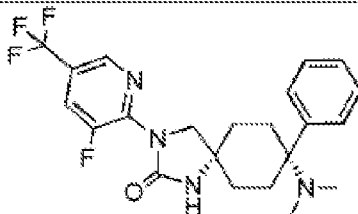
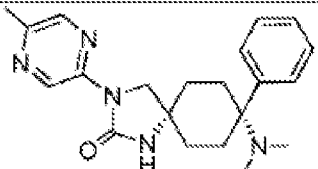
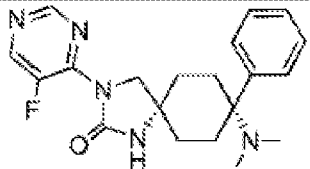
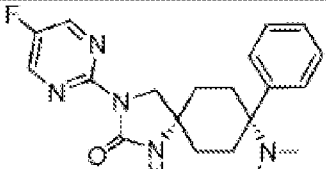
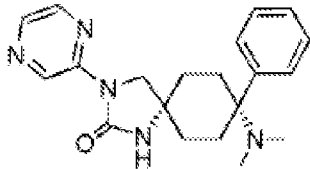
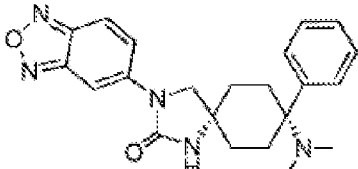
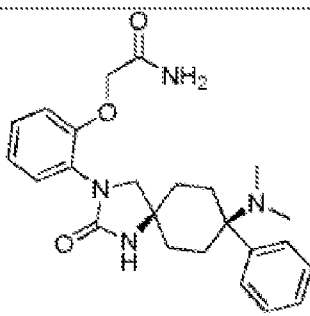
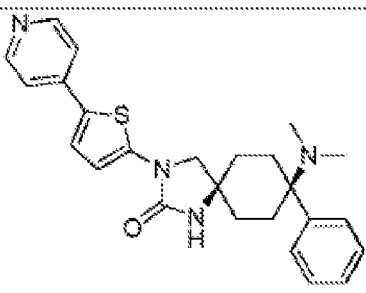
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3173   | <br>SC_3174   |
| <br>SC_3175   | <br>SC_3176   |
| <br>SC_3177  | <br>SC_3178  |
| <br>SC_3179 | <br>SC_3180 |
| <br>SC_3181 | <br>SC_3182 |

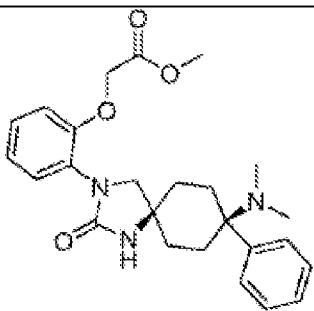
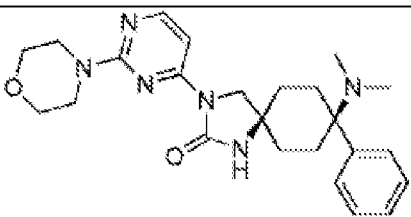
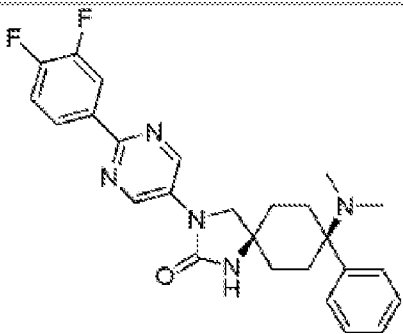
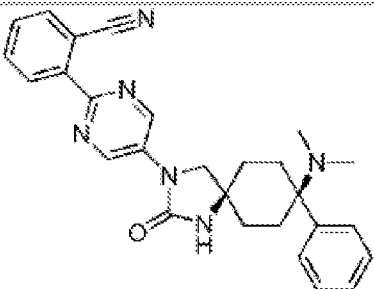
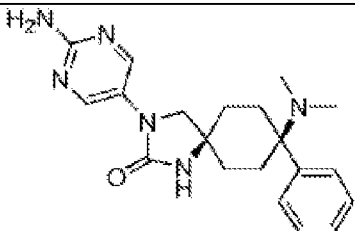
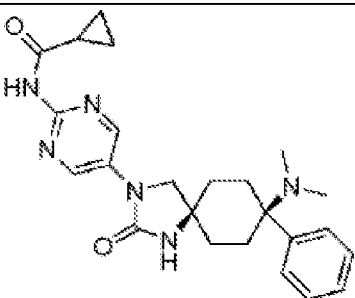
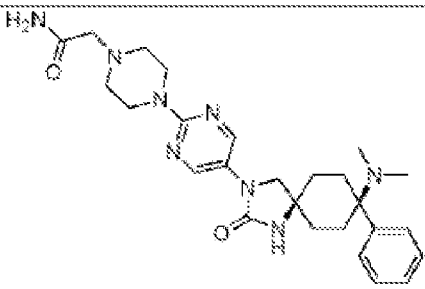
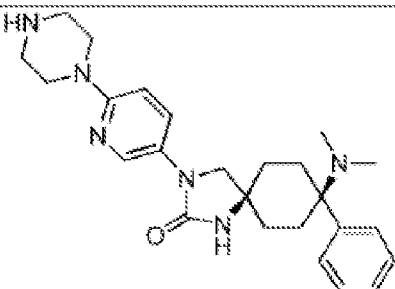
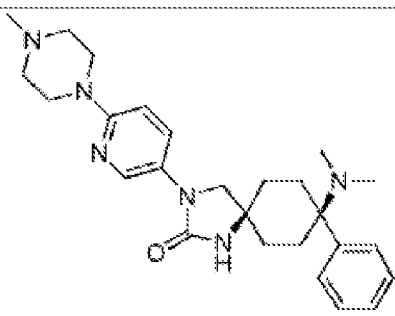
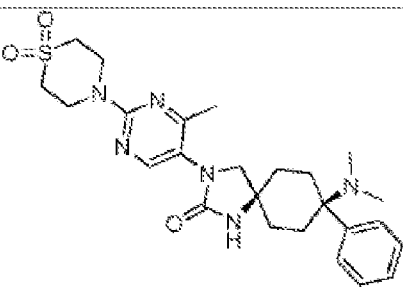
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3183</p>   |  <p>SC_3184</p>   |
|  <p>SC_3185</p>   |  <p>SC_3186</p>   |
|  <p>SC_3187</p> |  <p>SC_3188</p> |
|  <p>SC_3189</p> |  <p>SC_3190</p> |
|  <p>SC_3191</p> |  <p>SC_3192</p> |

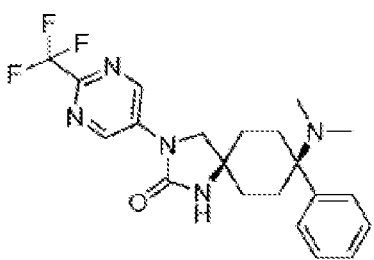
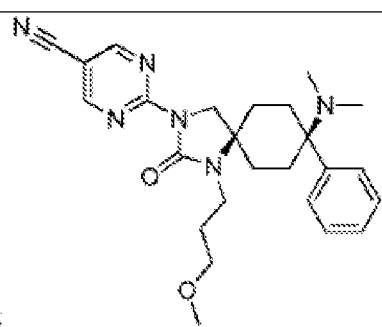
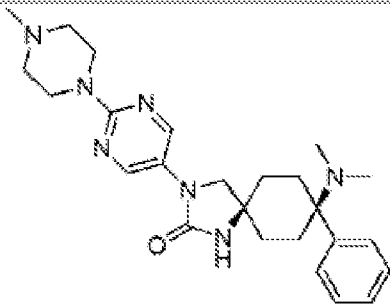
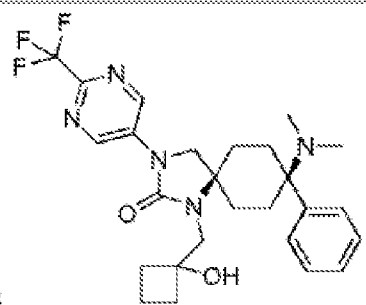
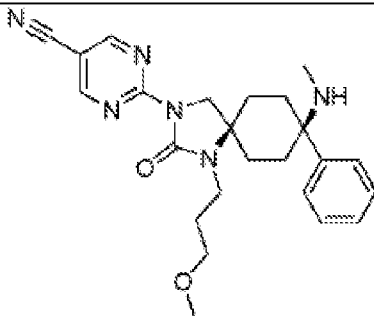
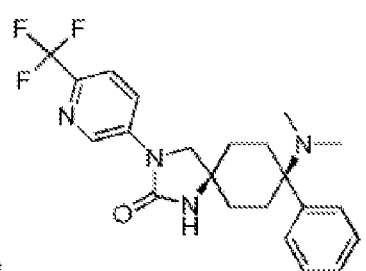
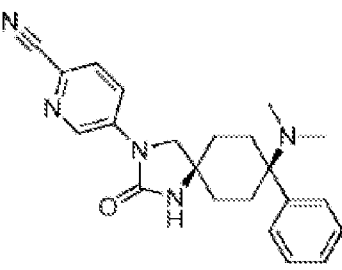
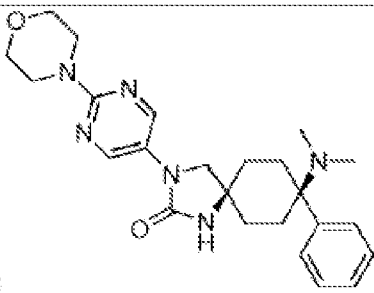
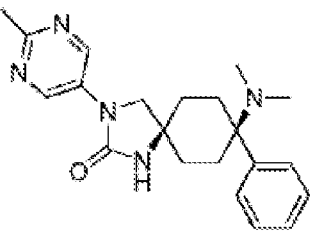
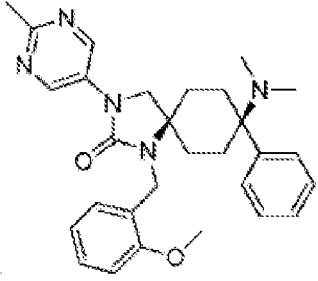
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3193   | <br>SC_3194   |
| <br>SC_3195   | <br>SC_3196   |
| <br>SC_3197  | <br>SC_3198  |
| <br>SC_3199 | <br>SC_3200 |
| <br>SC_3201 | <br>SC_3202 |
| <br>SC_3203 | <br>SC_3204 |

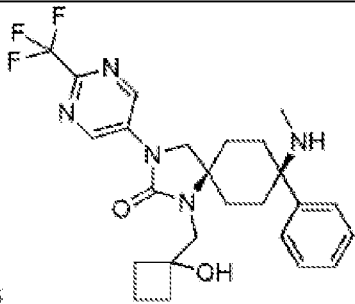
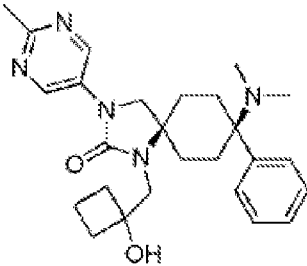
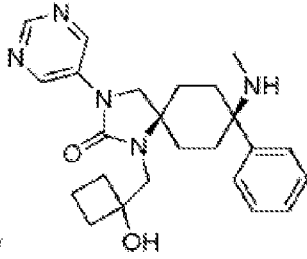
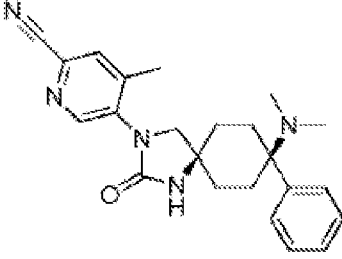
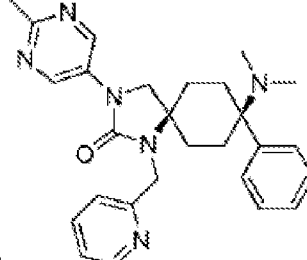
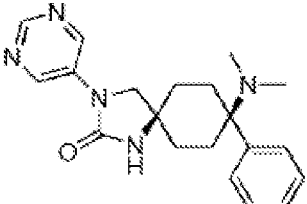
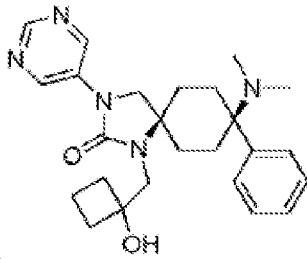
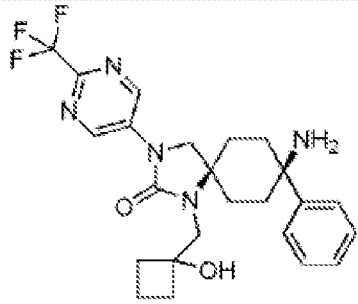
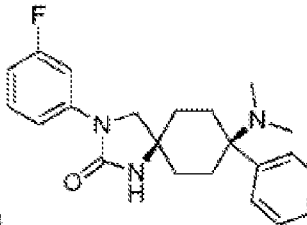
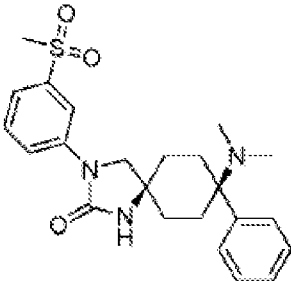
|                                                                                                                     |                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3205                        | <br>SC_3206                       |
| <br>SC_3207                        | <br>SC_3208                       |
| <br>SC_3209                       | <p>Enantiómero 1</p> <br>SC_3210 |
| <p>Enantiómero 2</p> <br>SC_3211 | <br>SC_3212                     |
| <br>SC_3213                      | <br>SC_3214                     |

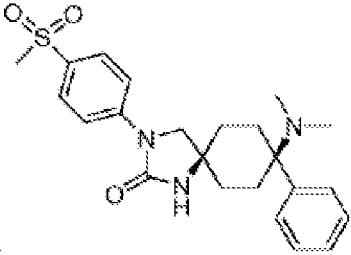
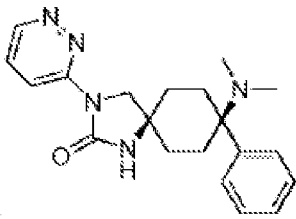
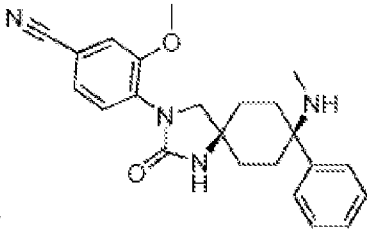
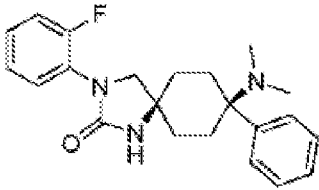
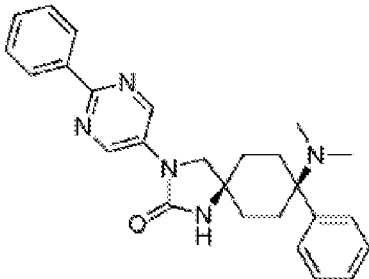
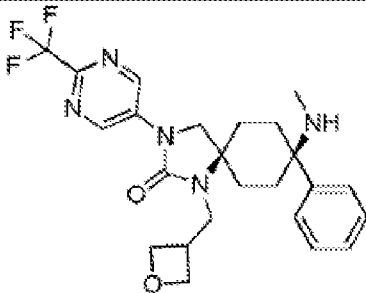
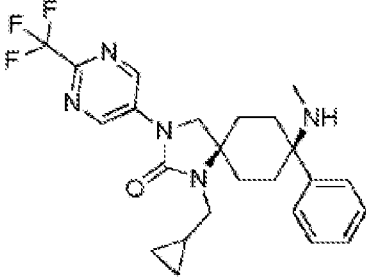
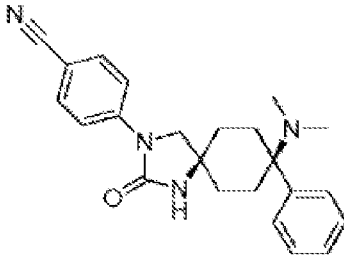
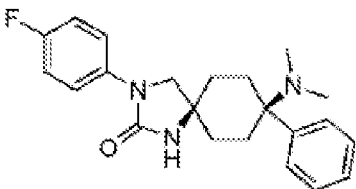
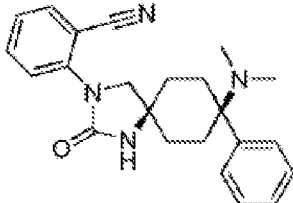
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3215   | <br>SC_3216   |
| <br>SC_3217   | <br>SC_3218   |
| <br>SC_3219  | <br>SC_3220  |
| <br>SC_3221 | <br>SC_3222 |
| <br>SC_3223 | <br>SC_3224 |

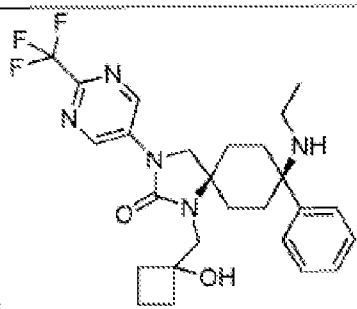
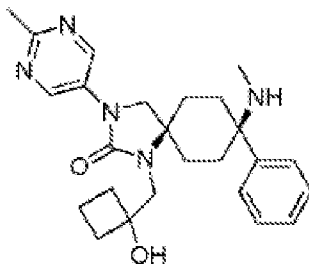
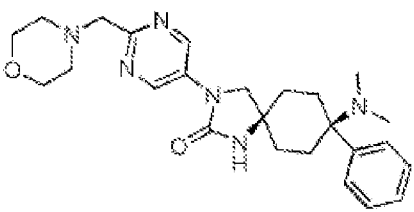
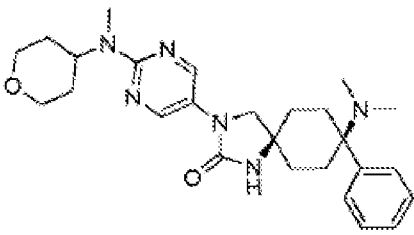
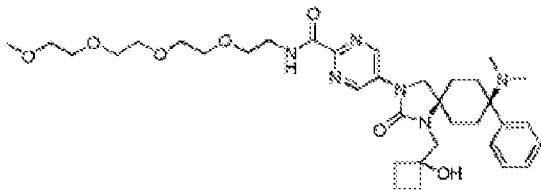
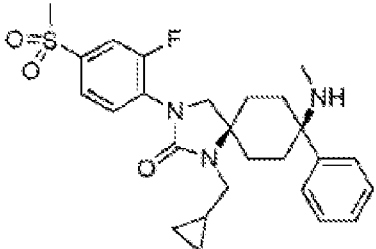
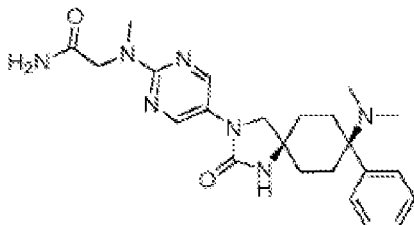
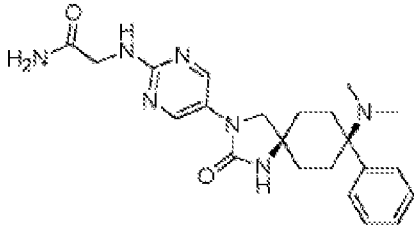
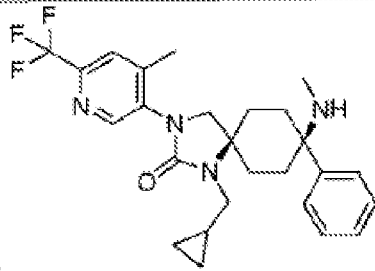
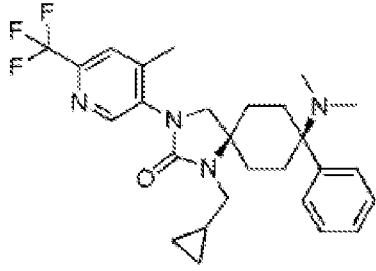
|                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3225</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5CCOCC5)c6ncnc6</chem>                             | <p>SC_3226</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=CC=C6C(=O)NCC6)c7ccccc7</chem>                      |
| <p>SC_3227</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=C(F)C(F)F)c6cc(F)cc(F)c6</chem>         | <p>SC_3228</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5CC(C)N5)c6ncnc6</chem>                                        |
| <p>SC_3229</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=C(F)C=CC=C5)c6ccccc6</chem>            | <p>SC_3230</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=C(F)C=CC=C5)c6ncnc6</chem>                         |
| <p>SC_3231</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=Cc6ccncc6)c7ccccc7</chem>             | <p>SC_3232</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=Cc6cc7c(cc6)nnO7)c8ccccc8</chem>                  |
| <p>SC_3233</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=Cc6ccccc6)C(=O)NCCOC7=CC=CC=C7</chem> | <p>SC_3234</p>  <chem>CN1C[C@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C1)C[C@H](C2)C3=CC=CC=C3)N4C=CC=C(C=C4N5C(=O)NCC5=Cc6ccccc6)C(=O)NCCSC7=CC=C(C=C7N8CC=CC=C8)</chem> |

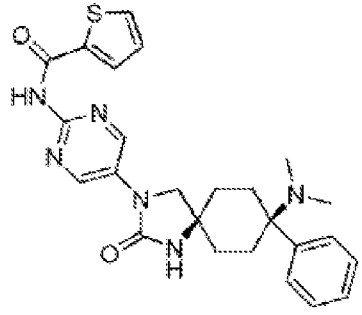
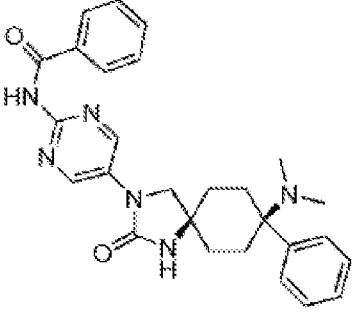
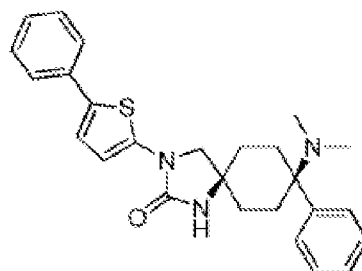
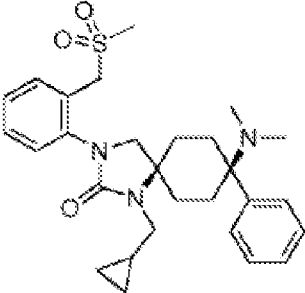
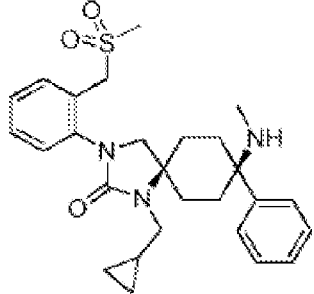
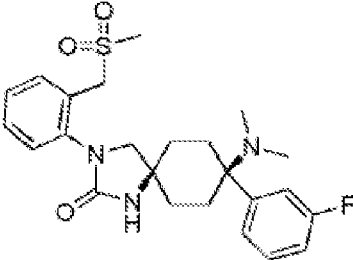
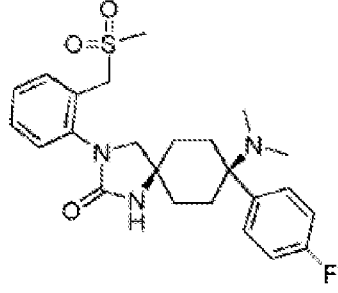
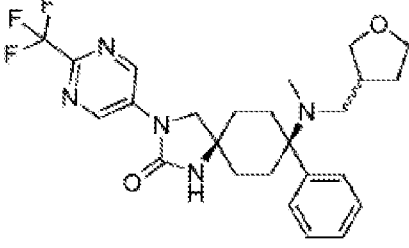
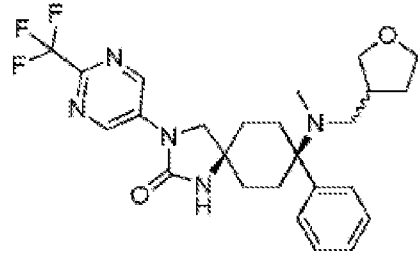
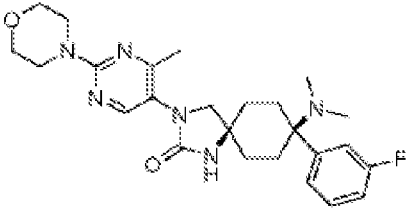
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3235   | <br>SC_3236   |
| <br>SC_3237   | <br>SC_3238   |
| <br>SC_3239  | <br>SC_3240  |
| <br>SC_3241 | <br>SC_3242 |
| <br>SC_3243 | <br>SC_3244 |

