

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 115**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2006 E 06832893 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1961744**

54 Título: **Compuesto que contiene un grupo básico y uso del mismo**

30 Prioridad:

18.11.2005 JP 2005334937
24.02.2006 JP 2006049378

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.06.2013

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

72 Inventor/es:

KOKUBO, MASAYA;
OCHIAI, HIROSHI;
TAKAOKA, YOSHIKAZU y
SHIBAYAMA, SHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 407 115 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).

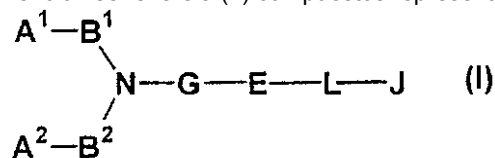
DESCRIPCIÓN

Compuesto que contiene un grupo básico y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen un grupo básico que es útil como medicamento, y al uso del mismo.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a (1) compuestos representados por la fórmula (I):



(donde todos los símbolos son como se definen más adelante en el presente documento), y sales de los mismos. *N*-óxidos de los mismos o solvatos de los mismos elegidos entre los compuestos enumerados más adelante; y (2) uso de los mismos.

15 Se sabe que las quimiocinas son proteínas básicas con quimiotaxis y un efecto activador sobre leucocitos endógenos y también tienen una gran capacidad para unirse a heparina. Actualmente se considera que las quimiocinas no están únicamente asociadas con el control de la infiltración de leucocitos específicos después de respuestas inflamatorias e inmunitarias, sino también con el desarrollo, anidamiento de linfocitos en condiciones fisiológicas y migración de células precursoras de hemocitos y células somáticas.

20 Diversas citocinas controlan la diferenciación, proliferación y muerte celular de las células sanguíneas. En un organismo vivo la inflamación se produce en una región local. La diferenciación y maduración de linfocitos, y similares se realiza en un sitio específico. Más particularmente, en el sitio específico, diversas células necesarias migran y se acumulan y surge una secuencia de respuestas inflamatorias e inmunitarias. Por lo tanto, al igual que ocurre con la diferenciación, proliferación y muerte de las células, la migración celular es también un fenómeno esencial para un sistema inmunitario.

25 En el organismo vivo, la migración de las células sanguíneas comienza con cambios hematopoyéticos que comienzan en la región AGM (aorta-gonadal-mesonefros) a través del hígado fetal a una hematopoyesis permanente en la médula ósea en un tramo del desarrollo. Además, los precursores de linfocitos T y de células dendríticas del timo migran desde el hígado fetal al interior de la médula ósea y después al interior de la glándula del timo. Estos se diferencian en el timo. Los linfocitos T, sometidos a selección clonal, migran al interior de tejidos linfoides secundarios, donde contribuyen a respuestas inmunitarias en la periferia. Las células de Langerhans dérmicas que capturan antígenos, por lo que experimentan activación y diferenciación, migran a la región de linfocitos T en un ganglio linfático tóxico, donde activan linfocitos T vírgenes en su interior como células dendríticas. Los linfocitos T de memoria realizan de nuevo su anidamiento en el ganglio linfático a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. Además, los linfocitos B, los linfocitos T en el epitelio intestinal, los linfocitos $T\gamma\delta$, los linfocitos NKT (linfocitos T citolíticos) y las células dendríticas que migran desde la médula ósea no a través del timo, se diferencian y contribuyen a respuestas inmunitarias.

30 Las quimiocinas están muy implicadas en estas diversas migraciones celulares. Por ejemplo, el SDF-1 (factor 1 derivado de células estromales) y su receptor, CXCR4, también actúan sobre diversas reacciones inmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, se ha descrito que están asociados con la acumulación y activación de linfocitos T CD4+ en una membrana sinovial de un paciente humano que padece artritis reumatoide (J. Immunol., 165, 6590-6598 (2000)). Además, en un modelo CIA (artritis inducida por colágeno) de ratón, el inhibidor de CXCR4 inhibe la acumulación de leucocitos en una articulación y reduce drásticamente la puntuación artrítica (J. Immunol., 167, 4648-4692 (2001)). En un modelo de hipersensibilidad de las vías respiratorias inducido por OVA en ratones, un anticuerpo anti-CXCR4 reduce el número de eosinófilos que se acumulan en los tejidos intersticiales pulmonares e impiden la hipersensibilidad de las vías respiratorias (J. Immunol., 165, 499-508 (2000)). En el modelo de retinopatía de ratón, un anticuerpo anti-SDF-1 inhibe la invasión de células precursoras endoteliales vasculares a la retina y la neoangiogénesis retinal (J. Clin. I., 115, 86-93(2005)).

35 Se ha descrito que el SDF-1 y su receptor, CXCR4, desempeñan una función importante en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea (J. Exp. Med., 185, 111-120 (1997), Blood, 97, 3354-3360 (2001)). Por consiguiente, se espera que el control del SDF-1 y del CXCR4 module el reclutamiento de células madre hematopoyéticas en la sangre periférica y que sea útil para el tratamiento de trasplante de células madre de sangre periférica y trasplante de reproducción.