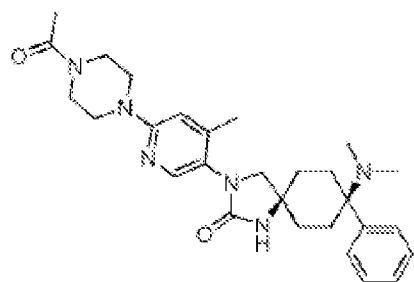
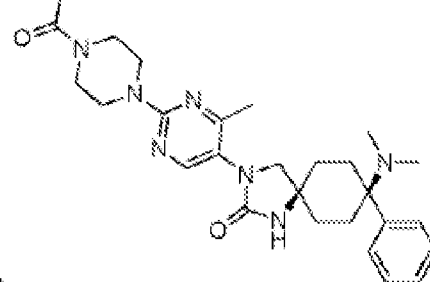
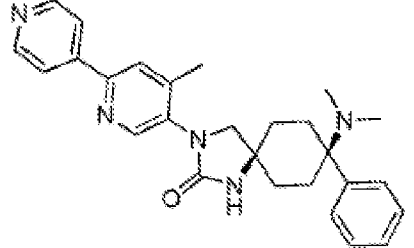
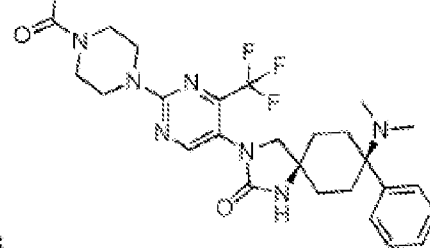
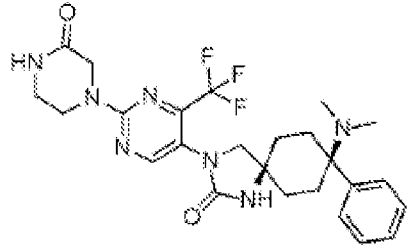
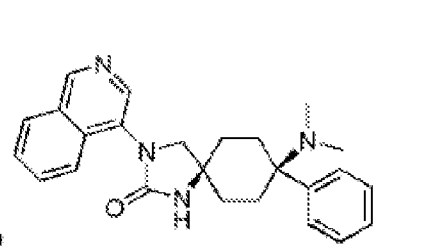
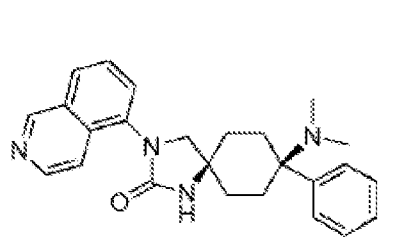
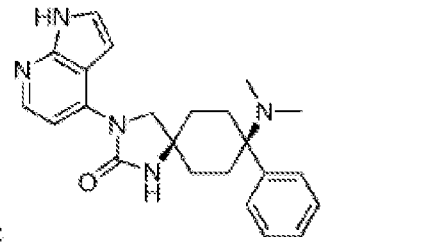
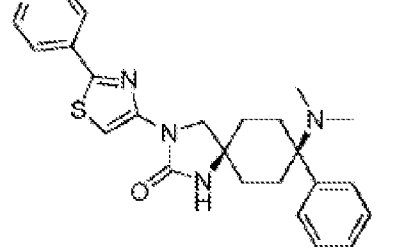
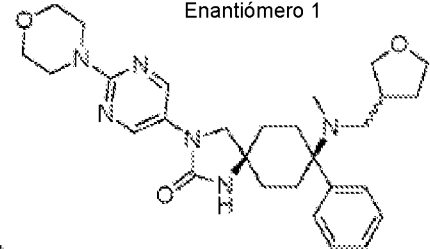
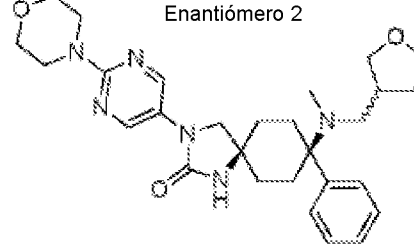
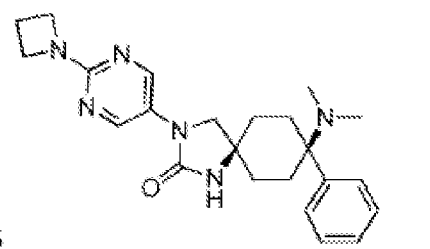
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3245</p>   |  <p>SC_3246</p>   |
|  <p>SC_3247</p>   |  <p>SC_3248</p>   |
|  <p>SC_3249</p>  |  <p>SC_3250</p>  |
|  <p>SC_3251</p> |  <p>SC_3252</p> |
|  <p>SC_3253</p> |  <p>SC_3254</p> |

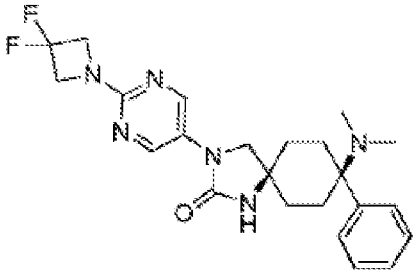
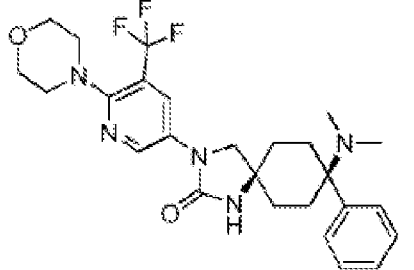
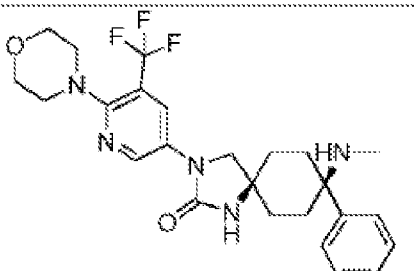
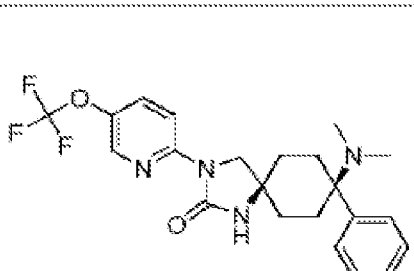
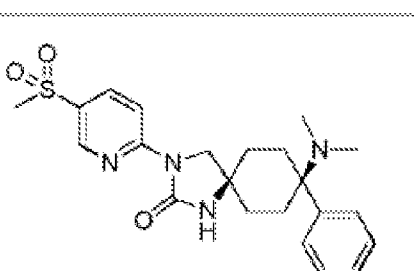
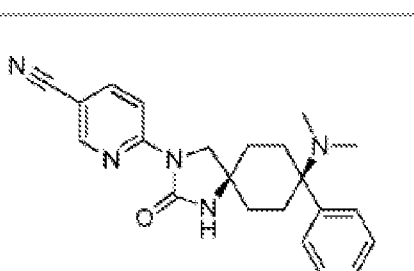
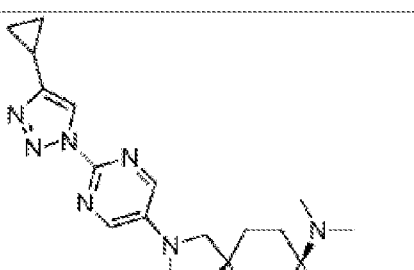
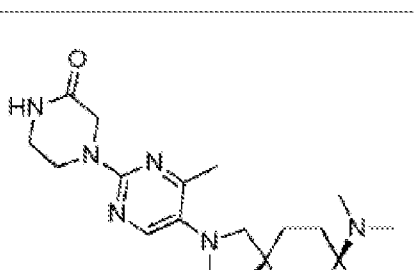
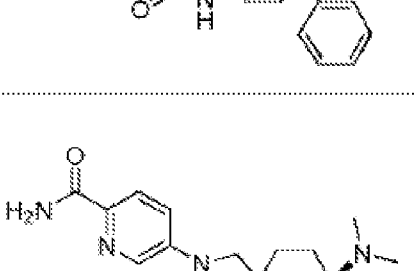
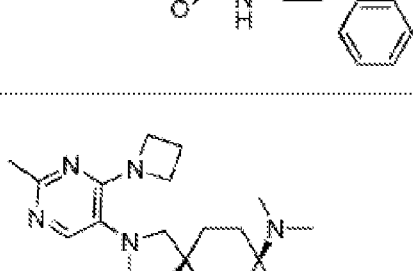
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3255</p>   |  <p>SC_3256</p>   |
|  <p>SC_3257</p>   |  <p>SC_3258</p>   |
|  <p>SC_3259</p>  |  <p>SC_3260</p>  |
|  <p>SC_3261</p> |  <p>SC_3262</p> |
|  <p>SC_3263</p> |  <p>SC_3264</p> |

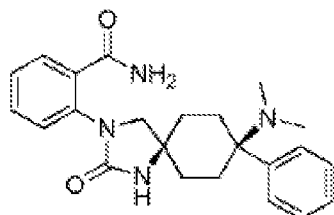
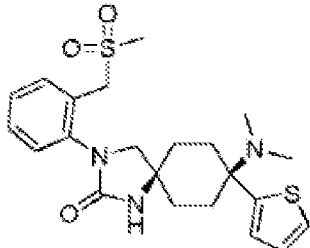
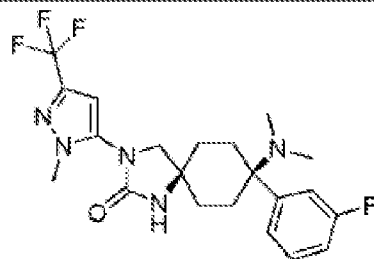
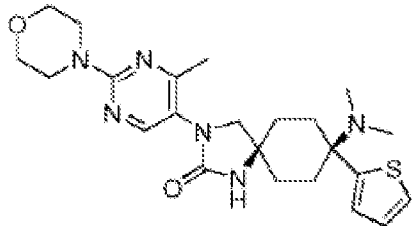
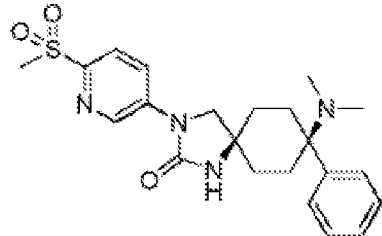
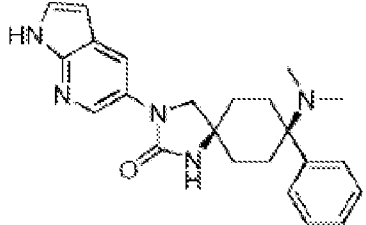
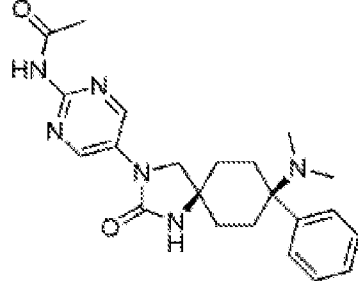
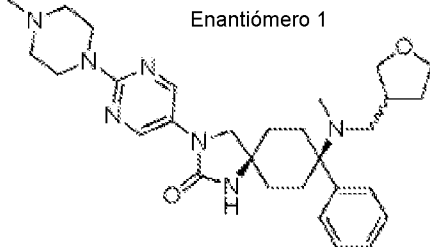
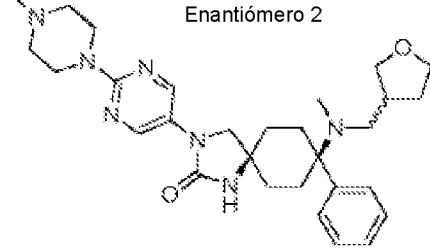
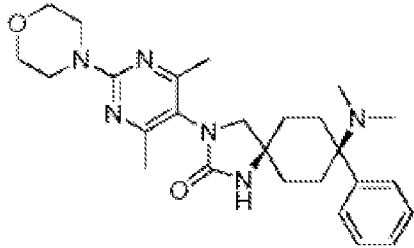
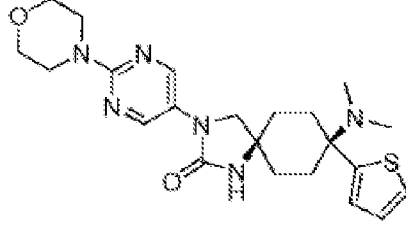
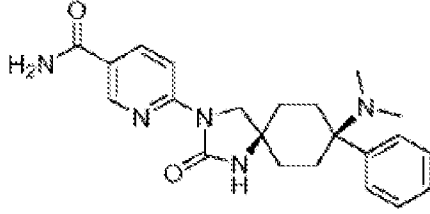
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3265   | <br>SC_3266   |
| <br>SC_3267   | <br>SC_3268   |
| <br>SC_3269  | <br>SC_3270  |
| <br>SC_3271 | <br>SC_3272 |
| <br>SC_3273 | <br>SC_3274 |

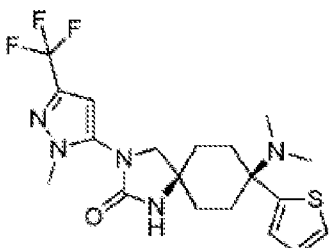
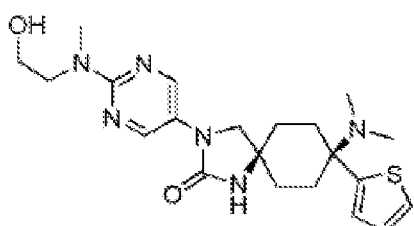
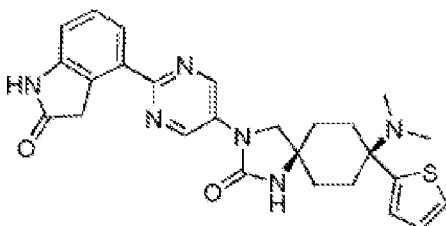
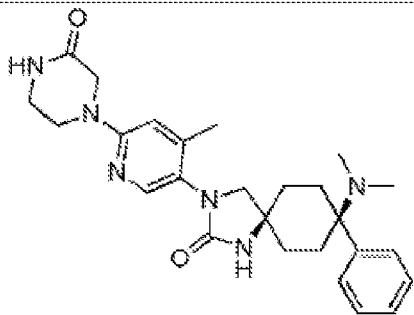
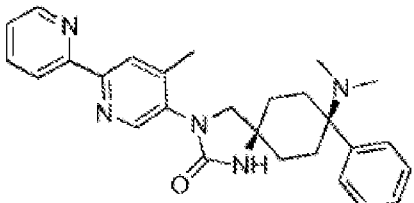
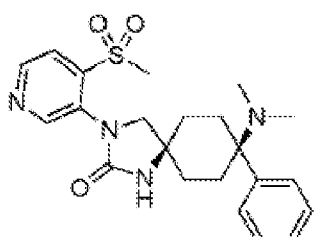
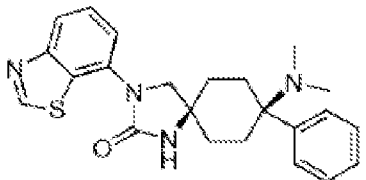
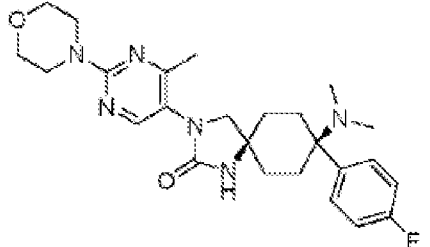
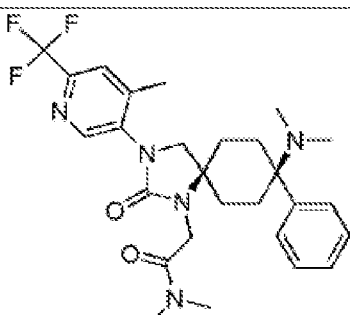
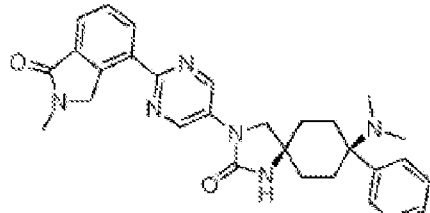
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3275</p>    | <p>SC_3276</p>    |
| <p>SC_3277</p>    | <p>SC_3278</p>    |
| <p>SC_3279</p>   | <p>SC_3280</p>   |
| <p>SC_3281</p>  | <p>SC_3282</p>  |
| <p>SC_3283</p>  | <p>SC_3284</p>  |

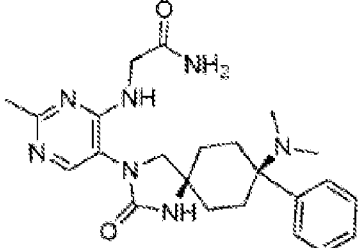
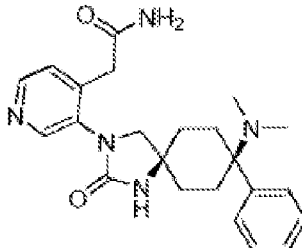
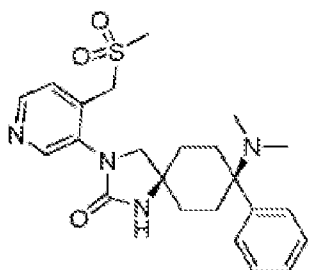
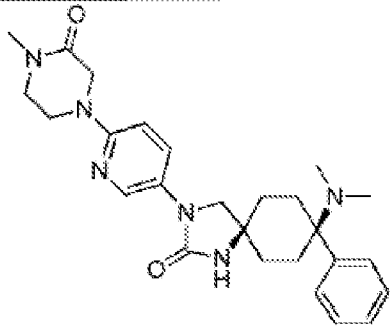
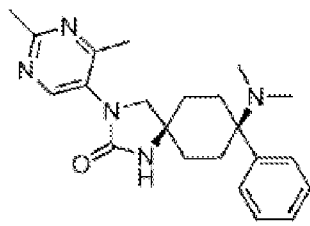
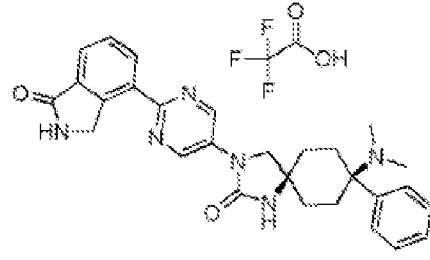
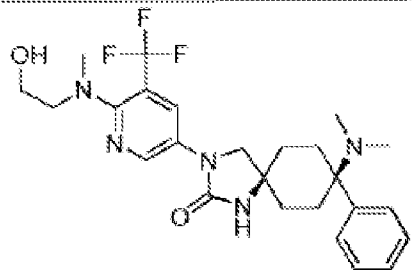
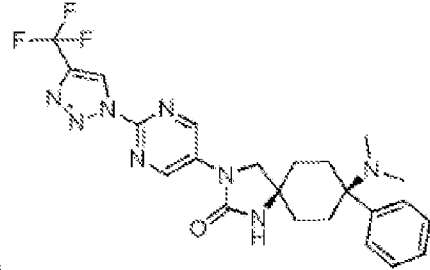
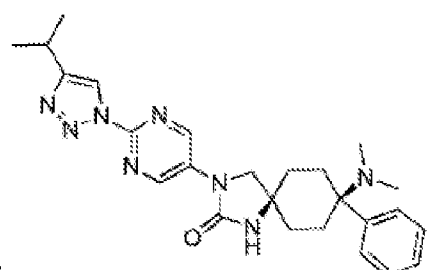
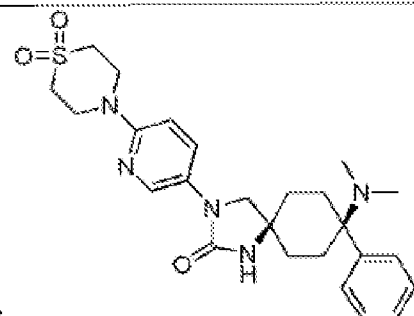
|                                                                                                          |                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3285</p>          | <p>SC_3286</p>          |
| <p>SC_3287</p>          | <p>SC_3288</p>          |
| <p>SC_3289</p>         | <p>SC_3290</p>         |
| <p>SC_3291</p>        | <p>Enantiómero 1</p>  |
| <p>Enantiómero 2</p>  | <p>SC_3294</p>        |

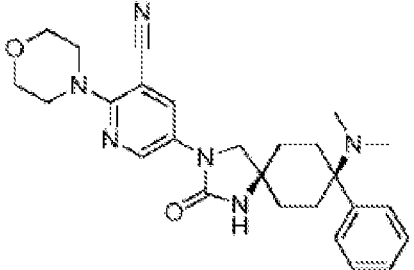
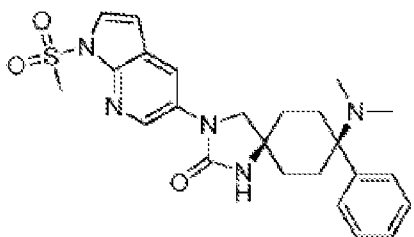
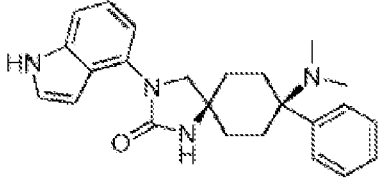
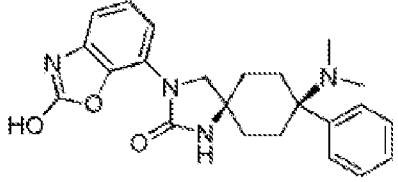
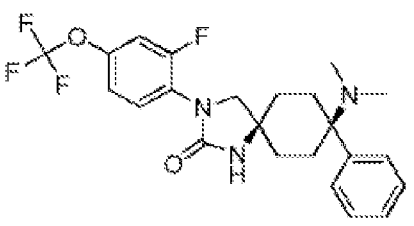
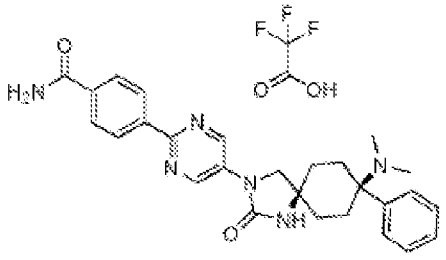
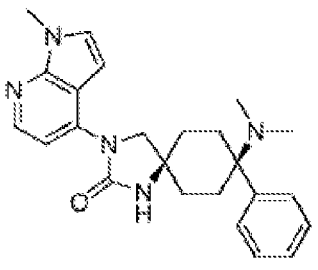
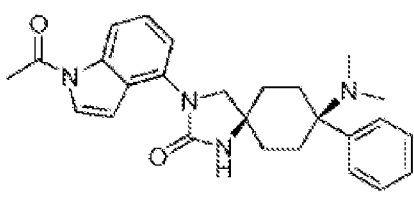
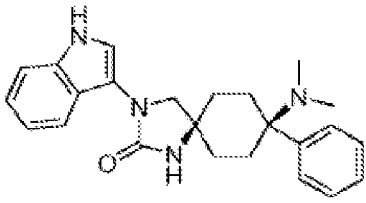
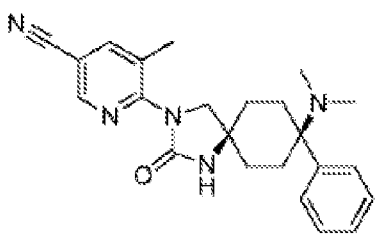
|                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>SC_3295</p>                         | <p>SC_3296</p>                         |
| <p>SC_3297</p>                         | <p>SC_3298</p>                         |
| <p>SC_3299</p>                        | <p>SC_3300</p>                        |
| <p>SC_3301</p>                       | <p>SC_3302</p>                       |
| <p>SC_3303</p>                       | <p>Enantiómero 1</p> <p>SC_3304</p>  |
| <p>Enantiómero 2</p> <p>SC_3305</p>  | <p>SC_3306</p>                       |

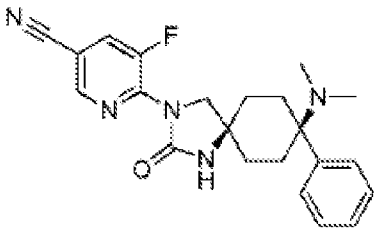
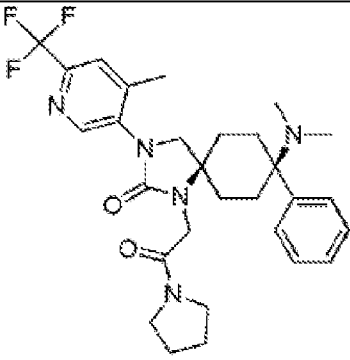
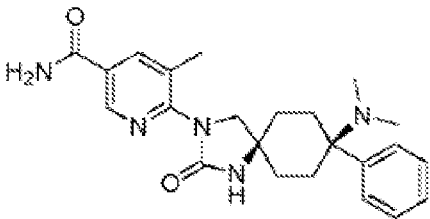
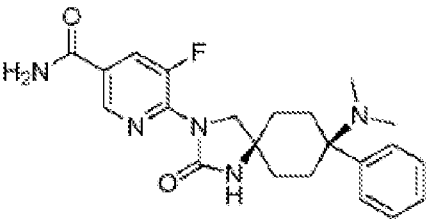
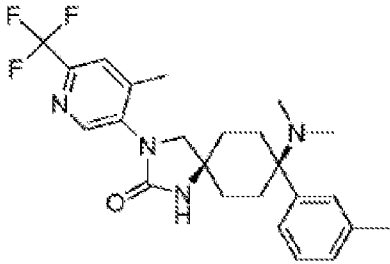
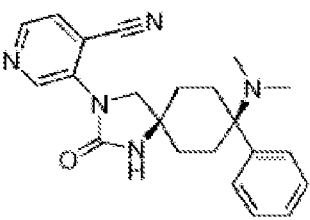
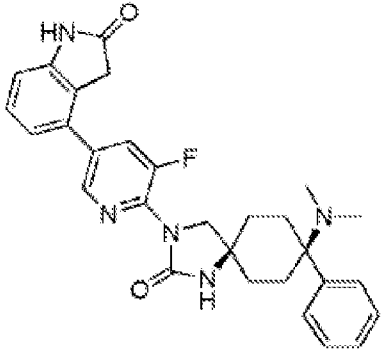
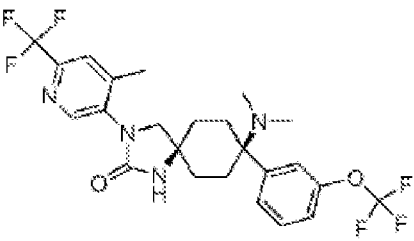
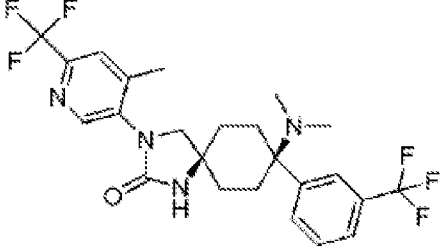
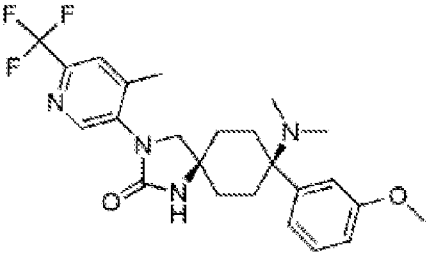
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3307</p>   |  <p>SC_3308</p>   |
|  <p>SC_3309</p>   |  <p>SC_3310</p>   |
|  <p>SC_3311</p>  |  <p>SC_3312</p>  |
|  <p>SC_3313</p> |  <p>SC_3314</p> |
|  <p>SC_3315</p> |  <p>SC_3316</p> |

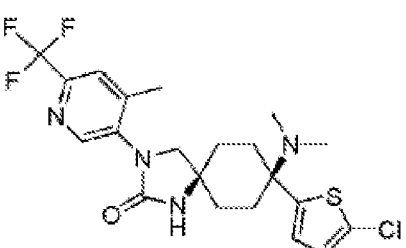
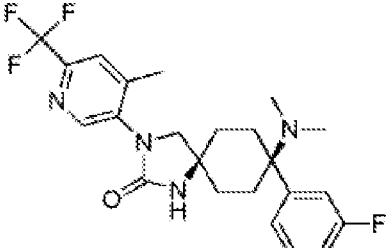
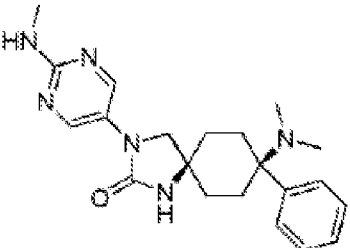
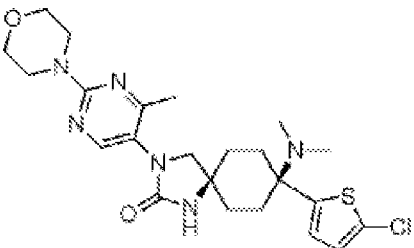
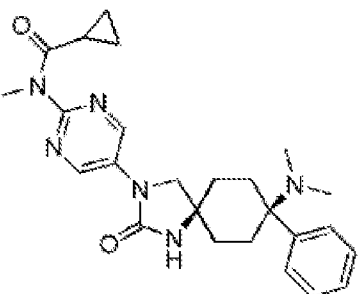
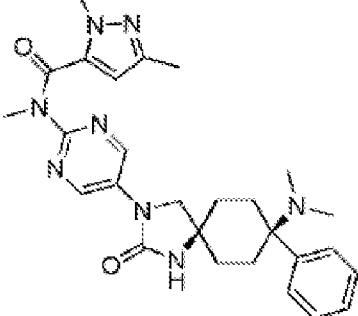
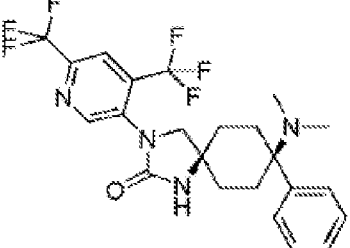
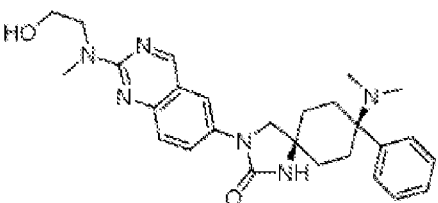
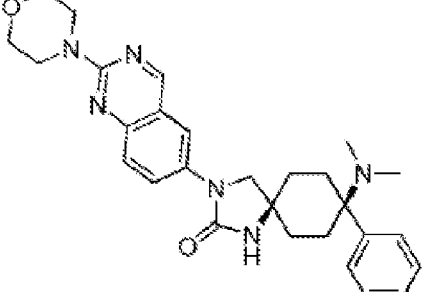
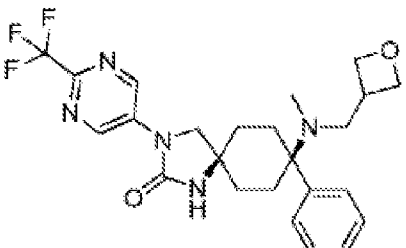
|                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3317</p>                        |  <p>SC_3318</p>                        |
|  <p>SC_3319</p>                        |  <p>SC_3320</p>                        |
|  <p>SC_3321</p>                       |  <p>SC_3322</p>                       |
|  <p>SC_3323</p>                      |  <p>Enantiómero 1</p> <p>SC_3324</p> |
|  <p>Enantiómero 2</p> <p>SC_3325</p> |  <p>SC_3326</p>                      |
|  <p>SC_3327</p>                      |  <p>SC_3328</p>                      |

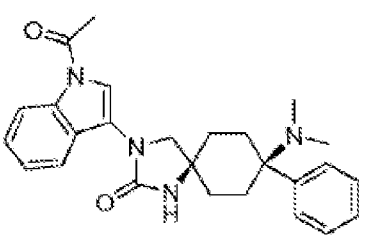
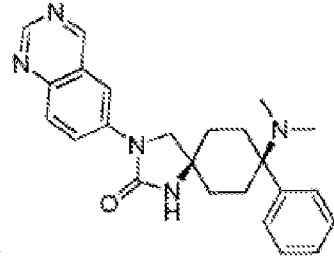
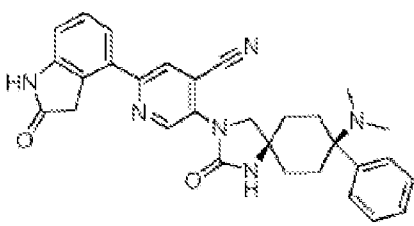
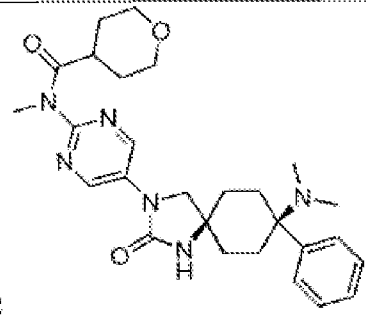
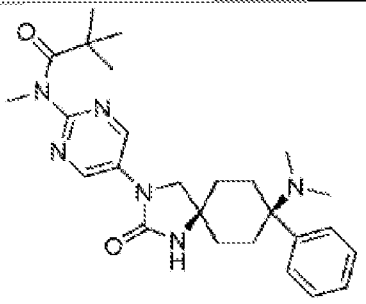
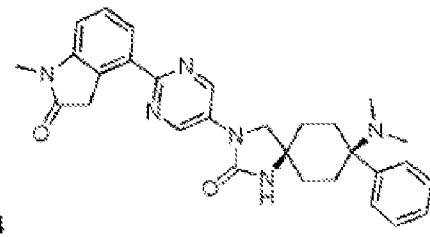
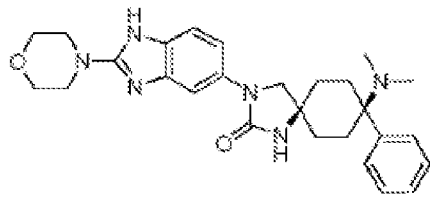
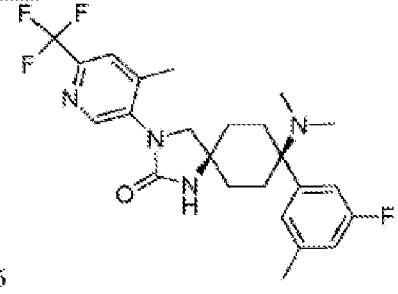
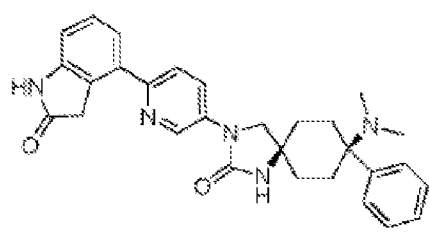
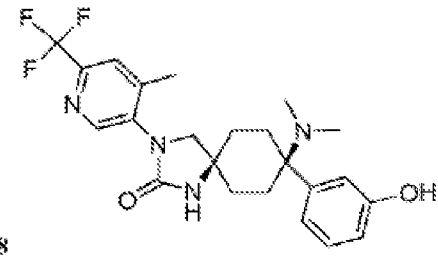
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3329</p>   |  <p>SC_3330</p>   |
|  <p>SC_3331</p>   |  <p>SC_3332</p>   |
|  <p>SC_3333</p>  |  <p>SC_3334</p>  |
|  <p>SC_3335</p> |  <p>SC_3336</p> |
|  <p>SC_3337</p> |  <p>SC_3338</p> |

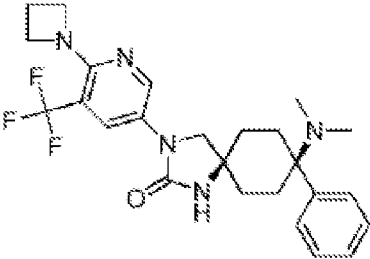
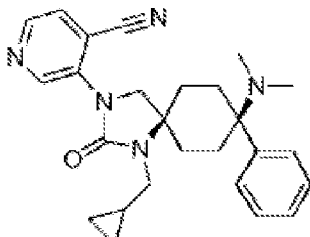
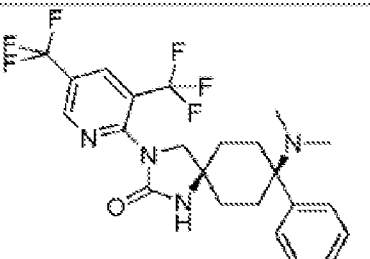
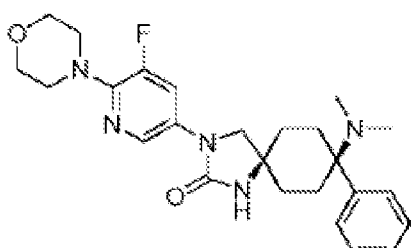
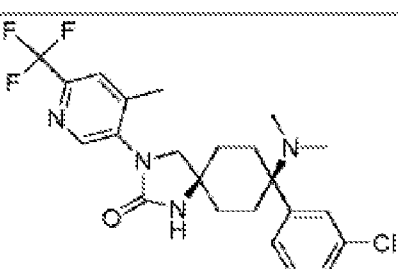
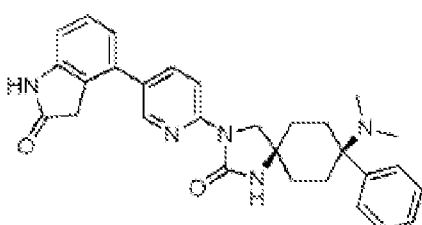
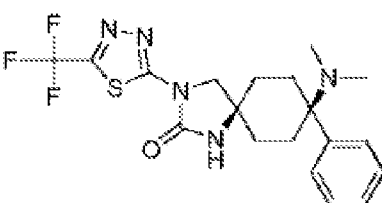
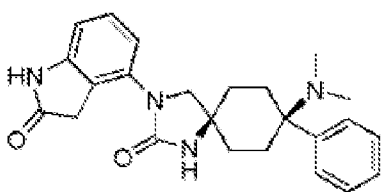
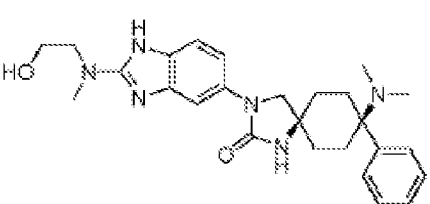
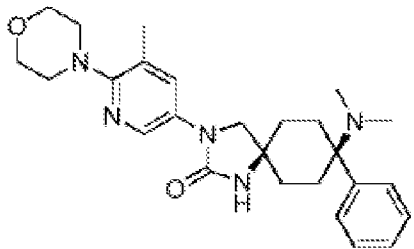
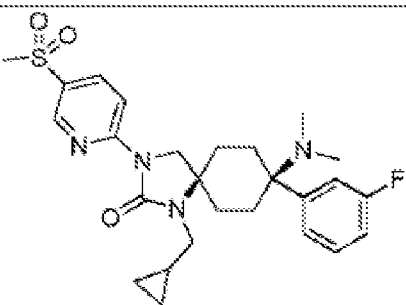
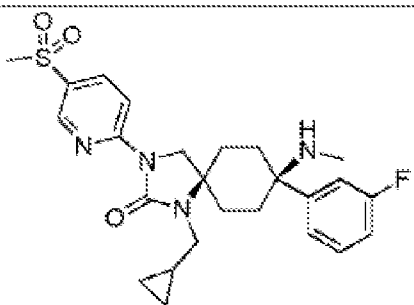
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3339   | <br>SC_3340   |
| <br>SC_3341   | <br>SC_3342   |
| <br>SC_3343  | <br>SC_3344  |
| <br>SC_3345 | <br>SC_3346 |
| <br>SC_3347 | <br>SC_3348 |

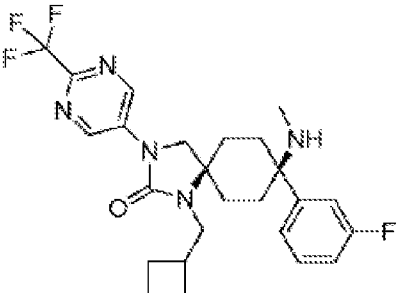
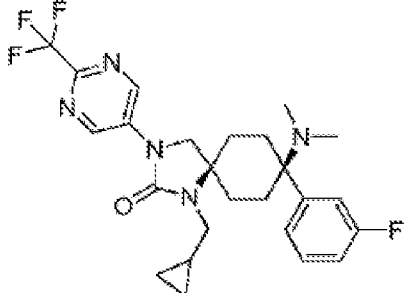
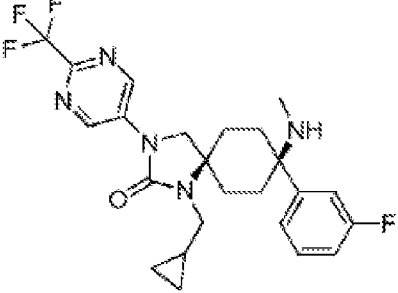
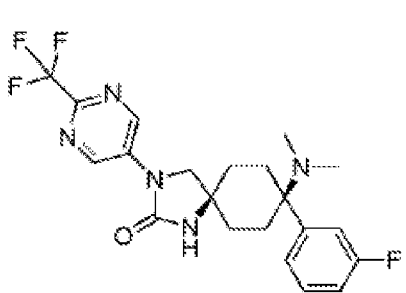
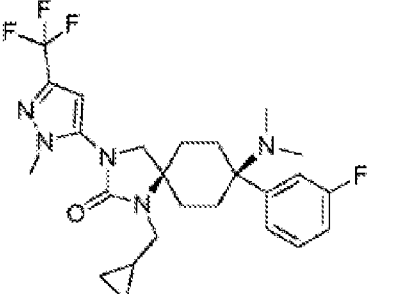
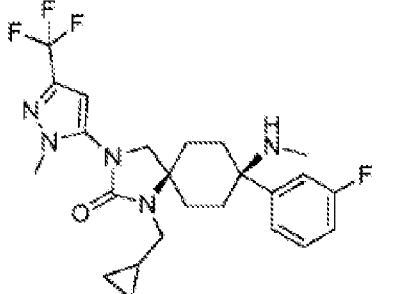
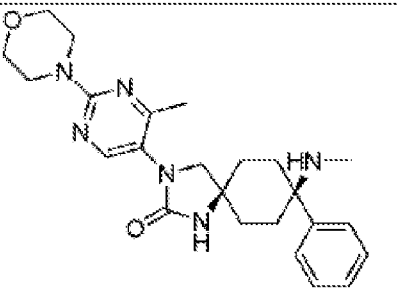
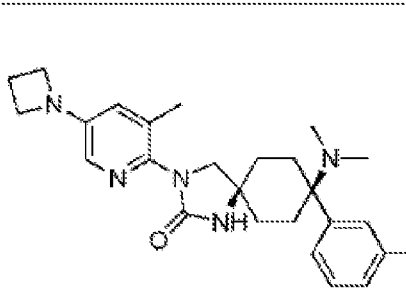
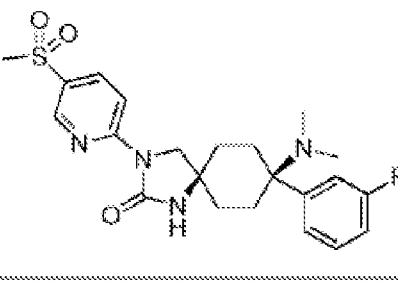
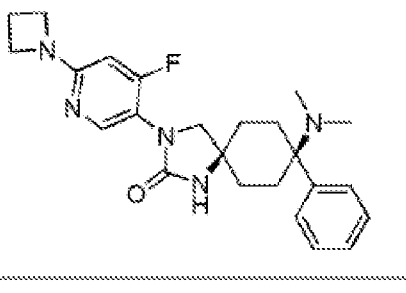
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3349   | <br>SC_3350   |
| <br>SC_3351   | <br>SC_3352   |
| <br>SC_3353  | <br>SC_3354  |
| <br>SC_3355 | <br>SC_3356 |
| <br>SC_3357 | <br>SC_3358 |

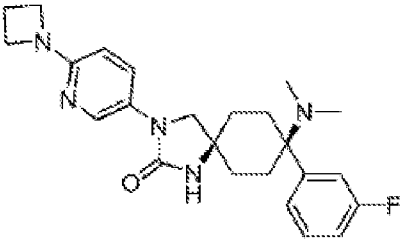
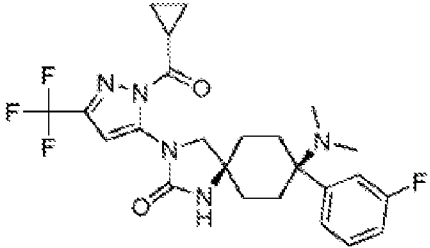
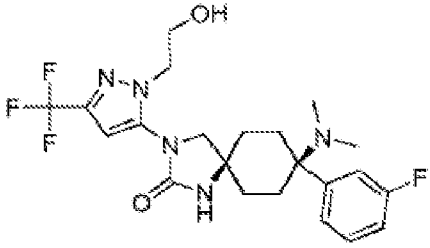
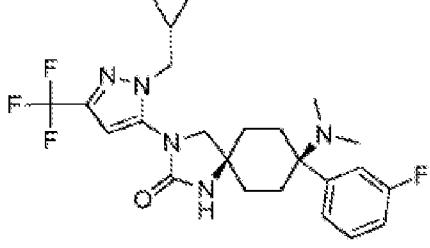
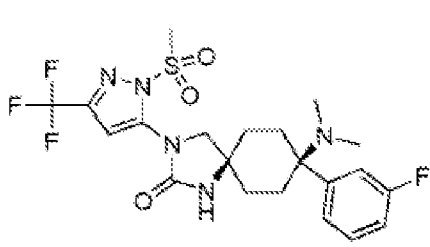
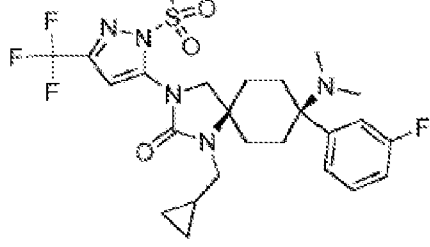
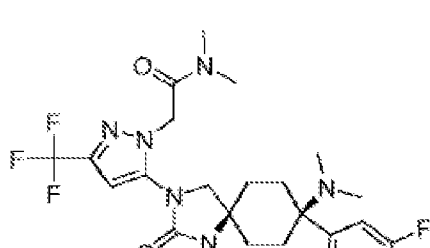
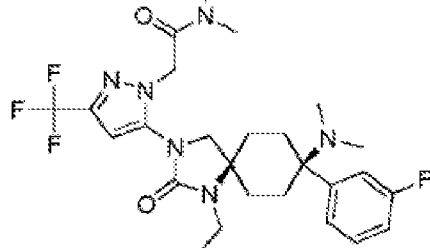
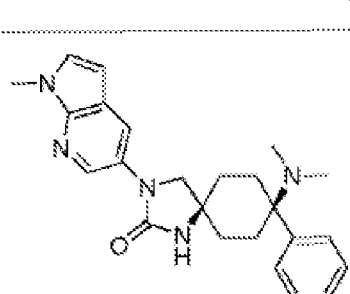
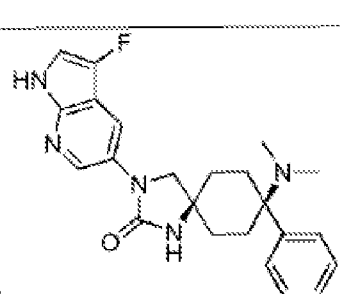
|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3359</p>   |  <p>SC_3360</p>   |
|  <p>SC_3361</p>   |  <p>SC_3362</p>   |
|  <p>SC_3363</p>  |  <p>SC_3364</p>  |
|  <p>SC_3365</p> |  <p>SC_3366</p> |
|  <p>SC_3367</p> |  <p>SC_3368</p> |

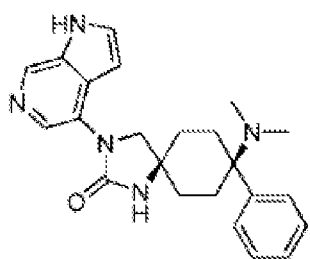
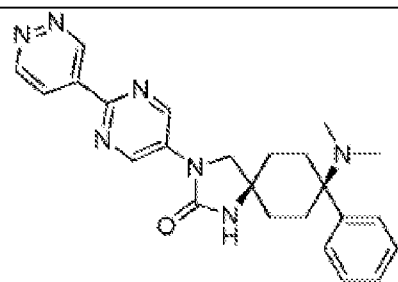
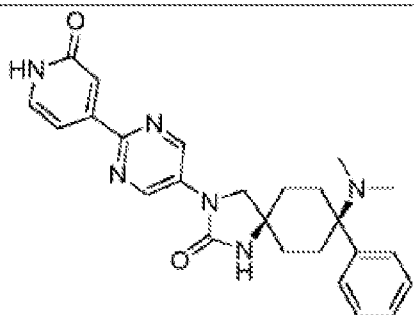
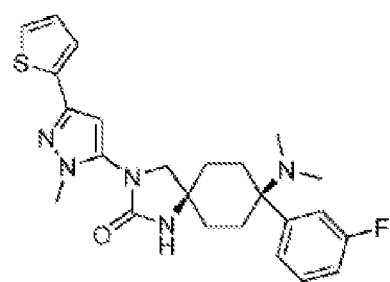
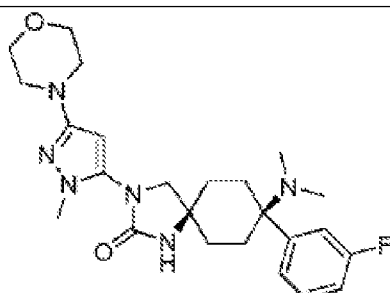
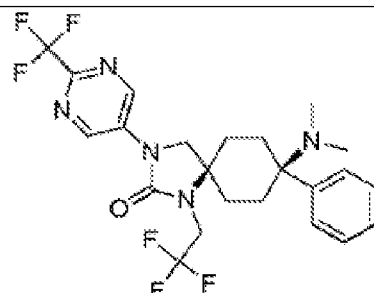
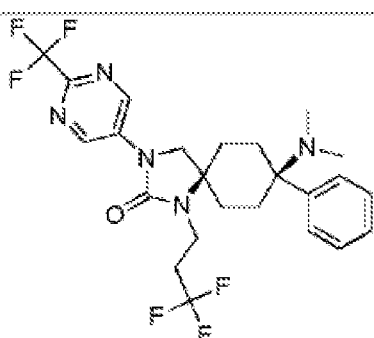
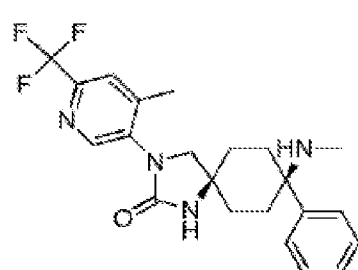
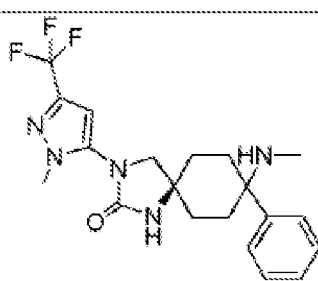
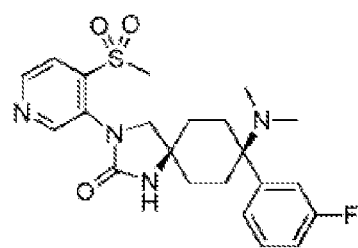
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3369   | <br>SC_3370   |
| <br>SC_3371   | <br>SC_3372   |
| <br>SC_3373  | <br>SC_3374  |
| <br>SC_3375 | <br>SC_3376 |
| <br>SC_3377 | <br>SC_3378 |

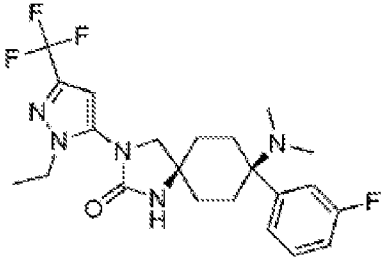
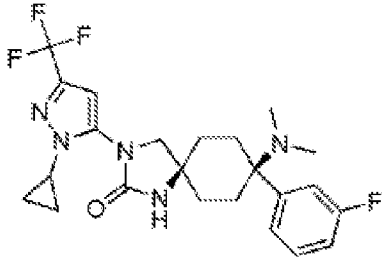
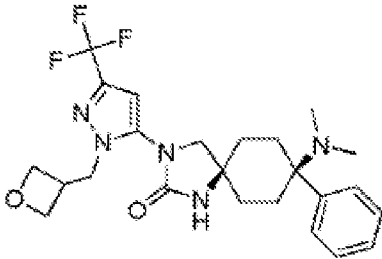
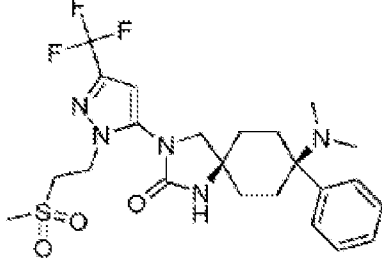
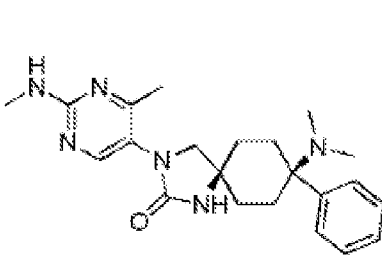
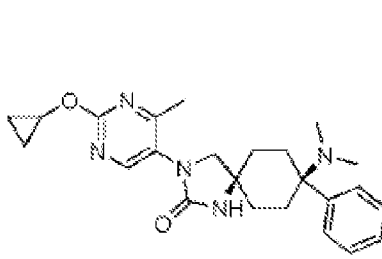
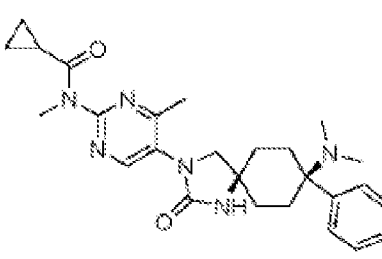
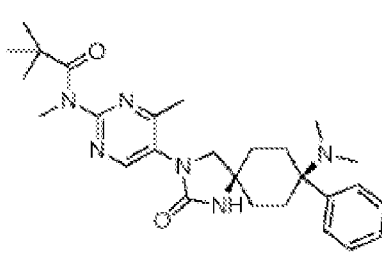
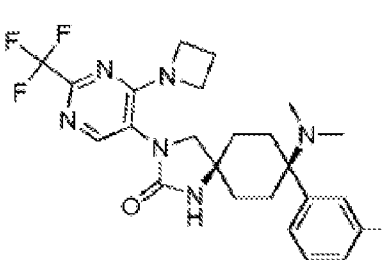
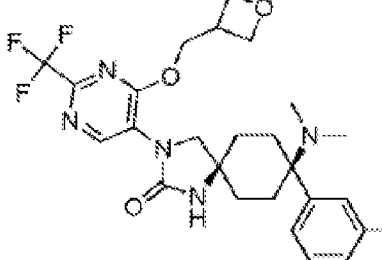
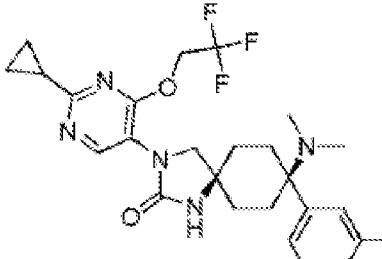
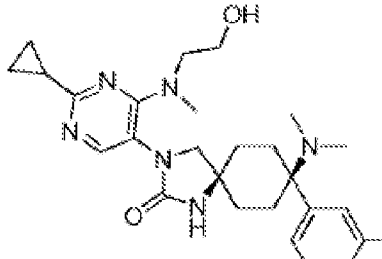
|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>SC_3379   | <br>SC_3380   |
| <br>SC_3381   | <br>SC_3382   |
| <br>SC_3383  | <br>SC_3384  |
| <br>SC_3385 | <br>SC_3386 |
| <br>SC_3387 | <br>SC_3388 |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3389</p>   |  <p>SC_3390</p>   |
|  <p>SC_3391</p>   |  <p>SC_3392</p>   |
|  <p>SC_3393</p>  |  <p>SC_3394</p>  |
|  <p>SC_3395</p> |  <p>SC_3396</p> |
|  <p>SC_3397</p> |  <p>SC_3398</p> |
|  <p>SC_3399</p> |  <p>SC_3400</p> |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3401</p>   |  <p>SC_3402</p>   |
|  <p>SC_3403</p>   |  <p>SC_3404</p>   |
|  <p>SC_3405</p>  |  <p>SC_3406</p>  |
|  <p>SC_3407</p> |  <p>SC_3408</p> |
|  <p>SC_3409</p> |  <p>SC_3410</p> |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3411</p>   |  <p>SC_3412</p>   |
|  <p>SC_3413</p>   |  <p>SC_3414</p>   |
|  <p>SC_3415</p>  |  <p>SC_3416</p>  |
|  <p>SC_3417</p> |  <p>SC_3418</p> |
|  <p>SC_3419</p> |  <p>SC_3420</p> |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3421</p>   |  <p>SC_3422</p>   |
|  <p>SC_3423</p>   |  <p>SC_3424</p>   |
|  <p>SC_3425</p>  |  <p>SC_3426</p>  |
|  <p>SC_3427</p> |  <p>SC_3428</p> |
|  <p>SC_3429</p> |  <p>SC_3430</p> |

|                                                                                                    |                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>SC_3431</p>   |  <p>SC_3432</p>   |
|  <p>SC_3433</p>   |  <p>SC_3434</p>   |
|  <p>SC_3435</p>  |  <p>SC_3436</p>  |
|  <p>SC_3437</p> |  <p>SC_3438</p> |
|  <p>SC_3439</p> |  <p>SC_3440</p> |
|  <p>SC_3441</p> |  <p>SC_3442</p> |

## Investigaciones farmacológicas

Investigación funcional sobre el receptor de opioides mu humano (hMOP), receptor de opioides kappa humano (hKOP), receptor de opioides delta humano (hDOP) y receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ humano (hNOP)

*Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides mu humano (HMOP)*

El ensayo de unión del receptor hMOP se realizó como un ensayo SPA homogéneo (ensayo de proximidad de centelleo) utilizando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) suplementado con 0,052 mg/mL de albúmina de suero bovino (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). El volumen final de ensayo (250 µl/pocillo) incluyó 1 nM de [N-alil-2,3-<sup>3</sup>H]naloxona como ligando (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, EE. UU.) e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 25 µM para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluyó con 25 % de DMSO en H<sub>2</sub>O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirvió como control del vehículo correspondiente. El ensayo se inició mediante añadiendo perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, Reino Unido) que se habían precargado con membranas de receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston MA EE. UU.). Después de la incubación durante 90 minutos a TA y la centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, se midió el grado de señal por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI<sub>50</sub>) que reflejan 50 % de desplazamiento de la fijación específica al receptor de [<sup>3</sup>H]naloxona se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K<sub>i</sub> se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff, 1973),

*Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides kappa humano (HKOP)*

El ensayo de unión del receptor hKOP se realiza como un ensayo SPA homogéneo (ensayo de proximidad de centelleo) utilizando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) suplementado con 0,076 mg de BSA/mL. El volumen final de ensayo de 250 µl por pocillo incluye 2 nM de [<sup>3</sup>H]U69,593 como ligando e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 100 µM para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluye con 25 % de DMSO en H<sub>2</sub>O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirve como control del vehículo correspondiente. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 µl de volumen final de ensayo por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas de receptor hKOP (14,8 µg/250 µl de volumen final de ensayo por pocillo). Después de una breve mezcla en un miniagitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de esta incubación, las placas de microtitulación se sellan con una lámina de sellado adhesiva y se centrifugan durante 20 minutos a 500 rpm. El grado de señal se mide después de un breve retardo de 5 minutos por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibitoria semimáxima (CI<sub>50</sub>) que reflejan un desplazamiento de 50 % de la fijación específica al receptor de [<sup>3</sup>H]U69,593 se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K<sub>i</sub> se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

*Ensayo de fijación al receptor de péptidos opioides delta humano (hDOP)*

El ensayo de unión del receptor hDOP se realiza como un ensayo SPA homogéneo utilizando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM (pH 7,4). El volumen final de ensayo (250 µl/pocillo) incluye [tirosil-3,5-<sup>3</sup>H]2-D-Ala-deltorfina II 1 nM como ligando e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o naloxona no marcada 10 µM para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluye con 25 % de DMSO en H<sub>2</sub>O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirve como control del vehículo correspondiente. Los ensayos se inician mediante la adición de perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (1 mg de perlas de SPA/250 µl de volumen final de ensayo por pocillo) que se han precargado durante 15 minutos a temperatura ambiente con membranas de receptor hDOP (15,2 µg/250 µl de volumen final de ensayo por pocillo). Después de una breve mezcla en un mini agitador, las placas de microtitulación se cubren con una tapa y las placas de ensayo se incuban durante 120 minutos a temperatura ambiente y se centrifugan a 20 minutos a 500 rpm. La velocidad de la señal se mide por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de concentración inhibitoria semimáxima (CI<sub>50</sub>) que reflejan un desplazamiento del 50 % de unión del receptor específico de [tirosil-3,5-<sup>3</sup>H]2-D-Ala-deltorfin II se calculan mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K<sub>i</sub> se calculan utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

*Ensayo de fijación al receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ humano (hNOP)*

El ensayo de fijación al receptor hNOP se realizó como un ensayo SPA (ensayo de proximidad de centelleo) homogéneo usando el tampón de ensayo TRIS-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM (pH 7,4). El volumen

- final de ensayo (250 µl/pocillo) incluyó 0,5 nM de [leucil-<sup>3</sup>H]nociceptina como ligando (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE. UU.) e indistintamente compuesto de ensayo en series de dilución o nociceptina no marcada 1 µM para la determinación de la fijación inespecífica. El compuesto de ensayo se diluyó con 25 % de DMSO en H<sub>2</sub>O para producir una concentración final de DMSO de 0,5 %, que también sirvió como control del vehículo correspondiente. El ensayo se inició mediante añadiendo perlas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare UK Ltd., Buckinghamshire, Reino Unido) que se habían precargado con membranas de receptor hMOP (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. EE.UU.). Después de la incubación durante 60 minutos a TA y la centrifugación durante 20 minutos a 500 rpm, la velocidad de la señal se midió por medio de un contador β 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finlandia). Los valores de la concentración inhibidora semimáxima (CI<sub>50</sub>) que reflejan un desplazamiento de 50 % de la fijación específica al receptor de [<sup>3</sup>H]nociceptina se calcularon mediante análisis de regresión no lineal y los valores de K<sub>i</sub> se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff. (Cheng y Prusoff. 1973).

| Ejemplo | hNOP K <sub>i</sub> [nM] o % de inhibición a 1 µM | hMOP K <sub>i</sub> [nM] o % de inhibición a 1 µM |
|---------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| SC_3001 | 0,3                                               | 120                                               |
| SC_3002 | 1,3                                               | 250                                               |
| SC_3003 | 0,4                                               | 350                                               |
| SC_3004 | 19,5                                              | 515                                               |
| SC_3005 | 0,7                                               | 12                                                |
| SC_3006 | 1,1                                               | 46                                                |
| SC_3007 | 85,8                                              | 705                                               |
| SC_3008 | 0,6                                               | 23                                                |
| SC_3009 | 1,1                                               | 41                                                |
| SC_3010 | 2,7                                               | 18                                                |
| SC_3011 | 4,4                                               | 4,4                                               |
| SC_3012 | 2,2                                               | 120                                               |
| SC_3013 | 1,4                                               | 39                                                |
| SC_3014 | 0,8                                               | 29,5                                              |
| SC_3015 | 2,6                                               | 32,5                                              |
| SC_3016 | 4,2                                               | 45                                                |
| SC_3017 | 2                                                 | 30                                                |
| SC_3018 | 5,2                                               | 101,5                                             |
| SC_3019 | 10,2                                              | 135                                               |
| SC_3020 | 10,8                                              | 290                                               |
| SC_3021 | 1,8                                               | 14,5                                              |
| SC_3022 | 0,4                                               | 37,2                                              |
| SC_3023 | 7,7                                               | 36                                                |
| SC_3024 | 1                                                 | 145                                               |
| SC_3025 | 236,7                                             | 1530                                              |
| SC_3026 | 4,6                                               | 300                                               |
| SC_3027 | 5                                                 | 136                                               |
| SC_3028 | 0,6                                               | 10,4                                              |
| SC_3029 | 1,8                                               | 7,3                                               |
| SC_3030 | 2,2                                               | 59                                                |
| SC_3031 | 4,1                                               | 45,5                                              |
| SC_3032 | 11                                                | 245                                               |
| SC_3033 | 107                                               | 38 % a 10 µM                                      |
| SC_3034 | 12,2                                              | 730                                               |
| SC_3035 | 6,6                                               | 1055                                              |
| SC_3036 | 1,4                                               | 220                                               |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3037 | 33,5                                       | 775                                        |
| SC_3038 | 1                                          | 76                                         |
| SC_3039 | 13                                         | 380                                        |
| SC_3040 | 4                                          | 335                                        |
| SC_3041 | 0,9                                        | 79,5                                       |
| SC_3042 | 4,1                                        | 136,5                                      |
| SC_3043 | 70                                         | 655                                        |
| SC_3044 | 230                                        | 10920                                      |
| SC_3045 | 55,5                                       | 520                                        |
| SC_3046 | 13,9                                       | 63                                         |
| SC_3047 | 10,1                                       | 2105                                       |
| SC_3048 | 1                                          | 38,5                                       |
| SC_3049 | 25                                         | 940                                        |
| SC_3050 | 85                                         | 28                                         |
| SC_3051 | 3,6                                        | 170                                        |
| SC_3052 | 160                                        | 355                                        |
| SC_3053 | 73,5                                       | 1200                                       |
| SC_3054 | 16,5                                       | 29,5                                       |
| SC_3055 | 94,5                                       | 215                                        |
| SC_3056 | 9,8                                        | 49,5                                       |
| SC_3057 | 955                                        | 245                                        |
| SC_3058 | 5                                          | 7,8                                        |
| SC_3059 | 11,4                                       | 320                                        |
| SC_3060 | 3                                          | 65                                         |
| SC_3061 | 4,7                                        | 54,5                                       |
| SC_3063 | 0,7                                        | 38                                         |
| SC_3064 | 119                                        | 365                                        |
| SC_3065 | 6,2                                        | 1990                                       |
| SC_3066 | 2,2                                        | 96                                         |
| SC_3067 | 41,5                                       | 99,5                                       |
| SC_3068 | 5,9                                        | 50,5                                       |
| SC_3069 | 2,6                                        | 49                                         |
| SC_3070 | 2,8                                        | 12,5                                       |
| SC_3071 | 8,2                                        | 170                                        |
| SC_3072 | 5,9                                        | 235                                        |
| SC_3073 | 1                                          | 110                                        |
| SC_3074 | 1,6                                        | 55                                         |
| SC_3075 | 8,1                                        | 260                                        |
| SC_3076 | 0,6                                        | 35,3                                       |
| SC_3077 | 3,2                                        | 325                                        |
| SC_3078 | 0,6                                        | 77,5                                       |
| SC_3079 | 1,6                                        | 38,5                                       |
| SC_3080 | 1,6                                        | 90,5                                       |
| SC_3081 | 8                                          | 1320                                       |
| SC_3082 | 39                                         | 1110                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3083 | 12                                         | 117,3                                      |
| SC_3084 | 1,8                                        | 22                                         |
| SC_3085 | 1,6                                        | 107                                        |
| SC_3086 | 1,1                                        | 43,5                                       |
| SC_3087 | 2,8                                        | 99                                         |
| SC_3088 | 3,1                                        | 770                                        |
| SC_3089 | 3,3                                        | 235                                        |
| SC_3090 | 1,3                                        | 67                                         |
| SC_3091 | 2,3                                        | 24                                         |
| SC_3092 | 2,2                                        | 330                                        |
| SC_3093 | 1,1                                        | 47                                         |
| SC_3094 | 5,4                                        | 45,5                                       |
| SC_3096 | 14                                         | 250                                        |
| SC_3097 | 17                                         | 18                                         |
| SC_3098 | 2                                          | 6                                          |
| SC_3099 | 13                                         | 19                                         |
| SC_3100 | 1                                          | 1                                          |
| SC_3101 | 1                                          | 3                                          |
| SC_3102 | 2                                          | 1                                          |
| SC_3103 | 7                                          | 1                                          |
| SC_3104 | -                                          | -                                          |
| SC_3105 | 2                                          | 97                                         |
| SC_3106 | 8                                          | 165                                        |
| SC_3107 | 2                                          | 115                                        |
| SC_3108 | 5                                          | 26                                         |
| SC_3109 | 8                                          | 19                                         |
| SC_3110 | 6                                          | 20                                         |
| SC_3111 | 8                                          | 37                                         |
| SC_3112 | 36                                         | 120                                        |
| SC_3113 | 24                                         | 26                                         |
| SC_3114 | 245                                        | 460                                        |
| SC_3115 | 265                                        | 915                                        |
| SC_3116 | 6                                          | 170                                        |
| SC_3117 | 92                                         | 1380                                       |
| SC_3118 | 80                                         | 5 %                                        |
| SC_3119 | 22 %                                       | 10 %                                       |
| SC_3120 | 26                                         | 4950                                       |
| SC_3121 | 44                                         | 30 %                                       |
| SC_3122 | 21                                         | 32 %                                       |
| SC_3123 | 82                                         | 2260                                       |
| SC_3124 | 5                                          | 1090                                       |
| SC_3125 | 3 % a 10 $\mu$ M                           | 52 % a 10 $\mu$ M                          |
| SC_3126 | 0 %                                        | 0 %                                        |
| SC_3127 | 0 %                                        | 3945                                       |
| SC_3128 | 0 %                                        | 1 %                                        |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3129 | 6                                          | 2180                                       |
| SC_3130 | 13                                         | 4530                                       |
| SC_3131 | 4                                          | 3090                                       |
| SC_3132 | 540                                        | 6 %                                        |
| SC_3133 | 19                                         | 6515                                       |
| SC_3134 | 3 % a 10 $\mu$ M                           | 40 % a 10 $\mu$ M                          |
| SC_3135 | 1 %                                        | 1 %                                        |
| SC_3136 | 16                                         | 5840                                       |
| SC_3137 | 5                                          | 4235                                       |
| SC_3138 | 28                                         | 7 %                                        |
| SC_3139 | 59                                         | 1690                                       |
| SC_3140 | 119                                        | 2355                                       |
| SC_3141 | 34                                         | 7855                                       |
| SC_3142 | 9                                          | 3750                                       |
| SC_3143 | 0 %                                        | 4 %                                        |
| SC_3144 | 0 %                                        | 3590                                       |
| SC_3145 | 46                                         | 1635                                       |
| SC_3146 | 18                                         | 7675                                       |
| SC_3147 | 27                                         | 3325                                       |
| SC_3148 | 14                                         | 4575                                       |
| SC_3149 | 18                                         | 6900                                       |
| SC_3150 | 105                                        | 16 %                                       |
| SC_3151 | 115                                        | 3490                                       |
| SC_3152 | 24                                         | 4775                                       |
| SC_3153 | 77                                         | 2220                                       |
| SC_3154 | 17                                         | 3575                                       |
| SC_3155 | 34                                         | 3495                                       |
| SC_3156 | 45                                         | 6375                                       |
| SC_3157 | 35                                         | 5690                                       |
| SC_3158 | 19                                         | 2540                                       |
| SC_3159 | 13                                         | 19 %                                       |
| SC_3160 | 4 %                                        | 5730                                       |
| SC_3161 | 2 %                                        | 13 %                                       |
| SC_3162 | 5                                          | 1325                                       |
| SC_3163 | 28                                         | 2095                                       |
| SC_3164 | 30                                         | 880                                        |
| SC_3165 | 4 %                                        | 17 %                                       |
| SC_3166 | 3 %                                        | 1640                                       |
| SC_3167 | 18                                         | 3745                                       |
| SC_3168 | 11                                         | 5                                          |
| SC_3169 | 635                                        | 3445                                       |
| SC_3170 | 7                                          | 3610                                       |
| SC_3171 | 15                                         | 2010                                       |
| SC_3172 | 130                                        | 7 %                                        |
| SC_3173 | 10                                         | 2525                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3174 | 3 %                                        | 1265                                       |
| SC_3175 | -                                          | -                                          |
| SC_3176 | 13                                         | 3740                                       |
| SC_3177 | 8                                          | 4630                                       |
| SC_3178 | 6                                          | 6700                                       |
| SC_3179 | 15                                         | 3950                                       |
| SC_3180 | 125                                        | 2250                                       |
| SC_3181 | 22                                         | 5490                                       |
| SC_3182 | 11                                         | 2990                                       |
| SC_3183 | 165                                        | 1415                                       |
| SC_3184 | 19                                         | 7645                                       |
| SC_3185 | 335                                        | 15 %                                       |
| SC_3186 | 33                                         | 2210                                       |
| SC_3187 | 87                                         | 2240                                       |
| SC_3188 | 25                                         | 1060                                       |
| SC_3189 | 57                                         | 3470                                       |
| SC_3190 | 42                                         | 28 %                                       |
| SC_3191 | 27                                         | 20 %                                       |
| SC_3192 | 140                                        | 4270                                       |
| SC_3193 | 100                                        | 2480                                       |
| SC_3194 | 28                                         | 5120                                       |
| SC_3195 | 15                                         | 1240                                       |
| SC_3196 | 22                                         | 1595                                       |
| SC_3197 | 44                                         | 1680                                       |
| SC_3198 | 22                                         | 5885                                       |
| SC_3199 | 19                                         | 4020                                       |
| SC_3200 | 7                                          | 13 %                                       |
| SC_3201 | 115                                        | 3885                                       |
| SC_3202 | 25                                         | 3210                                       |
| SC_3203 | 68                                         | 1225                                       |
| SC_3204 | 110                                        | 14 %                                       |
| SC_3205 | 20                                         | 2465                                       |
| SC_3206 | 27                                         | 2445                                       |
| SC_3207 | 39                                         | 1505                                       |
| SC_3208 | 2                                          | 3285                                       |
| SC_3209 | -                                          | -                                          |
| SC_3210 | -                                          | -                                          |
| SC_3211 | -                                          | -                                          |
| SC_3212 | 9                                          | 2005                                       |
| SC_3213 | 52                                         | 18 %                                       |
| SC_3214 | 7                                          | 19 %                                       |
| SC_3215 | 0 %                                        | 14 %                                       |
| SC_3216 | 11                                         | 14                                         |
| SC_3217 | 23                                         | 2155                                       |
| SC_3218 | 83                                         | 15 %                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3219 | 0 %                                        | 1 %                                        |
| SC_3220 | 10 % a 10 $\mu$ M                          | 24 % a 10 $\mu$ M                          |
| SC_3221 | 33                                         | 1935                                       |
| SC_3222 | 6                                          | 1910                                       |
| SC_3223 | 155                                        | 6150                                       |
| SC_3224 | 10                                         | 1695                                       |
| SC_3225 | 13                                         | 2520                                       |
| SC_3226 | -                                          | -                                          |
| SC_3227 | 16                                         | 3785                                       |
| SC_3228 | 67                                         | 3135                                       |
| SC_3229 | 105                                        | 3625                                       |
| SC_3230 | 145                                        | 2485                                       |
| SC_3231 | 120                                        | 2420                                       |
| SC_3232 | 15                                         | 3475                                       |
| SC_3233 | 38                                         | 1390                                       |
| SC_3234 | 4                                          | 1350                                       |
| SC_3235 | 30                                         | 1095                                       |
| SC_3236 | 285                                        | 18 %                                       |
| SC_3237 | 20                                         | 17 %                                       |
| SC_3238 | 4                                          | 25 %                                       |
| SC_3239 | 35                                         | 2410                                       |
| SC_3240 | 28                                         | 17 %                                       |
| SC_3241 | 8                                          | 4610                                       |
| SC_3242 | 5                                          | 675                                        |
| SC_3243 | 6                                          | 695                                        |
| SC_3244 | 27                                         | 4265                                       |
| SC_3245 | 67                                         | -                                          |
| SC_3246 | 11                                         | 1025                                       |
| SC_3247 | 16                                         | 1220                                       |
| SC_3248 | 4                                          | 41                                         |
| SC_3249 | 740                                        | 855                                        |
| SC_3250 | 52                                         | -                                          |
| SC_3251 | 185                                        | 4550                                       |
| SC_3252 | 30                                         | -                                          |
| SC_3253 | 205                                        | -                                          |
| SC_3254 | 22                                         | 240                                        |
| SC_3255 | 23                                         | 150                                        |
| SC_3256 | 12                                         | 61                                         |
| SC_3257 | 150                                        | 240                                        |
| SC_3258 | 58                                         | 7125                                       |
| SC_3259 | 45                                         | 180                                        |
| SC_3260 | 570                                        | nd                                         |
| SC_3261 | 10                                         | 63                                         |
| SC_3262 | 540                                        | 3060                                       |
| SC_3263 | 66                                         | 800                                        |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3264 | 145                                        | 130                                        |
| SC_3265 | 38                                         | 2405                                       |
| SC_3266 | 245                                        | 1055                                       |
| SC_3267 | 460                                        | -                                          |
| SC_3268 | 41                                         | 1625                                       |
| SC_3269 | 13                                         | 5580                                       |
| SC_3270 | 305                                        | 31                                         |
| SC_3271 | 34                                         | 245                                        |
| SC_3272 | 115                                        | 4175                                       |
| SC_3273 | -                                          | -                                          |
| SC_3274 | 63                                         | 1880                                       |
| SC_3275 | 155                                        | 124                                        |
| SC_3276 | 24                                         | 130                                        |
| SC_3277 | 37                                         | 13 %                                       |
| SC_3278 | 12                                         | 7035                                       |
| SC_3279 | 17                                         | 78                                         |
| SC_3280 | 6                                          | 300                                        |
| SC_3281 | 19                                         | 2580                                       |
| SC_3282 | 37                                         | 3510                                       |
| SC_3283 | 12                                         | 1030                                       |
| SC_3284 | 5                                          | 305                                        |
| SC_3285 | 15                                         | 20 %                                       |
| SC_3286 | 18                                         | 5895                                       |
| SC_3287 | 119                                        | 18 %                                       |
| SC_3288 | 15                                         | 115                                        |
| SC_3289 | 84                                         | 430                                        |
| SC_3290 | 16                                         | 6605                                       |
| SC_3291 | 350                                        | 15 %                                       |
| SC_3292 | 4 %                                        | 0 %                                        |
| SC_3293 | 3 %                                        | 0 %                                        |
| SC_3294 | 9                                          | 12 %                                       |
| SC_3295 | 28                                         | 2975                                       |
| SC_3296 | 10                                         | 4530                                       |
| SC_3297 | 8                                          | 4270                                       |
| SC_3298 | 20                                         | 17 %                                       |
| SC_3299 | 23                                         | 5705                                       |
| SC_3300 | 22                                         | 565                                        |
| SC_3301 | 33                                         | 2320                                       |
| SC_3302 | 31                                         | 1025                                       |
| SC_3303 | 450                                        | 21 %                                       |
| SC_3304 | 9 %                                        | 4 %                                        |
| SC_3305 | 10 %                                       | 0 %                                        |
| SC_3306 | 9                                          | 4555                                       |
| SC_3307 | 13                                         | 5345                                       |
| SC_3308 | 2                                          | 2575                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3309 | 17                                         | 6910                                       |
| SC_3310 | 7                                          | 23 %                                       |
| SC_3311 | 14                                         | 27 %                                       |
| SC_3312 | 23                                         | 1830                                       |
| SC_3313 | 10                                         | 2400                                       |
| SC_3314 | 9                                          | 4090                                       |
| SC_3315 | 14                                         | 5325                                       |
| SC_3316 | 255                                        | 5430                                       |
| SC_3317 | 56                                         | 6045                                       |
| SC_3318 | 35                                         | 1235                                       |
| SC_3319 | 4                                          | 15 %                                       |
| SC_3320 | 11                                         | 1955                                       |
| SC_3321 | 13                                         | 5715                                       |
| SC_3322 | 12                                         | 1150                                       |
| SC_3323 | 27                                         | 5530                                       |
| SC_3324 | 12 %                                       | 5 %                                        |
| SC_3325 | 53 % a 10 $\mu$ M                          | 20 % a 10 $\mu$ M                          |
| SC_3326 | -                                          | -                                          |
| SC_3327 | 17                                         | 3360                                       |
| SC_3328 | 31                                         | 3295                                       |
| SC_3329 | 13                                         | 4285                                       |
| SC_3330 | 14                                         | 1505                                       |
| SC_3331 | 2                                          | 5265                                       |
| SC_3332 | 19                                         | 2055                                       |
| SC_3333 | 5                                          | 1580                                       |
| SC_3334 | 17                                         | 4005                                       |
| SC_3335 | 30                                         | 2305                                       |
| SC_3336 | 240                                        | 13 %                                       |
| SC_3337 | 10                                         | 1970                                       |
| SC_3338 | 36                                         | 7 %                                        |
| SC_3339 | 10                                         | 6830                                       |
| SC_3340 | 150                                        | 5750                                       |
| SC_3341 | 15                                         | 3460                                       |
| SC_3342 | 21                                         | 3845                                       |
| SC_3343 | 27                                         | 16 %                                       |
| SC_3344 | 1                                          | 13 %                                       |
| SC_3345 | 4                                          | 1800                                       |
| SC_3346 | 12                                         | 2580                                       |
| SC_3347 | 15                                         | 4845                                       |
| SC_3348 | 25                                         | 4090                                       |
| SC_3349 | 8                                          | 3980                                       |
| SC_3350 | 7                                          | 1485                                       |
| SC_3351 | 20                                         | 2205                                       |
| SC_3352 | 37                                         | 2160                                       |
| SC_3353 | 53                                         | 15 %                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3354 | 2                                          | 23 %                                       |
| SC_3355 | 52                                         | 4785                                       |
| SC_3356 | 9                                          | 4805                                       |
| SC_3357 | 13                                         | 555                                        |
| SC_3358 | 51                                         | 7020                                       |
| SC_3359 | 66                                         | 3520                                       |
| SC_3360 | 7                                          | 2870                                       |
| SC_3361 | 27                                         | 5095                                       |
| SC_3362 | 28                                         | 29 %                                       |
| SC_3363 | 33                                         | 8 %                                        |
| SC_3364 | 32                                         | 4685                                       |
| SC_3365 | 2                                          | 1655                                       |
| SC_3366 | 1285                                       | 14 %                                       |
| SC_3367 | 1220                                       | 8 %                                        |
| SC_3368 | 195                                        | 11 %                                       |
| SC_3369 | 51                                         | 3105                                       |
| SC_3370 | 4                                          | 14 %                                       |
| SC_3371 | 350                                        | 9 %                                        |
| SC_3372 | 125                                        | 3535                                       |
| SC_3373 | 19                                         | 18 %                                       |
| SC_3374 | 55                                         | 10 %                                       |
| SC_3375 | 13                                         | 12 %                                       |
| SC_3376 | 37                                         | 1720                                       |
| SC_3377 | 22                                         | 980                                        |
| SC_3379 | 11                                         | 635                                        |
| SC_3380 | 102                                        | 5415                                       |
| SC_3381 | 3                                          | 1235                                       |
| SC_3382 | 29                                         | 13 %                                       |
| SC_3383 | 10                                         | 17 %                                       |
| SC_3384 | 6                                          | 11 %                                       |
| SC_3385 | 33                                         | 925                                        |
| SC_3386 | 14                                         | 0 %                                        |
| SC_3387 | 2                                          | 1245                                       |
| SC_3388 | 29                                         | 185                                        |
| SC_3389 | 2                                          | 1970                                       |
| SC_3390 | 18                                         | 465                                        |
| SC_3391 | 53                                         | 10 %                                       |
| SC_3392 | 7                                          | 4490                                       |
| SC_3393 | 88                                         | 13 %                                       |
| SC_3394 | 6                                          | 735                                        |
| SC_3395 | 14                                         | 4990                                       |
| SC_3396 | 44                                         | 1730                                       |
| SC_3397 | 48                                         | 560                                        |
| SC_3398 | 9                                          | 5640                                       |
| SC_3399 | 5                                          | 45 %                                       |

| Ejemplo | hNOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M | hMOP Ki [nM] o % de inhibición a 1 $\mu$ M |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC_3400 | 8                                          | 635                                        |
| SC_3401 | 1                                          | 455                                        |
| SC_3402 | 7                                          | 3630                                       |
| SC_3403 | 9                                          | 1440                                       |
| SC_3404 | 10                                         | 5 %                                        |
| SC_3405 | 12                                         | 925                                        |
| SC_3406 | 24                                         | 805                                        |
| SC_3407 | 77                                         | 13 %                                       |
| SC_3408 | 7                                          | 18 %                                       |
| SC_3409 | 11                                         | 25 %                                       |

#### Protocolo para ensayos funcionales de NOP/MOP/KOP/DOP con [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S

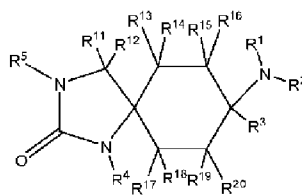
- 5 Las preparaciones de membrana celular de células CHO-K1 transfectadas con el receptor MOP humano (Art. n.º RBHOMM) o el receptor DOP humano (n.º de art. RBHODM), y células HEK293 transfectadas con el receptor NOP humano (n.º de art. RBHORLM) o el receptor KOP humano (n.º de art. 6110558) están disponibles en PerkinElmer (Waltham, MA). También se usan membranas de células CHO-K1 transfectadas con el receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ (hNOP) humano (n.º de art. 93-0264C2, DiscoverX Corporation, Freemont, CA). El [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S (n.º de art. NEG030H; n.º de lote 0112, 0913, 1113 calibrado a 10 46,25 TBq/mmol) está disponible en PerkinElmer (Waltham, MA).

- 15 Los ensayos de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S se llevan a cabo esencialmente según lo descrito por Gillen et al (2000). Se realizan como ensayos de proximidad de centelleo (SPA) homogéneos en placas de microtitulación para luminiscencia, en las que cada pocillo contiene 1,5 mg de perlas de SPA revestidas con WGA. Para ensayar la actividad agonista de los compuestos de ensayo sobre membranas celulares de células CHO-K1 o HEK293 que expresan los receptores hNOP, hMOP, hDOP, y hKOP recombinantes, se incuban 10 o 5  $\mu$ g de proteína de membrana por ensayo con [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S 0,4 nM y concentraciones en serie de agonistas específicos de los receptores en tampón que contiene HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, ditiotritol 1 mM, NaN<sub>3</sub> 1,28 mM, y GDP 10  $\mu$ M durante 45 min a temperatura ambiente. Las placas de 20 microtitulación se centrifugan a continuación durante 10 min a 830 para sedimentar las perlas de SPA. Las placas de microtitulación se sellan y la radioactividad fijada [cpm] se determina después de un retardo de 15 min por medio de un contador 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer, Waltham, MA).

- 25 La actividad de fijación basal no estimulada (UBS<sub>obs</sub> [cpm]) se determina a partir de 12 incubados no estimulados y se establece como 100 % de fijación basal. Para la determinación de la potencia y eficacia, la media aritmética de la fijación de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S total observada (TB<sub>obs</sub> [cpm]) de todos los incubados (duplicados) estimulados por los agonistas específicos de los receptores (es decir, N/OFQ, SNC80, DAMGO o U69,593) se transforma en el porcentaje de fijación total (TB<sub>obs</sub> [%]) con respecto a la actividad de fijación basal (es decir, 100 % de fijación). La potencia (CE<sub>50</sub>) del agonista respectivo y su unión total máxima alcanzable [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S (TB<sub>calc</sub> [%]) por encima de su unión basal calculada (UBS<sub>calc</sub> [%]) se determinan a partir de sus datos transformados (TB<sub>obs</sub> [%]) mediante análisis de regresión no lineal con XLFit para cada serie de concentración individual. A continuación se determina la diferencia entre la unión calculada no estimulada [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S (UBS<sub>calc</sub> [%]) y la unión total máxima alcanzable [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S (TB<sub>calc</sub> [%]) por cada agonista probado (es decir, B1<sub>calc</sub> [%]). Esta diferencia (B1<sub>calc</sub> [%]), como medida de la mejora posible máxima de la fijación de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S 35 por un agonista determinado, se usa para calcular la eficacia relativa de los compuestos de ensayo frente a la mejora posible máxima por un agonista total específico del receptor, p. ej., N/OFQ (B1<sub>calc-N/OFQ</sub> [%]), que se establece como 100 % de eficacia relativa para el receptor hNOP. De igual modo, se determinan las eficacias porcentuales de los compuestos de prueba en el receptor hDOP, hMOP o hKOP frente a la mejora máxima calculada de la unión de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S por los agonistas completos SNC80 (B1<sub>calc-SNC80</sub> [%]), DAMGO (B1<sub>calc-DAMGO</sub> [%]) y U69,593 (B1<sub>calc-U69,593</sub> [%]) que se establecen como una eficacia relativa del 100 % en cada 40 receptor, respectivamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general (I)



(I)

en donde

**R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>** independientemente uno de otro significan

-H;

-alquilo Ci-Ce, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquilen- o

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CN y -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquilen- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido; o

**R<sup>1</sup>** y **R<sup>2</sup>**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo y significan (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>R<sup>A</sup></sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en donde **R<sup>A</sup>** significa -H o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I;

**R<sup>3</sup>** significa

-alquilo-Ci-Ce, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto cicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquilen- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquilen- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquilen- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o

un resto de heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -alquilen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

**R<sup>4</sup>** significa

-H;

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>-, o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido, en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-; o

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH<sub>2</sub>- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

**R<sup>5</sup>** significa

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

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

**R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, y R<sup>20</sup>** Independientemente uno del otro significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido;

en donde "mono- o polisustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente independientemente uno del otro seleccionado del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -**R<sup>21</sup>**, -C(=O)**R<sup>21</sup>**, -C(=O)OR<sup>21</sup>, -C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-H, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>, =O, -OR<sup>21</sup>, -OC(=O)**R<sup>21</sup>**, -OC(=O)OR<sup>21</sup>, -OC(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)**R<sup>22</sup>**, -NR<sup>21</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)OR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>C(=O)**R<sup>22</sup>**, -NR<sup>21</sup>C(=O)-OR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, -SR<sup>21</sup>, -S(=O)**R<sup>21</sup>**, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>, y -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>;

en donde

**R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup>** independientemente uno de otro significan

-H;

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

un resto de cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

un resto de heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto de heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente conectado a través de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> dentro de -C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -OC(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>C(=O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>B</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en donde R<sup>B</sup> significa -H, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, o -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, en donde dicho alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -C(=O)NH<sub>2</sub>; y en donde dicho anillo no está sustituido o está sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo;

para uso como medicamento.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, y R<sup>20</sup> independientemente uno del otro significa -H, -F, -OH, o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

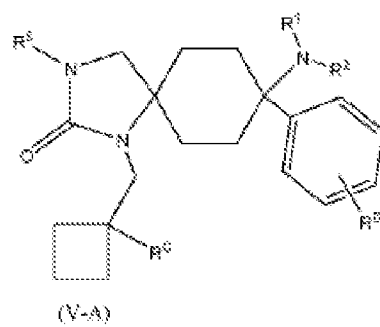
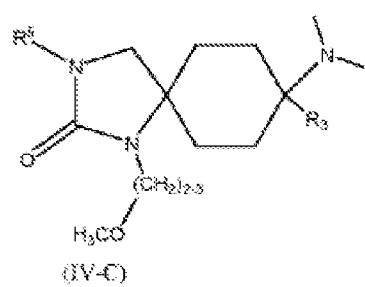
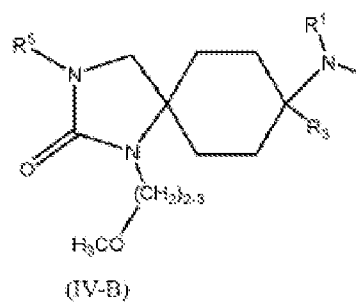
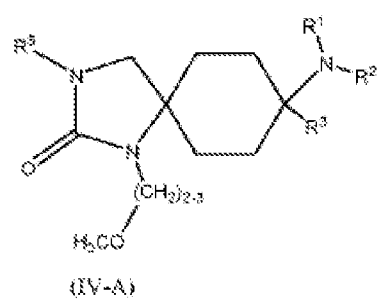
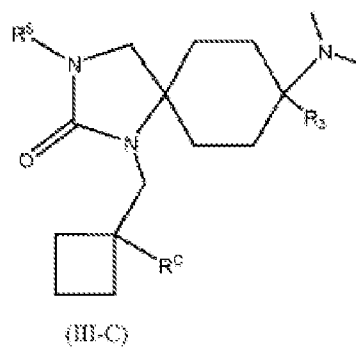
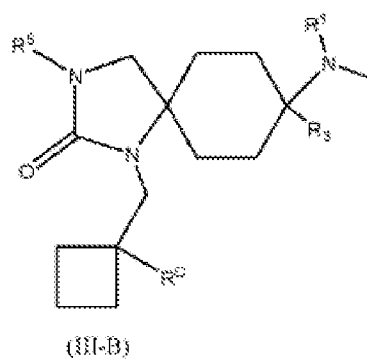
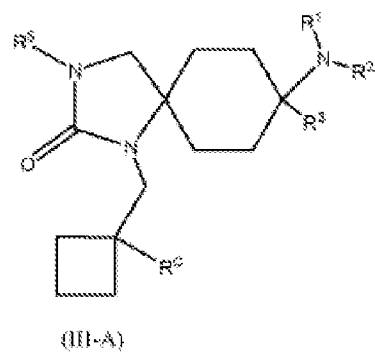
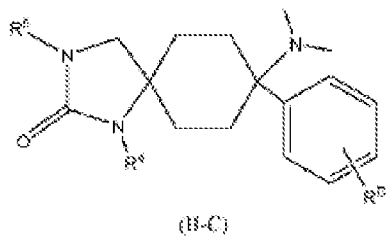
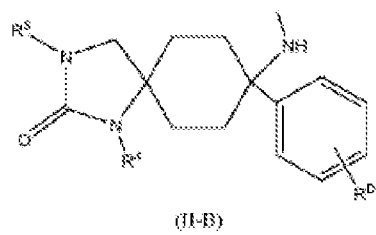
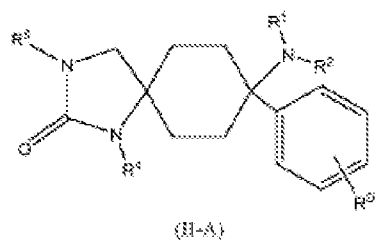
3. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde (i) R<sup>1</sup> significa -H; y R<sup>2</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R<sup>1</sup> significa -CH<sub>3</sub>; y R<sup>2</sup> significa alquilo-Ci-Ce, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>; y en donde R<sup>2</sup> significa cicloalquilo-CH<sub>2</sub>, ciclobutilo-CH<sub>2</sub>, ciclopentilo-CH<sub>2</sub>, oxetanilo-CH<sub>2</sub> o tetrahidrofuranilo-CH<sub>2</sub>; o (iv) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-.

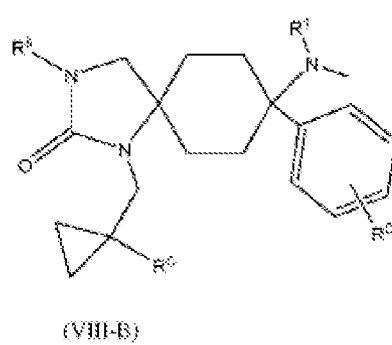
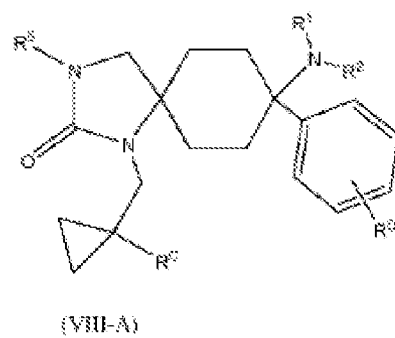
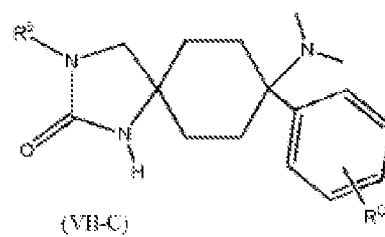
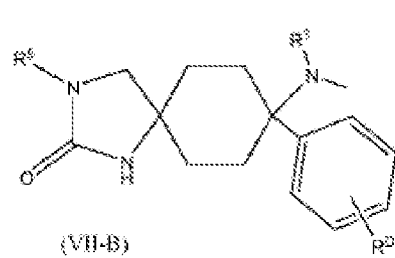
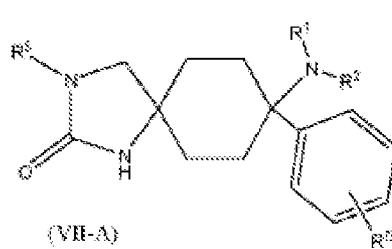
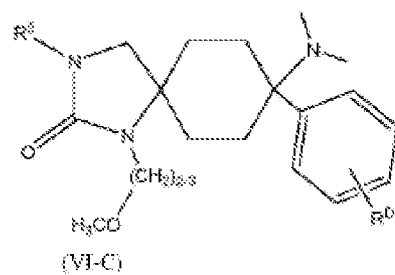
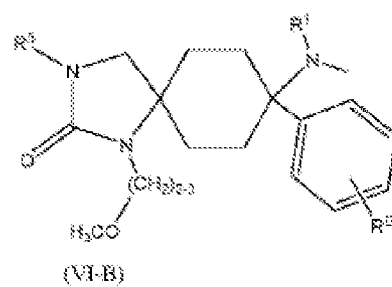
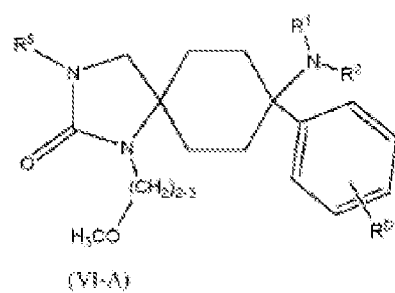
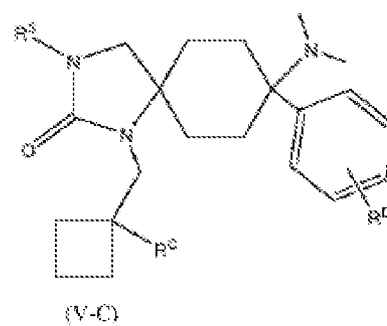
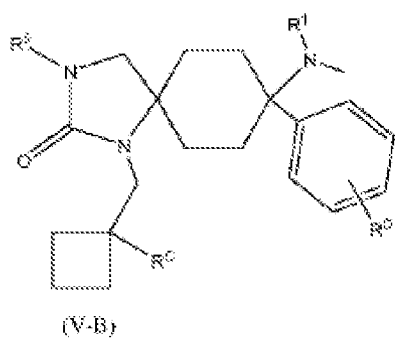
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) R<sup>3</sup> significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (ii) R<sup>3</sup> significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R<sup>3</sup> significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido.

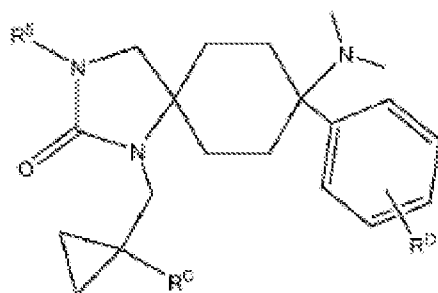
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) R<sup>4</sup> significa -H; o (ii) R<sup>4</sup> significa -alquilo-Ci-Ce, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iii) R<sup>4</sup> significa un resto cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde el resto cicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (iv) R<sup>4</sup> significa un resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heterocicloalquilo de 3-12 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (v) R<sup>4</sup> significa un resto arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto arilo de 6-14 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; o (vi) R<sup>4</sup> significa un resto heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho resto heteroarilo de 5-14 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido.

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

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







(VIII-C)

en donde en cada caso

5 **R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,**

**R<sup>C</sup>** significa -H, -OH, -F, -CN o -alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

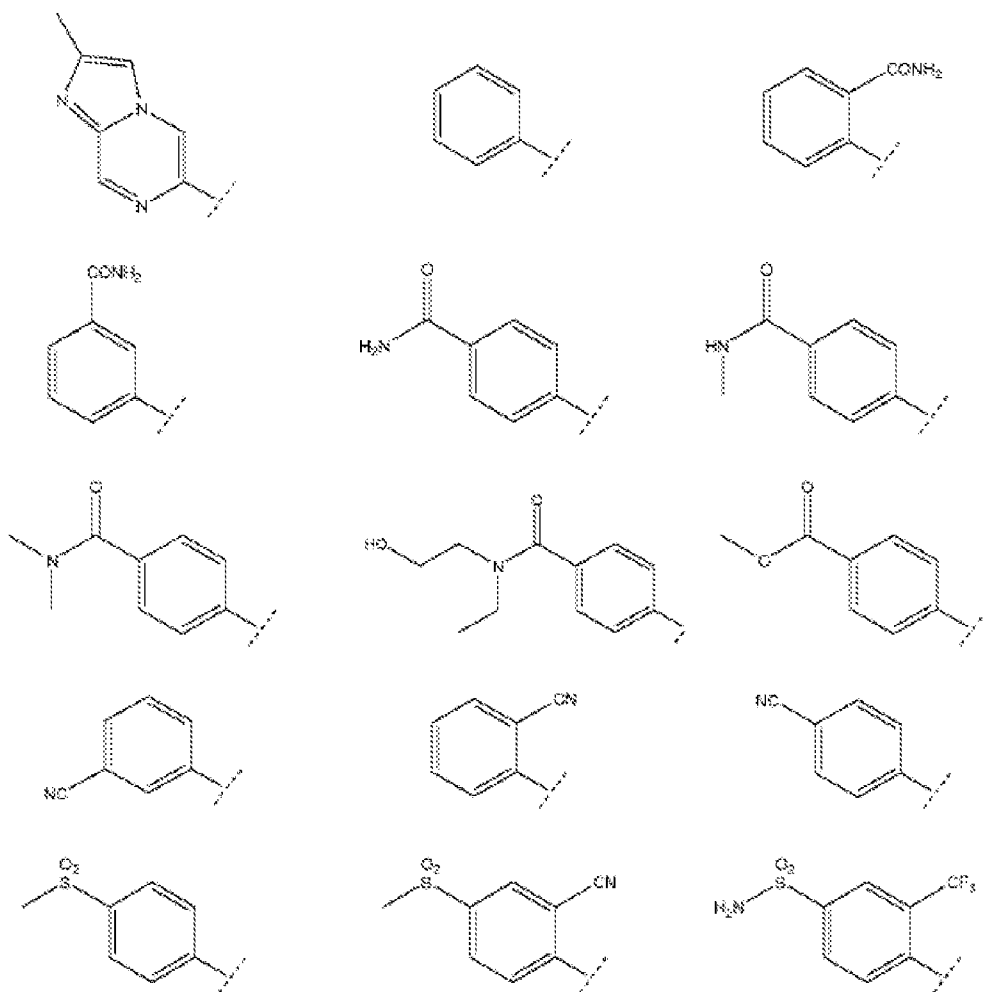
**R<sup>D</sup>** significa -H o -F;

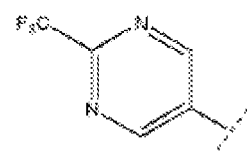
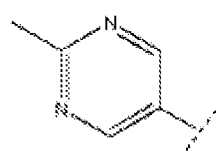
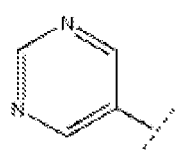
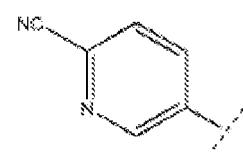
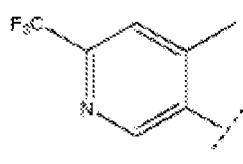
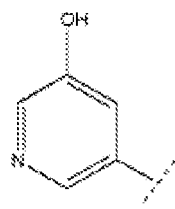
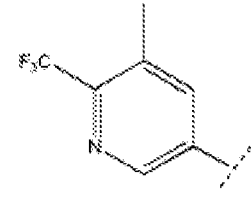
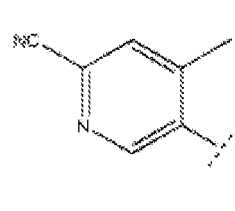
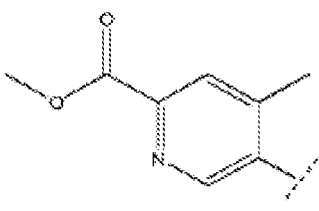
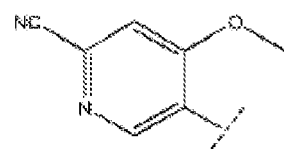
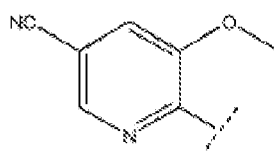
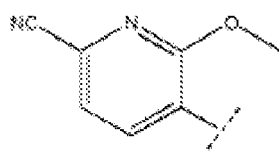
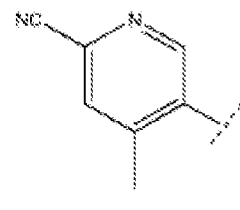
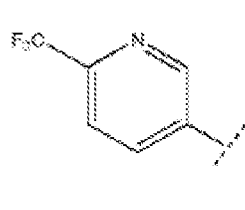
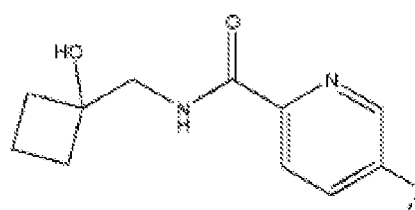
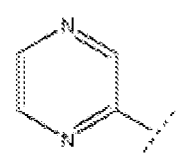
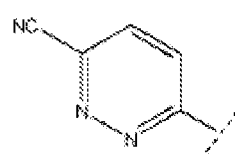
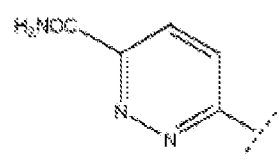
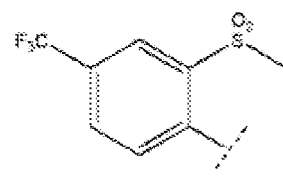
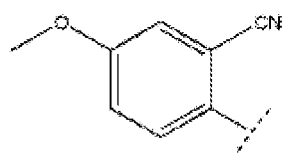
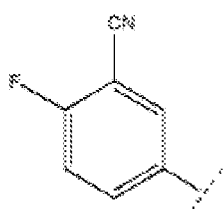
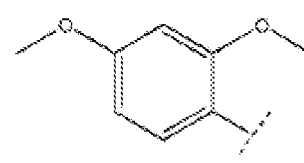
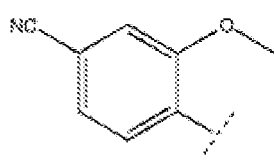
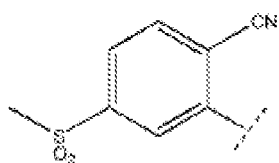
10

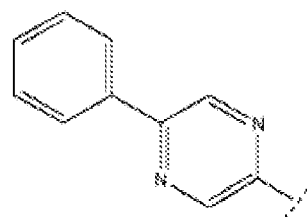
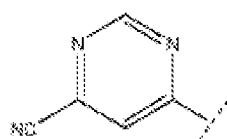
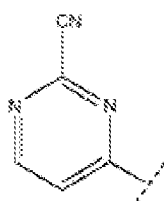
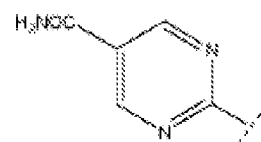
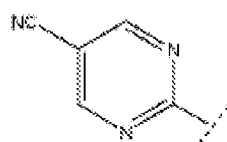
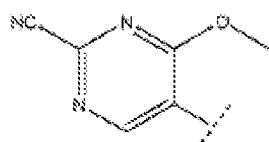
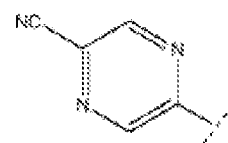
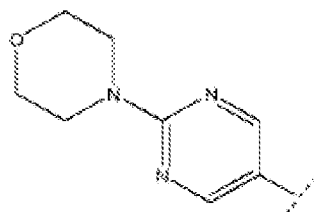
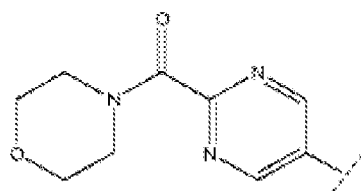
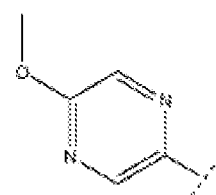
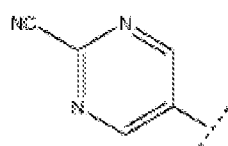
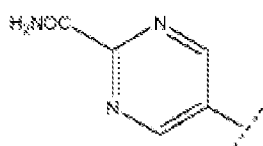
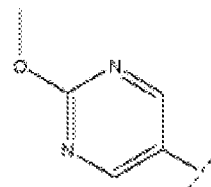
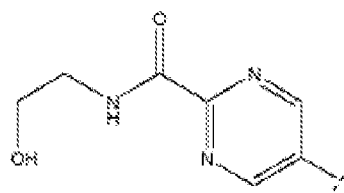
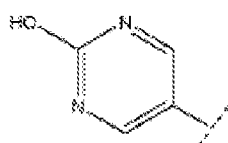
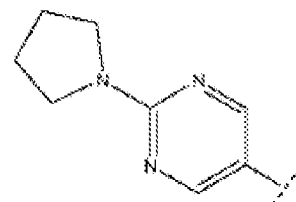
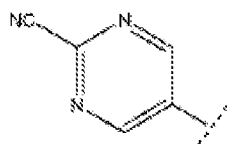
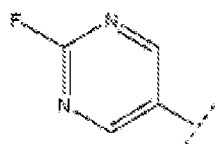
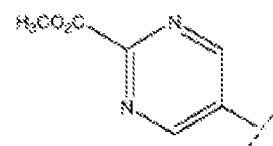
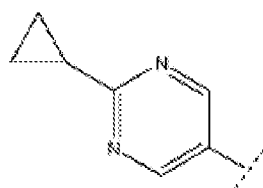
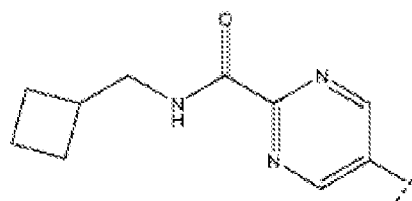
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

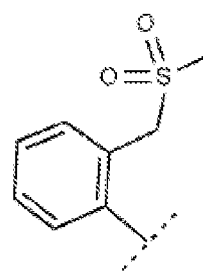
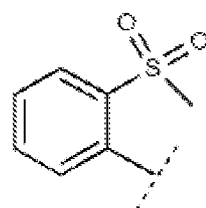
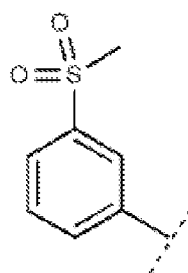
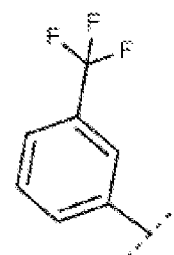
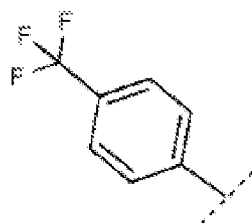
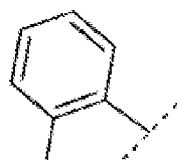
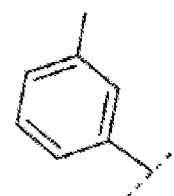
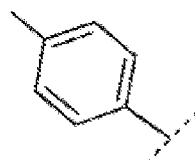
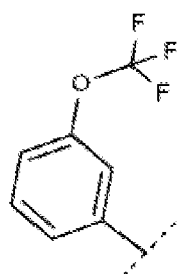
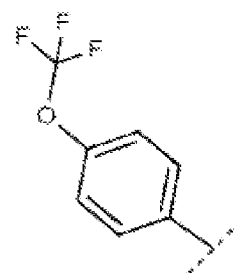
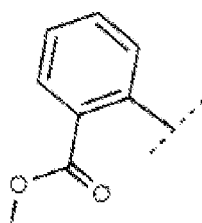
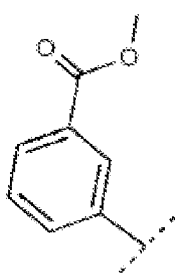
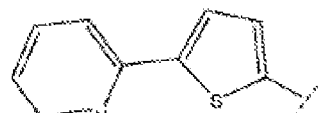
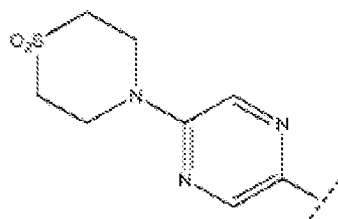
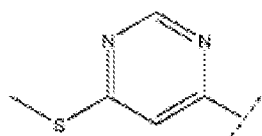
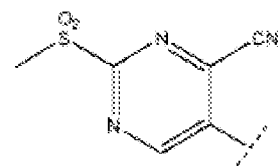
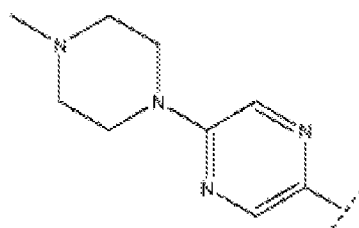
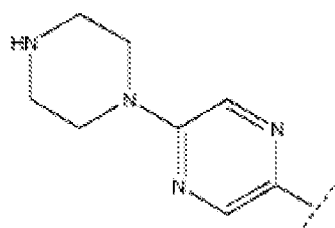
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde **R<sup>5</sup>** se selecciona del grupo que consiste en:

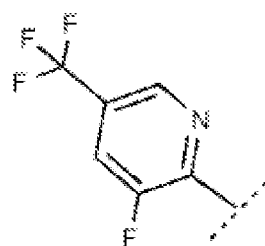
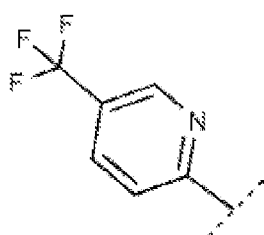
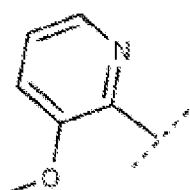
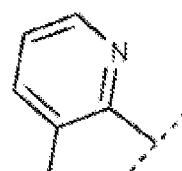
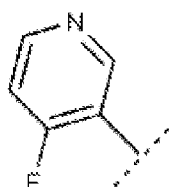
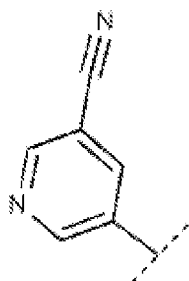
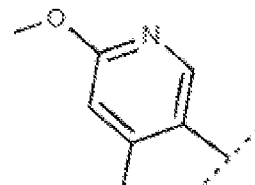
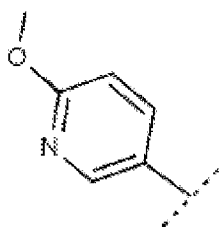
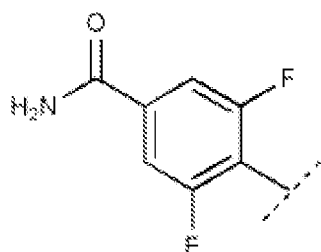
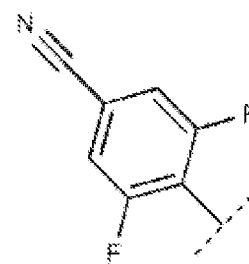
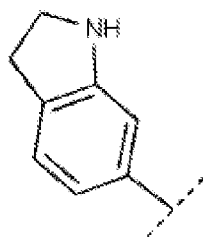
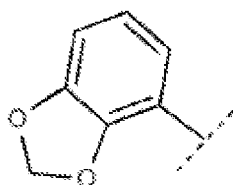
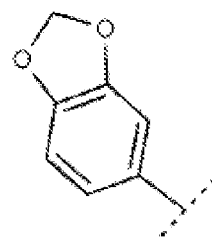
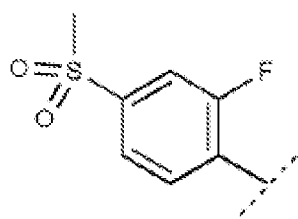
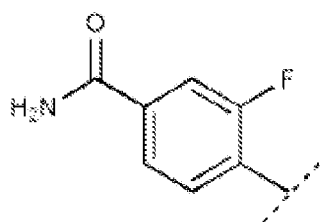
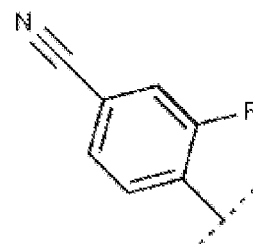
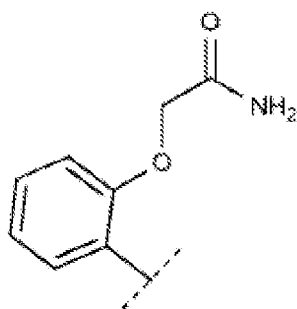
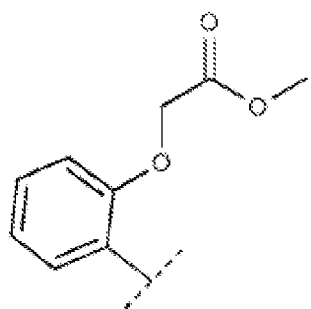
15

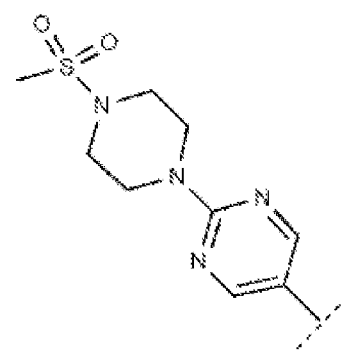
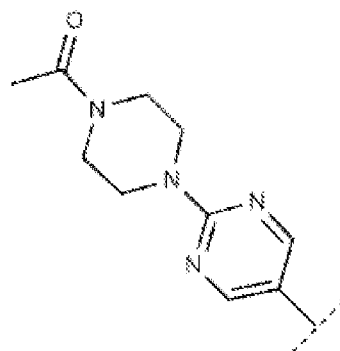
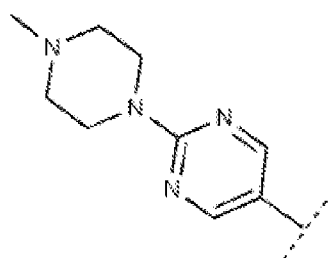
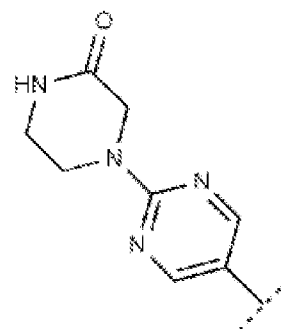
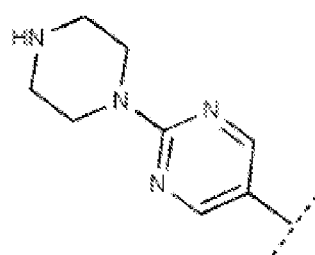
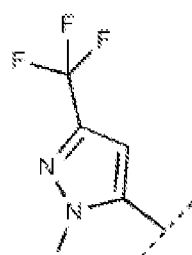
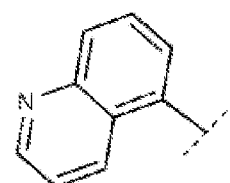
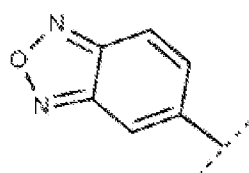
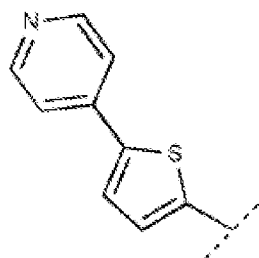
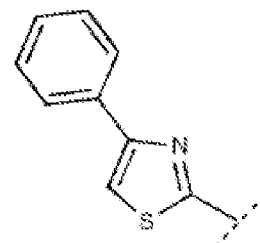
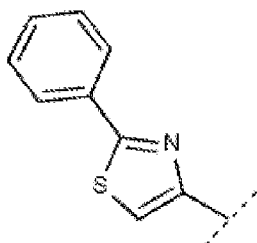
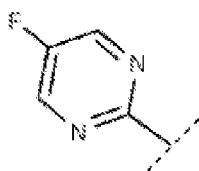
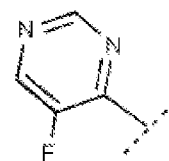
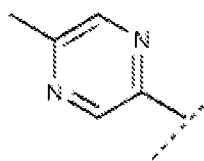
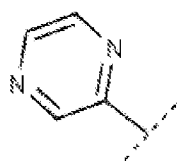


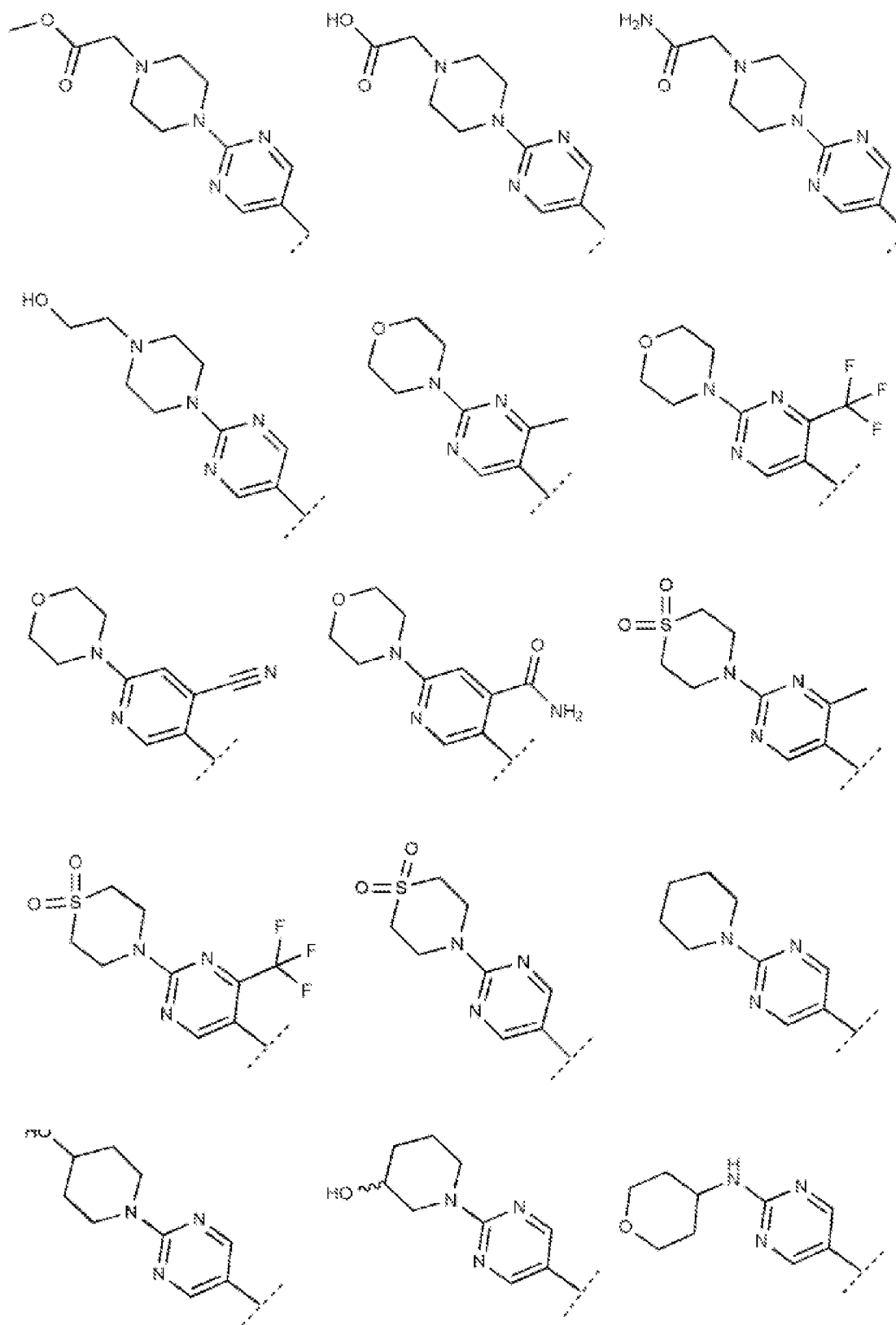


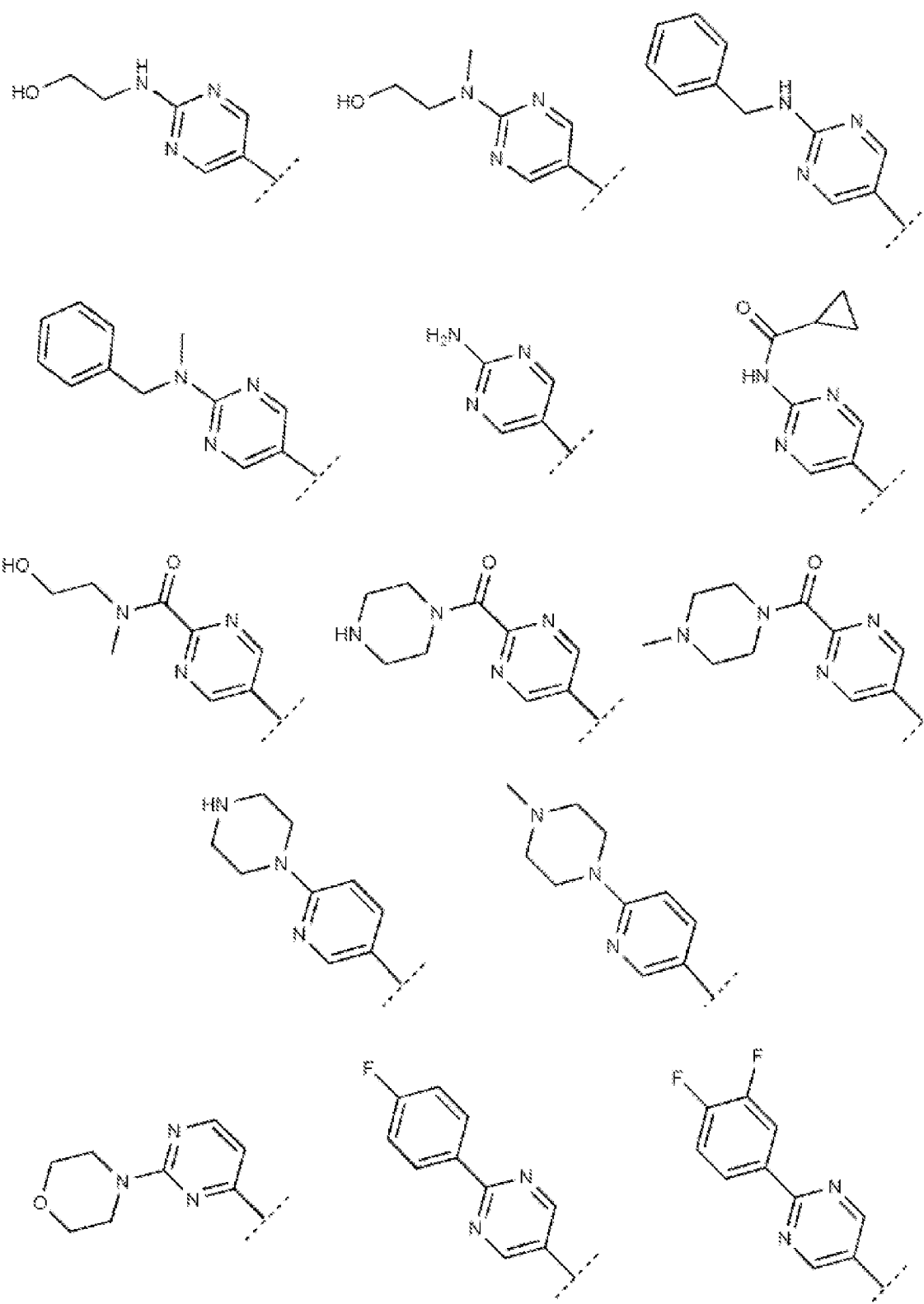


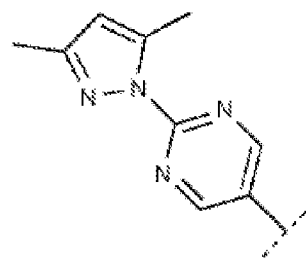
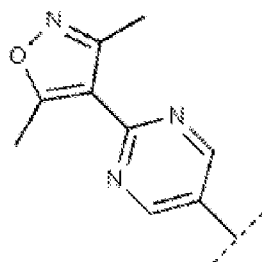
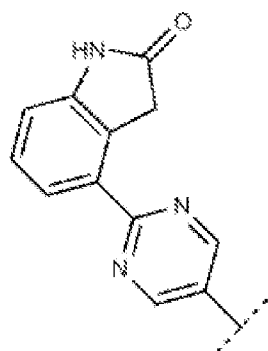
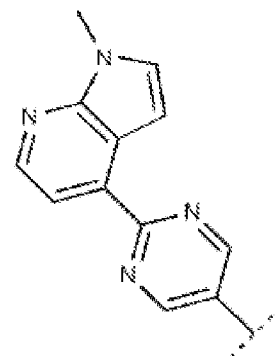
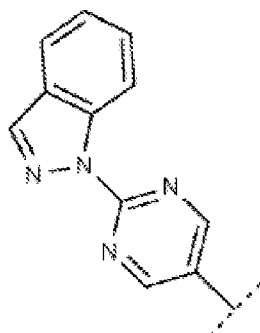
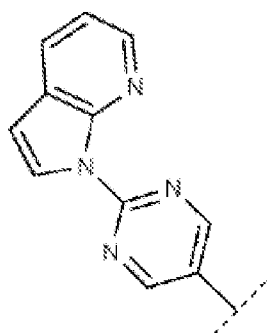
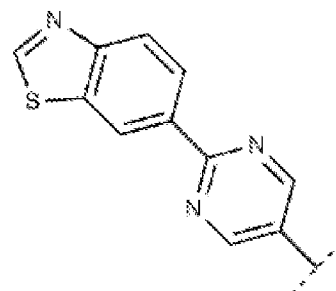
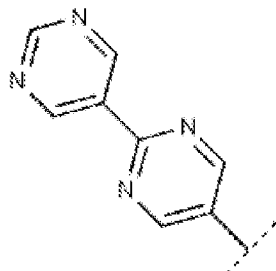
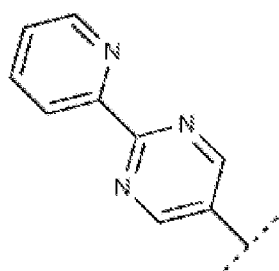
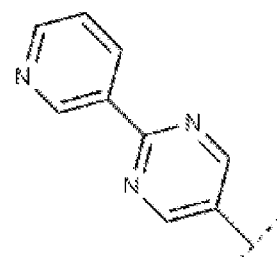
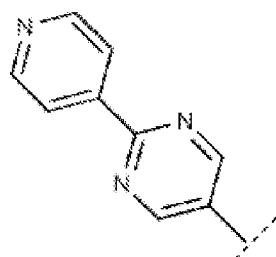
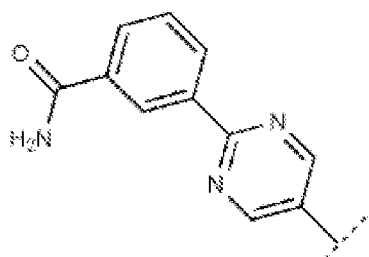
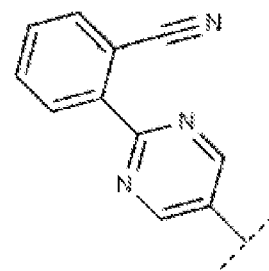
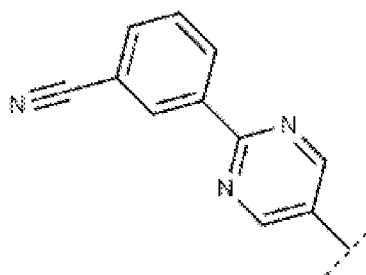
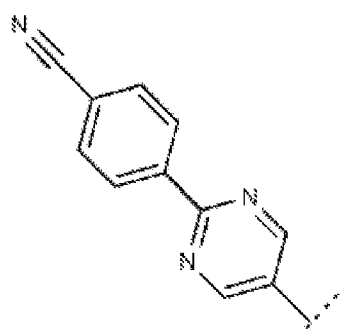


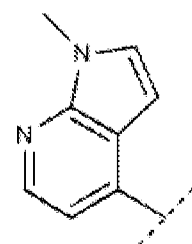
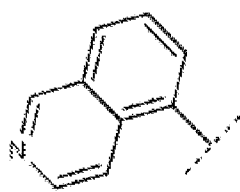
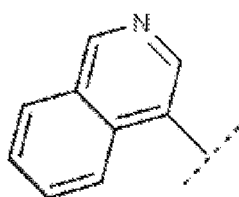
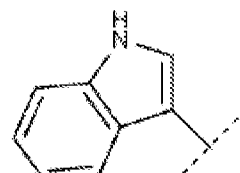
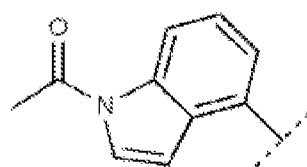
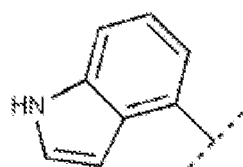
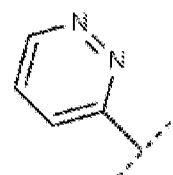
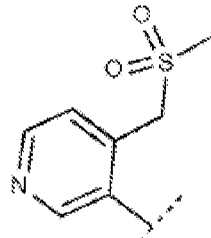
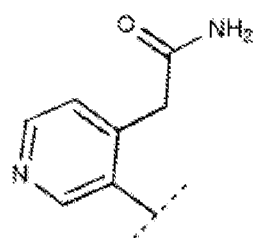
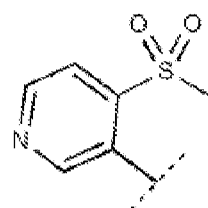
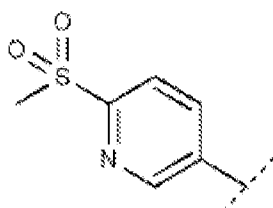
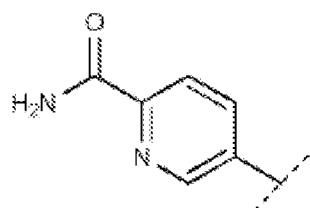
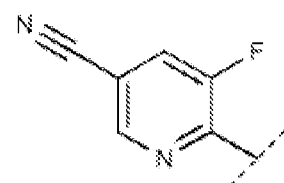
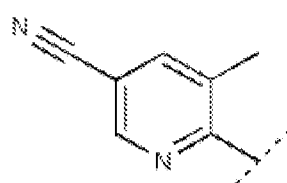
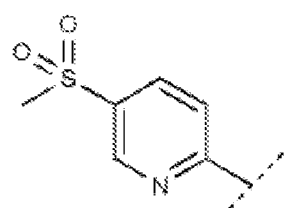
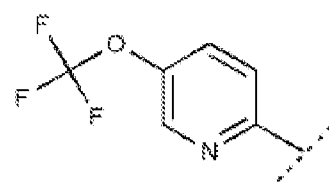
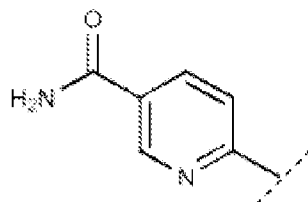
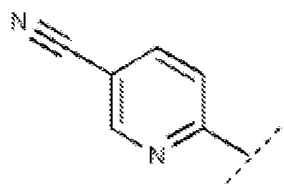
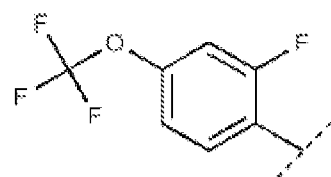
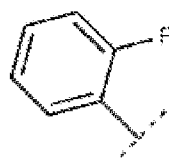
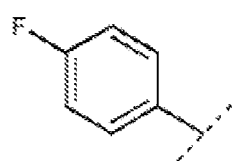


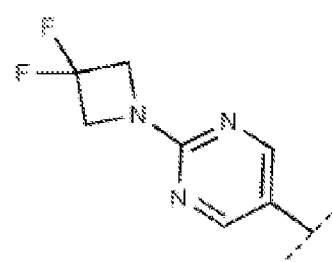
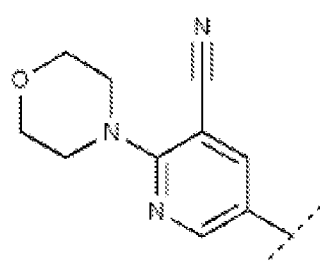
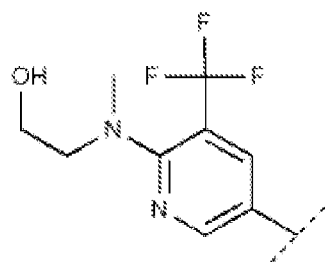
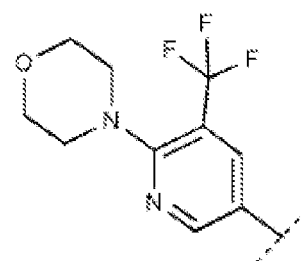
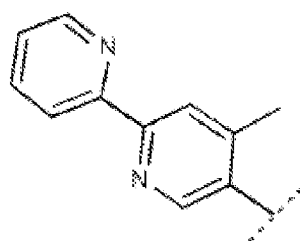
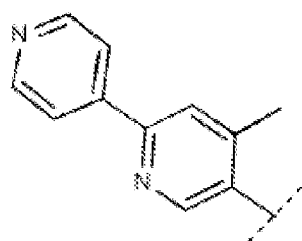
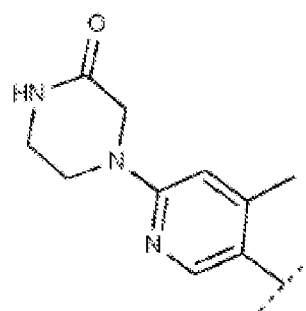
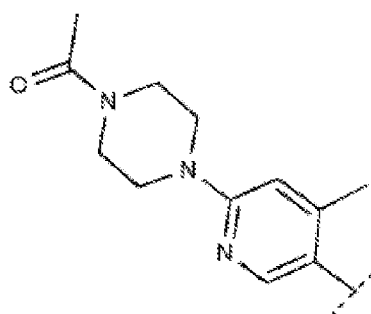
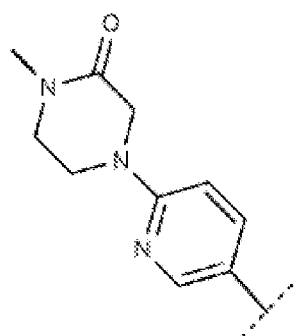
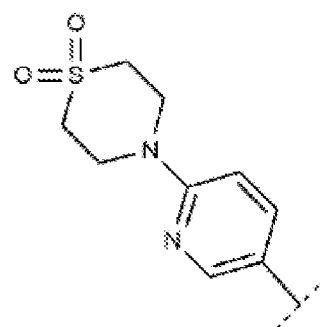
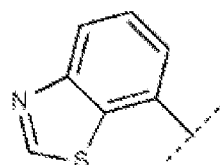
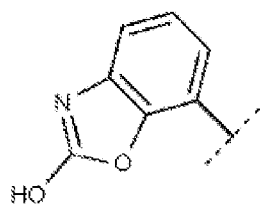
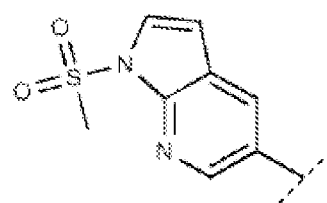
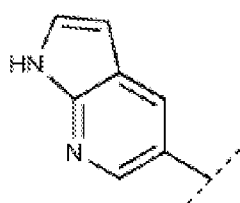
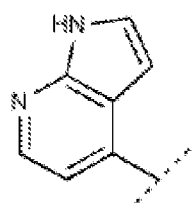


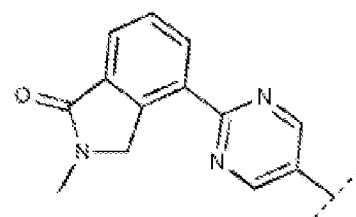
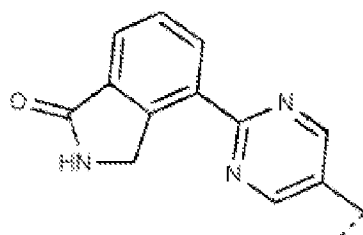
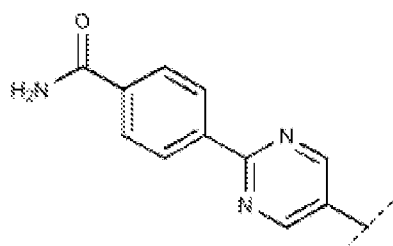
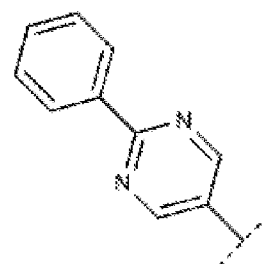
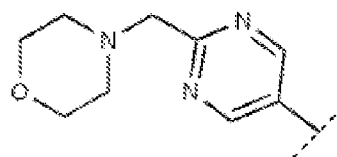
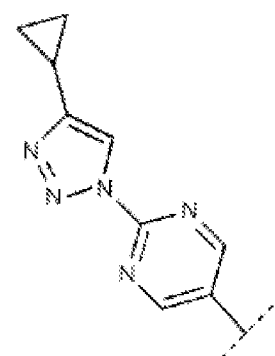
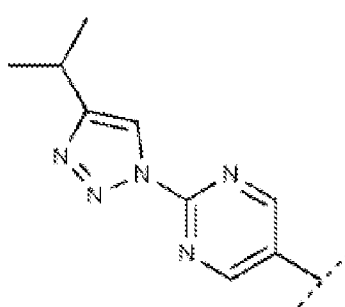
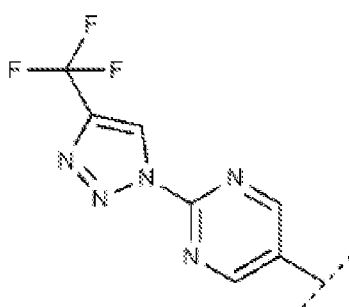
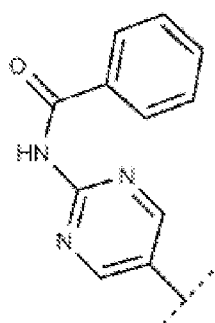
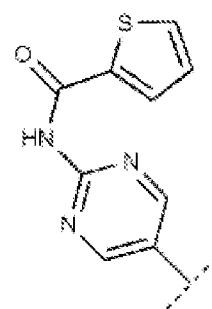
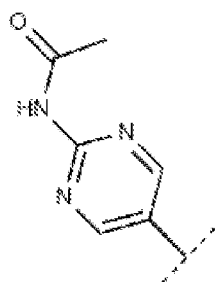
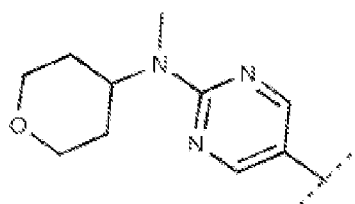
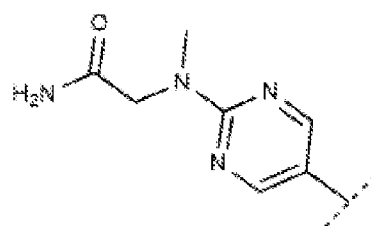
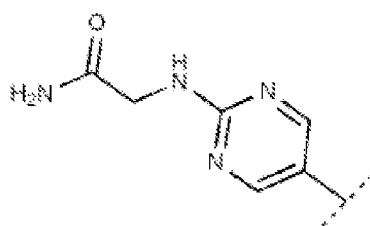
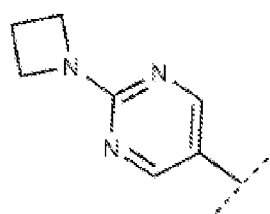


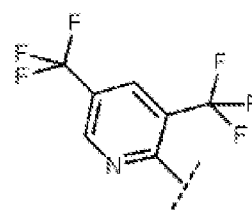
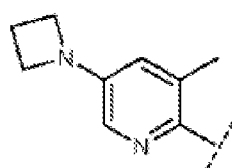
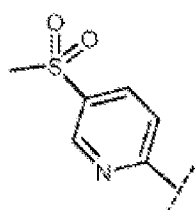
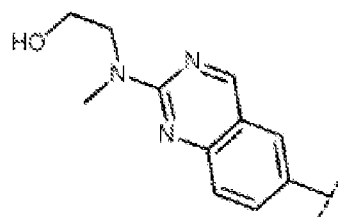
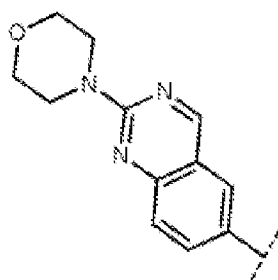
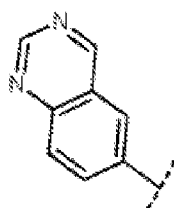
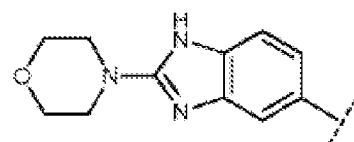
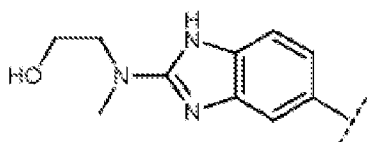
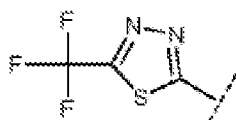
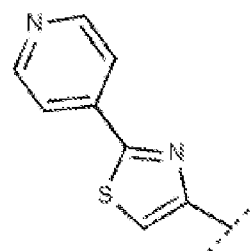
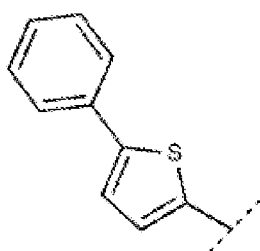
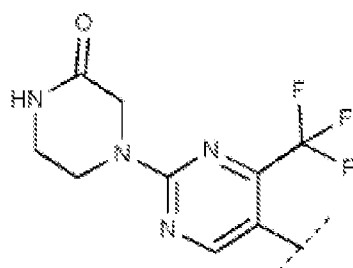
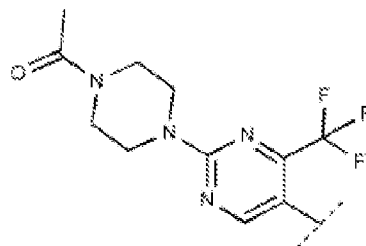
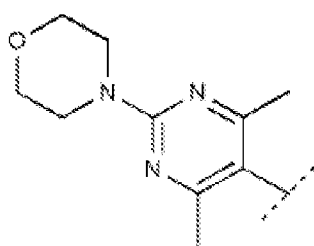
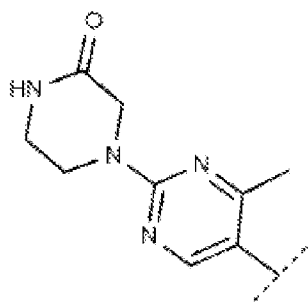
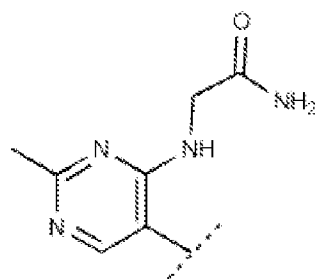
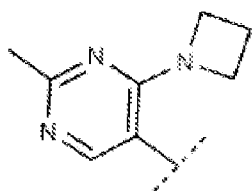
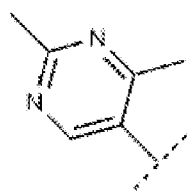


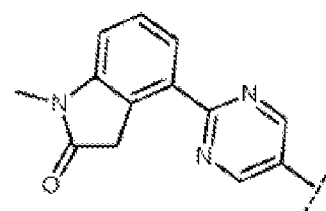
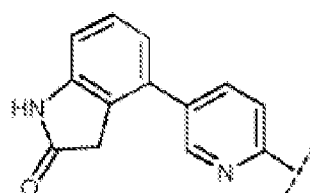
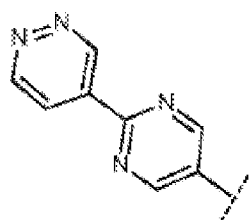
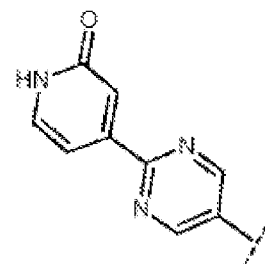
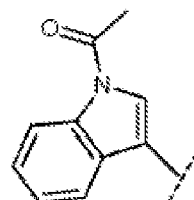
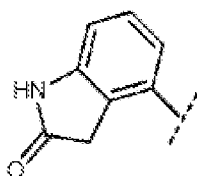
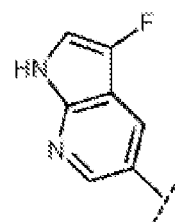
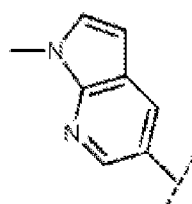
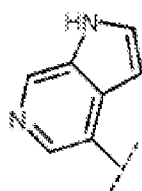
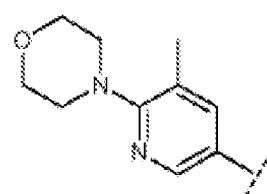
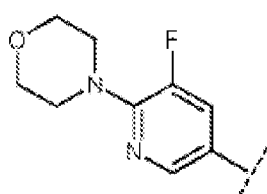
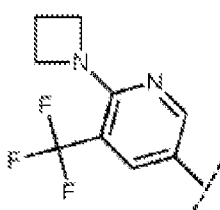
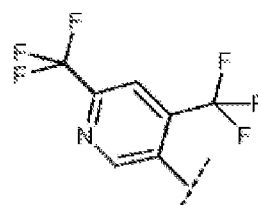
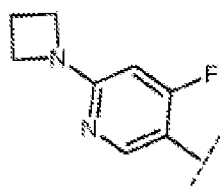
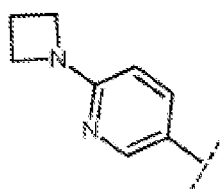
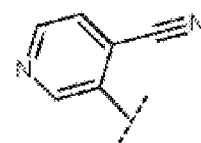
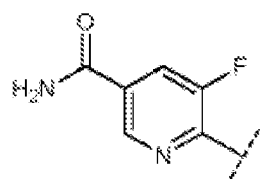
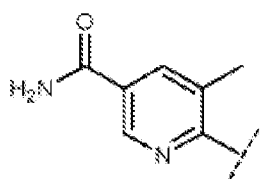


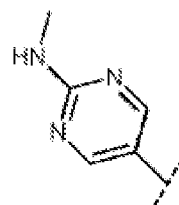
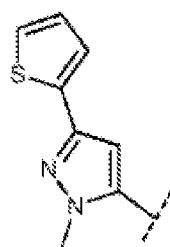
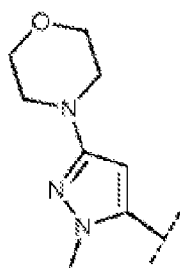
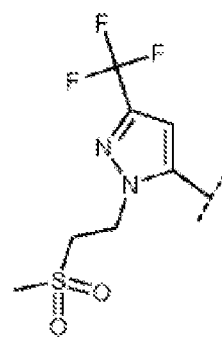
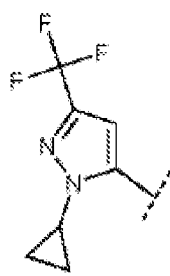
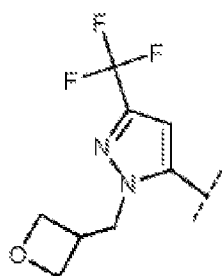
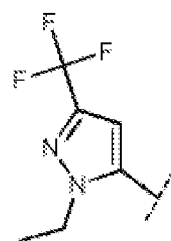
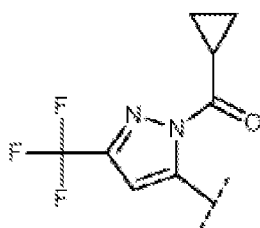
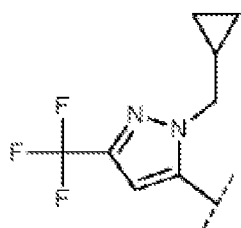
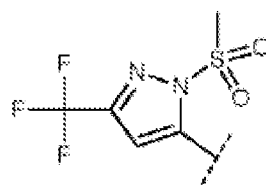
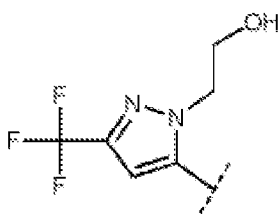
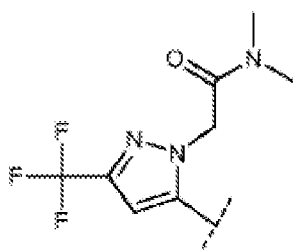
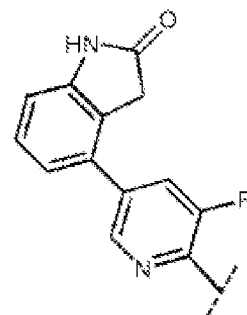
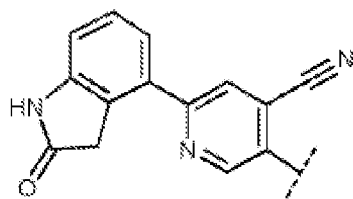
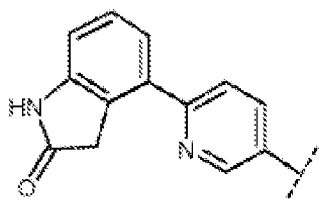


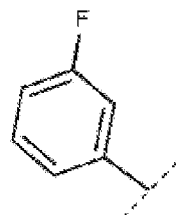
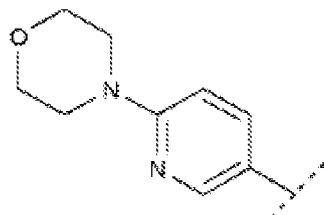
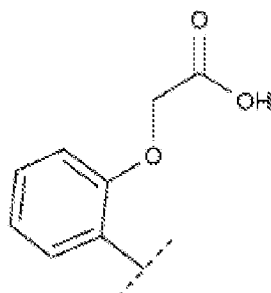
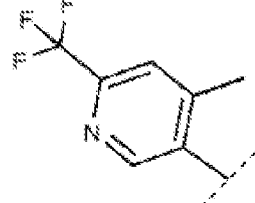
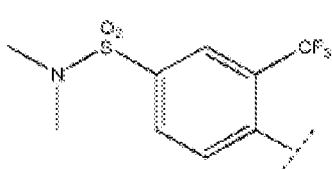
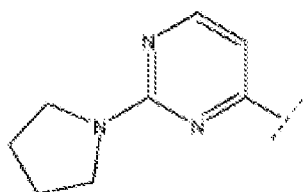
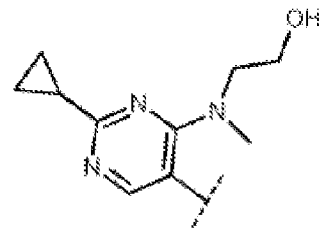
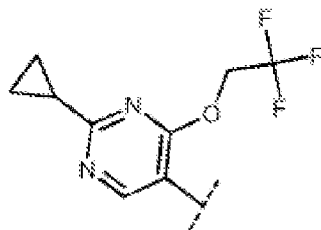
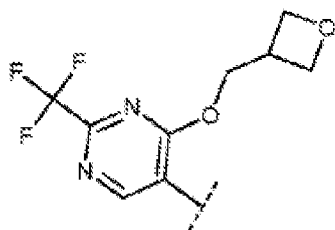
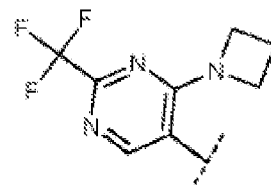
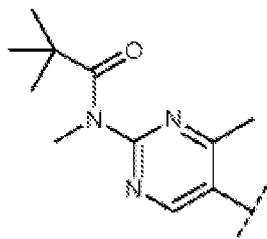
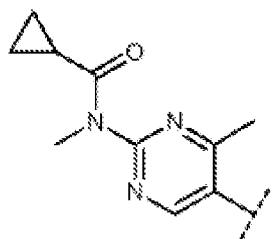
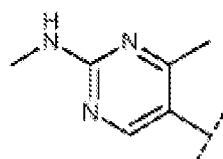
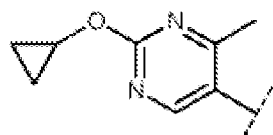
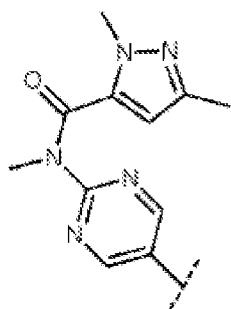
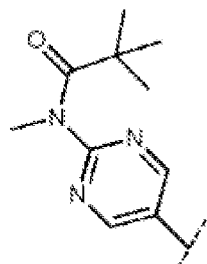
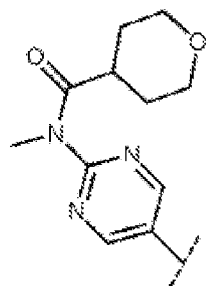
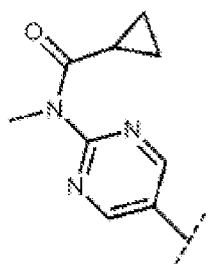


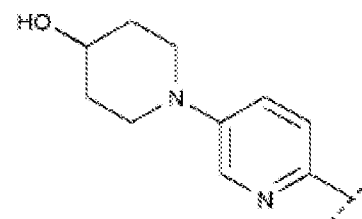
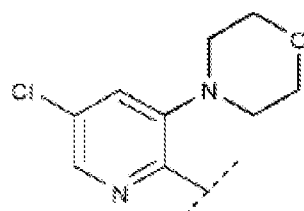
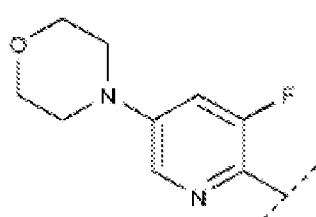
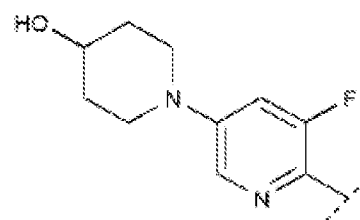
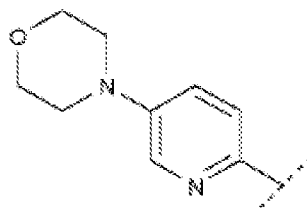
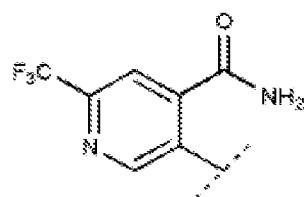
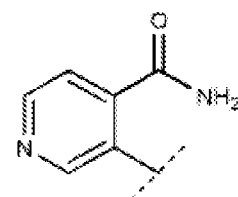
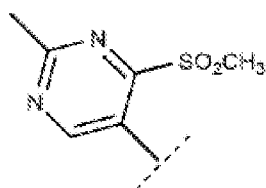
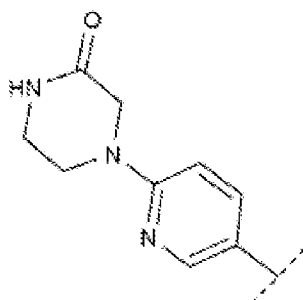
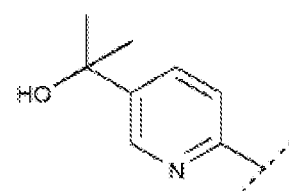
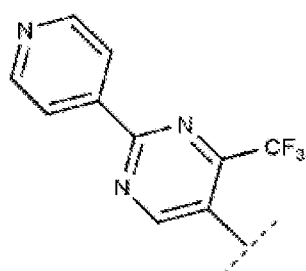
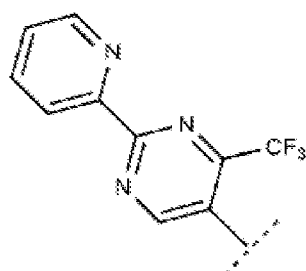
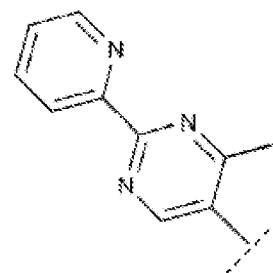
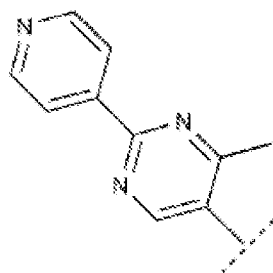
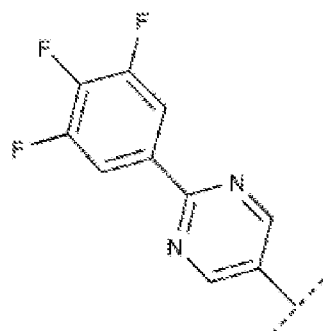


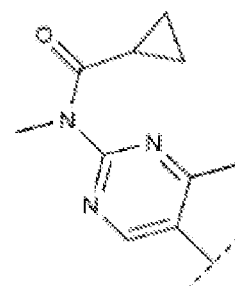
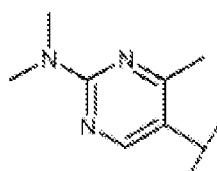
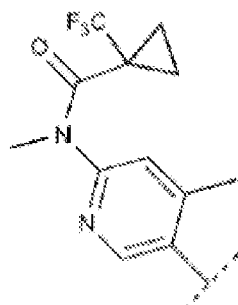
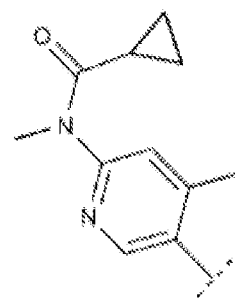
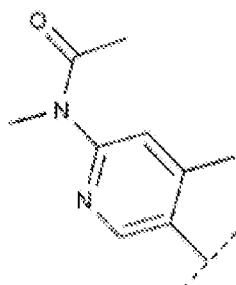
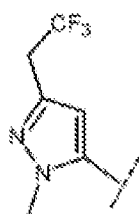
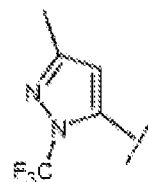
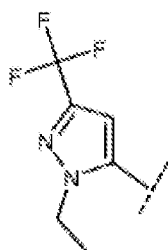
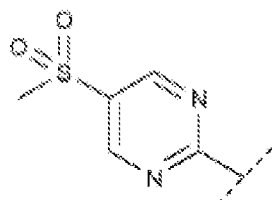
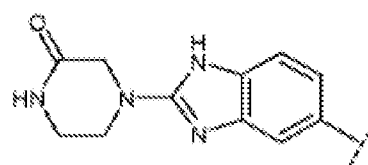
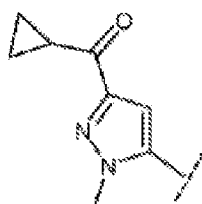
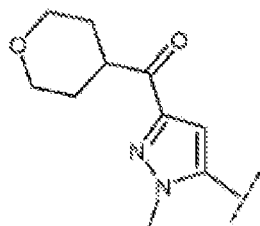
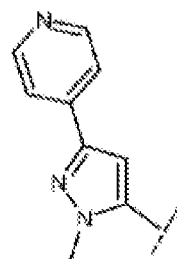
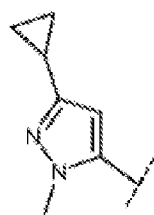
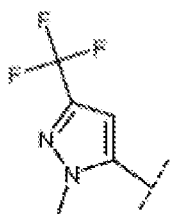


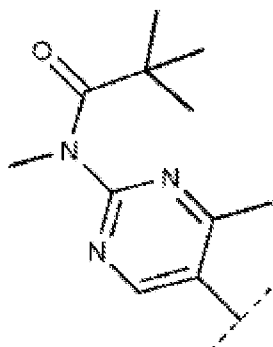












9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

5 **R<sup>1</sup>** significa -H o -CH<sub>3</sub>;

**R<sup>2</sup>** significa alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido; ciclopropilo conectado a través de -CH<sub>2</sub>-; o tetrahidropirranilo conectado a través de -CH<sub>2</sub>-;

10 **R<sup>3</sup>** significa -fenilo, -tienilo o -piridinilo, en cada caso no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, SOCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

15 **R<sup>4</sup>** significa

-H;

20 alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineal o ramificado, saturado, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> o -C(=O)NRR' en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo y significan -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-5</sub>;

25 un resto cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde dicho resto cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 un resto cicloalquilo de 3-6 miembros, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde dicho resto cicloalquilo de 3-6 miembros está conectado a través de -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

-fenilo, no sustituido o monosustituido con -OCH<sub>3</sub>; en donde dicho -fenilo está conectado a través de alquileo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

35 -piridilo, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho -piridilo está conectado a través de alquileo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

**R<sup>5</sup>** significa

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

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

-CN; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

50 -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>;

-NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 -OH; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub>;

-S-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y -S(=O)<sub>2</sub>N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

10 cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

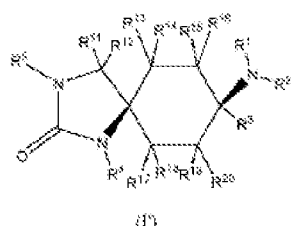
15 heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

20 arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho arilo de 6-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

25 heteroarilo de 5-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heteroarilo de 5-14 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; y

**R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>** significan -H.

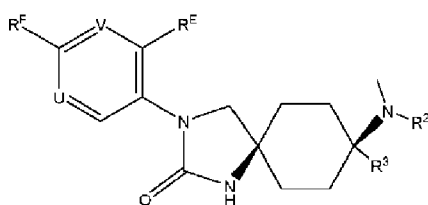
10. El compuesto (I) para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una estructura según la fórmula general (I')



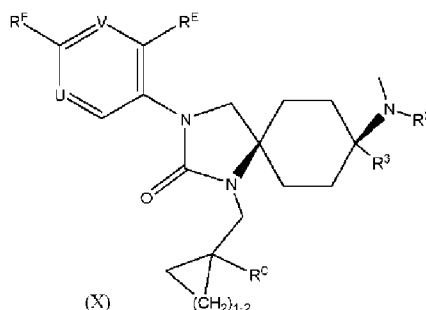
en donde **R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup> a R<sup>20</sup>** se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

35 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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



(IX)



(X)

en donde

**R<sup>2</sup>** significa -H o -CH<sub>3</sub>;

**R<sup>3</sup>** significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

**R<sup>C</sup>** significa -H u -OH;

$R^F$  significa -H, -CH<sub>3</sub>, -F, -CF<sub>3</sub>, -ciclopropilo, -aziridinilo, -OH; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H; -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub>;

5  $R^F$  significa

-CF<sub>3</sub>, -ciclopropilo, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

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

15

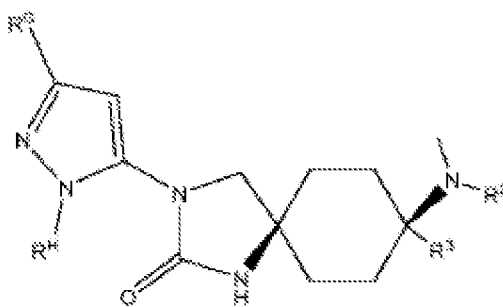
$U$  significa =CH- o =N-; y

$V$  significa =CH- o =N-;

20

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

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



(XI)

25

en donde

$R^2$  significa -H o -CH<sub>3</sub>;

30

$R^3$  significa -fenilo o -3-fluorofenilo;

$R^H$  significa

35

-CN; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CF<sub>3</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)OH; -C(=O)O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)NH<sub>2</sub>; -C(=O)NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -C(=O)NH(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH); -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-30</sub>-CH<sub>3</sub>;

cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

40

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

45

$R^G$  significa

50

-CF<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

-NH<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -N(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-OH; -NH-alquilo-C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NCH<sub>3</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>; -NHC(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -NCH<sub>3</sub>C(=O)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho cicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-; o

heterocicloalquilo de 3-12 miembros, saturado o insaturado, no sustituido, mono- o polisustituido; arilo de 6-14 miembros, no sustituido, mono- o polisustituido; en donde dicho heterocicloalquilo de 3-12 miembros se conecta opcionalmente a través de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -NCH<sub>3</sub>-, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -NCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(C=O)-, -NHC(=O)-, -NCH<sub>3</sub>C(=O)-, -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -C(=O)NCH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

**13.** El compuesto (I) para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

cis-5-[1-(2-metoxi-etil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

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

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

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

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

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

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

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

cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

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

cis-5-[8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1-propil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

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

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

cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida

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

carbonitrilo

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

5 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;

cis-2-[3-(2-ciano-pirimidin-4-il)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida

10 cis-6-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-4-carbonitrilo

cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-1-il)-N,N-dimetil-acetamida;

15 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;

cis-2-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo;

cis-8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-3,8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;

20 cis-5-[8-dimetilamino-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo;

cis-N,N-dimetil-2-(8-metilamino-2-oxo-3,

25 8-difenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-1-il)-acetamida;

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

30 cis-5-[1-[(1-ciano-ciclobutil)-metil]-8-(etil-metil-amino)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo

CIS-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo

35 cis-3-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo

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

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

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

45 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo

cis-5-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo

50 cis-4-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida

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

55 amida del ácido cis-5-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-piridina-2-carboxílico

cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo

60 cis-3-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo

cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

65 éster metílico del ácido cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carboxílico

- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
- cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metil-piridina-2-carbonitrilo
- 10 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
- 15 éster metílico del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzoico
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-metilsulfonil-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclobutil-metil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metilsulfonil-benzonitrilo
- cis-5-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo
- 35 amida del ácido cis-4-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetil-3-(trifluorometil)-bencensulfónico
- cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-2-[1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-5-metoxi-benzonitrilo
- 45 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3,8-difenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 55 cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 clorhidrato de cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 diclorhidrato de cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- cis-1-(ciclobutil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-1-(ciclobutil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 10 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-2-[8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida; ácido fórmico
- cis-2-[8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
- 20 cis-8-dimetilamino-1-[2-(1-metoxi-ciclobutil)-etil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-2-carbonitrilo
- 25 cis-2-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
- cis-4-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
- 30 cis-4-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-benzonitrilo
- cis-2-[8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzonitrilo
- 35 cis-5-[1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
- cis-2-[8-dimetilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-benzamida
- 40 cis-4-metoxi-5-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carbonitrilo
- cis-2-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 45 cis-3-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-Dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-8-dimetilamino-3-(2-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- trans-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- 55 cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
- 60 cis-2-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo
- cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 cis-3-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida

- cis-8-[(ciclopropil-metil)-metil-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 trans-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo
- cis-4-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo
- 10 cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-3-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-pirimidina-2-carboxílico
- amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidina-2-carboxílico
- 20 cis-8-dimetilamino-3-[2-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
- cis-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
- 25 trans-5-(8-etilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-pirimidina-2-carbonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 éster metílico del ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(4-fluoro-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-pirimidina-2-carboxílico
- cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinonitrilo
- 45 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- cis-8-dimetilamino-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzonitrilo
- cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-3-[2-(bencilamino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-fluorofenil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-2-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3,5-difluoro-benzamida

|    |                                                                                                                            |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-fluoro-benzamida                                     |
| 5  | cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                          |
|    | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                        |
|    | cis-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                     |
| 10 | trans-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                   |
|    | ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético                               |
| 15 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                            |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-pirimidin-5-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                             |
| 20 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(piperazina-1-carbonil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    |
|    | trans-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                  |
| 25 | amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-piridina-4-carboxílico |
|    | cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                |
| 30 | cis-3-[2-(benzotiazol-6-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                         |
|    | cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                           |
|    | cis-8-dimetilamino-3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                |
| 35 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona               |
| 40 | cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                 |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                         |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-1-il)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona             |
| 45 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                    |
|    | cis-8-dimetilamino-3-o-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
| 50 | cis-8-dimetilamino-3-m-tolil-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-p-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                                       |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                    |
| 55 | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |
|    | cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[4-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                 |
| 60 | éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                      |
|    | éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                      |
|    | éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzoico                      |
| 65 | cis-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona                                        |

- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinolin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 éster metílico del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpiridina-2-carboxílico
- cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 cis-8-dimetilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-8-dimetilamino-3-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- ácido cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acético
- 40 cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-bencil-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 45 trans-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[2-(bencil-metil-amino)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-N-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-pirimidina-2-carboxílico
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(1H-indazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- 5 cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(5-metilpirazin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirazin-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-3-([2,1,3]benzoxadiazol-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acetamida
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(5-piridin-4-il-tiofen-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 éster metílico del ácido cis-2-[2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-fenoxi]-acético
- cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[2-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-2-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzonitrilo
- cis-3-(2-amino-pirimidin-5-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropanocarboxílico
- cis-2-[4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-il]-acetamida
- 35 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-2-[8-dimetilamino-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
- 45 cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-2-[1-(3-metoxi-propil)-8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-pirimidina-5-carbonitrilo
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carbonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 cis-8-dimetilamino-1-[(2-metoxifenil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 cis-8-dimetilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-

ona

cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

5 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metil-piridina-2-carbonitrilo

cis-8-dimetilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1-(piridin-2-il-metil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-pirimidin-5-il-1,3-diazaespiro [4.5]decan-2-ona;

15 cis-8-amino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-(3-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20 cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-fenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-piridazin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

25 cis-3-metoxi-4-(8-metilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo

cis-8-dimetilamino-3-(2-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-fenil-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

30 cis-8-metilamino-1-(oxetan-3-il-metil)-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35 cis-4-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzonitrilo

cis-8-dimetilamino-3-(4-fluorofenil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

40 cis-8-etilamino-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-1-[(1-hidroxi-ciclobutil)-metil]-8-metilamino-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

45 cis-8-dimetilamino-3-[2-(morfolin-4-il-metil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-[2-(metil-tetrahidro-piran-4-il-amino)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

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

cis-1-(ciclopropil-metil)-3-(2-fluoro-4-metilsulfonil-fenil)-8-metilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

55 cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-metil-amino]-acetamida

cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]amino]-acetamida

60 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

65 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carboxílico

- cis-N-[5-(8-Dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida; cis-8-Dimetilamino-8-fenil-3-(5-fenil-tiofen-2-il)-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- 5 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaspiro[4.5]decan-2-ona;
- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-metilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
- cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
- 20 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 cis-8-dimetilamino-3-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-4-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-4-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-8-dimetilamino-3-isoquinolin-5-il-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-4-il-piridin-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
- cis-8-[metil-(tetrahidro-furan-3-il-metil)-amino]-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
- 45 cis-3-[2-(azetidín-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-dimetilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-metilamino-3-[6-morfolin-4-il-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometiloxi)-piridin-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-nicotinonitrilo
- 60 cis-3-[2-(4-ciclopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 amida del ácido cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-2-carboxílico

- cis-3-[4-(azetidin-1-il)-2-metil-pirimidin-5-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-2-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-benzamida
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(metilsulfonil-metil)-fenil]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(6-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida
- cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahydro-furan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 1)
- 20 cis-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-8-[metil-(tetrahydrofuran-3-il-metil)-amino]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (enantiómero 2)
- cis-8-dimetilamino-3-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridina-3-carboxílico
- 30 cis-8-dimetilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-tiofen-2-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(4-metil-6-piridin-2-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 cis-8-dimetilamino-3-(4-metilsulfonil-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(benzotiazol-7-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 45 cis-8-dimetilamino-8-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-2-[8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-1-il]-N,N-dimetil-acetamida
- 50 cis-8-dimetilamino-3-[2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-2-[[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]amino]-acetamida
- 55 cis-2-[3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-piridin-4-il]-acetamida
- cis-8-dimetilamino-3-[4-(metilsulfonil-metil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[6-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 cis-8-dimetilamino-3-(2,4-dimetil-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-oxo-2,3-dihidro-isoindol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético
- 65 cis-8-dimetilamino-3-[6-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-

- diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-(4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-1-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-(1-metilsulfonyl-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(2-hidroxi-benzoxazol-7-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[2-fluoro-4-(trifluorometiloxi)-fenil]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 cis-4-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-benzamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético
- cis-8-dimetilamino-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-3-(1-acetil-1H-indol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-(1H-indol-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metil-nicotinonitrilo
- cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-nicotinonitrilo
- cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-metilpiridina-3-carboxílico
- amida del ácido cis-6-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-5-fluoro-piridina-3-carboxílico
- 40 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-m-tolil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-isonicotinonitrilo;
- 45 cis-8-dimetilamino-3-[3-fluoro-5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometiloxi)-fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(3-metoxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 cis-8-dimetilamino-3-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-

ciclopropancarboxílico

amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,5-trimetil-2H-pirazol-3-carboxílico

5

cis-3-[4,6-bis(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-quinazolin-6-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

10

cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-quinazolin-6-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-[metil-(oxetan-3-il-metil)-amino]-8-fenil-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

15

cis-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-quinazolin-6-il-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

20

cis-5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-isonicotinonitrilo

amida del ácido cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico

25

cis-N-[5-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-pirimidin-2-il]-N,2,2-trimetil-propionamida

cis-8-dimetilamino-3-[2-(1-metil-2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-pirimidin-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

30

cis-8-dimetilamino-3-(2-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-(3-fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

35

cis-8-dimetilamino-3-[6-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-3-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-(3-hidroxifenil)-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

40

cis-3-[6-(azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-3-[1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-isonicotinonitrilo

cis-3-[3,5-bis(trifluorometil)-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

45

cis-8-dimetilamino-3-(5-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-(3-clorofenil)-8-dimetilamino-3-[4-metil-6-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

50

cis-8-dimetilamino-3-[5-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-piridin-2-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-8-fenil-3-[5-(trifluorometil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-(2-oxo-1,3-dihidro-indol-4-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

55

cis-8-dimetilamino-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-8-dimetilamino-3-(5-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

60

cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

65

cis-1-(ciclobutil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-

- diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclopropil-metil)-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-1-(ciclopropil-metil)-8-(3-fluorofenil)-8-metilamino-3-[2-metil-5-(trifluorometil)-2H-pirazol-3-il]-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-metilamino-3-(4-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 cis-3-[5-(azetidin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-dimetilamino-8-(3-fluorofenil)-3-(5-metilsulfonil-piridin-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(6-(azetidin-1-il)-4-fluoropiridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 25 cis-3-(6-(azetidin-1-il)piridin-3-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(1-(ciclopropancarbolil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 30 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-hidroxi-etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 cis-2-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
- 45 cis-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida
- cis-8-(dimetilamino)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 50 cis-8-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-1H-pirrol-2-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(piridazin-4-il)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 55 cis-8-(dimetilamino)-3-(2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirimidin-5-il)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 60 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-metil-3-morfolino-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 65 cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona

- cis-3-(4-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 5 cis-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1 H-pirazol-5-il)-8-(metilamino)-8-fenil-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-3(1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 10 cis-3-(1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1 H-pirazol-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(oxetan-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 15 cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-metil-2-(metilamino)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 20 cis-3-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilciclopropancarboxamida
- 25 cis-N-(5-(8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-4-metilpirimidin-2-il)-N-metilpivalamida
- 30 cis-3-(4-(azetidin-1-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-3-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 35 cis-3-(2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- cis-3-(2-ciclopropil-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-8-(dimetilamino)-8-(3-fluorofenil)-1,3-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
- 40 y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.