60

El SDF-1 y su receptor CXCR4 están asociados con infiltración de diversas células cancerosas tales como de cáncer de mama, próstata y ovario (Nature, 410, 50-56 (2001), Cancer Res., 62, 1832-1837 (2002), Cancer Res., 62, 5930-5938 (2002)). En un modelo de ratón SCID donde un anticuerpo anti-CXCR4 se transfiere al interior de una cepa de células de cáncer de mama humano, impide la metástasis de células cancerosas de mama al pulmón (Nature, 410, 50-56 (2001)). Además, un anticuerpo anti-SDF-1 inhibe la neoangiogénesis alrededor del cáncer e inhibe por lo tanto la proliferación de células cancerosas (Cell, 121, 335-348(2005)). En tumores epiteliales de ovario humano, la alta expresión de SDF-1 promueve la acumulación de células dendríticas plasmocitoides e inhibe la actuación de las células dendríticas de la médula ósea asociada con la inmunidad tumoral y suprime la inmunidad tumoral (Nat. Med., 12, 1339 (2001)). Además, el SDF-1 está asociado con la proliferación y migración de células de linfoma no Hodgkin y en un modelo de un ratón NOD/SCID, donde un anticuerpo anti-CXCR4 se transfiere al interior de células de linfoma no Hodgkin humano, inhibe la proliferación de células las tumorales y mejora la mortalidad del ratón (Cancer Res., 62, 3106-3112 (2002)).

Adicionalmente, un antagonista de CXCR4 de bajo peso molecular aumenta la apoptosis de un meduloblastoma trasplantado intracranalmente en ratones y disminuye el crecimiento tumoral (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100, 13513-13518 (2003)). Y mejora el efecto de un inmunoestimulante y de un compuesto anticanceroso en el modelo de metástasis pulmonar con melanoma maligno (Mol Cancer Ther., 5, 2592-9(2006)).

El SDF-1 y su receptor CXCR4 desempeñan una función importante en la formación de granulocitos del giro dentado del hipocampo, que es esencial para la memoria y el aprendizaje y están asociados con el desarrollo de una enfermedad asociada con la plasticidad y patologías del hipocampo en adultos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, ictus y epilepsia (Development, 129, 4249-4260 (2002), Trends en Neuroscience, 25, 548-549 (2002)).

El SDF-1 y su receptor CXCR4 son esenciales para una función de linfocitos B autorreactivos asociada con el desarrollo de la diabetes. En ratones NOD, un anticuerpo anti-SDF-1 reduce el nivel de glucosa en sangre y la cantidad de linfocitos B IgM+ maduros en un tejido periférico (Immunology, 107, 222-232 (2002)). En una placa arteroesclerótica humana, el SDF-1 se expresó altamente y activó plaquetas sanguíneas (Circ. Res., 86, 131-138 (2000)).

El SDF-1 y su receptor CXCR4 están implicados en la residencia de células madre hematopoyéticas y células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. El antagonista de CXCR4, AMD 3100, junto con el G-CSF aumenta la cantidad de células madre hematopoyéticas y células precursoras hematopoyéticas en la sangre periférica (Journal Experimental Medicine, 2001, 1307-1318 (2005)). Además, se sabe que la administración de un antagonista de CXCR4 de bajo peso molecular a seres humanos aumenta los leucocitos neutrófilos, linfocitos, monocitos y similares en sangre periférica (Blood, 102, 2728-2730 (2003)). Por lo tanto, se espera que un antagonista de CXCR4 de bajo peso molecular tenga un efecto inmunomejorador.

Además, los resultados de ratones SDF-1/CXCR4 genosuprimidos (*knock-out*) revelaron que, además de los linfocitos, el SDF-1 es esencial en funciones del sistema nervioso central, corazón y vasos del tracto gastrointestinal (Nature, 382, 635-639 (1996), Nature, 393, 591-594 (1998), Nature, 393, 595-599 (1998)). Por consiguiente, puede asociarse con una enfermedad de estos tejidos.

Por tanto, los receptores de quimiocinas se expresan en diversas células específicas y en un tiempo específico. Están muy asociados con el control de respuestas inflamatorias e inmunitarias a través de un mecanismo mediante el cual sus células efectoras se acumulan en un sitio donde se producen las quimiocinas.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (denominado también SIDA) producido por infección del virus de la inmunodeficiencia humano (en lo sucesivo en el presente documento abreviado VIH) es una de las enfermedades para las que últimamente se desean con anhelo terapias. Una vez que la infección del VIH se ha establecido en una célula diana principal, célula CD4+, el VIH prolifera repetitivamente en el organismo de un paciente y después de un tiempo destruyen por necrosis gran cantidad de linfocitos T responsables de funciones inmunológicas. En este proceso, las funciones inmunológicas se deterioran gradualmente y comienzan a desarrollarse diversos estados inmunocomprometidos tales como fiebre, diarrea e inflamación de un ganglio linfático y se complican fácilmente diversas infecciones oportunistas tales como neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se sabe bien que dicha patología es la aparición del SIDA e induce a tumores malignos tales como el sarcoma de Kaposi y se agrava.

Actualmente, diversos tratamientos preventivos y terapéuticos para el SIDA se tratan de la siguiente manera: por ejemplo, (1) inhibición de proliferación del VIH por administración de inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa y (2) prevención o alivio de infecciones oportunistas administrando un inmunoestimulante, etc.

El VIH infecta principalmente a linfocitos T auxiliares que desempeñan una función clave en el sistema inmunitario. Desde 1985, se sabe que en este proceso el VIH utiliza una proteína de membrana CD4 que se expresa en la membrana de los linfocitos T (Cell, 52, 631 (1985)). La molécula CD4 consta de 433 restos de aminoácidos y se expresa en macrófagos, en algunos de los linfocitos B, en células endoteliales vasculares, en células de Langerhans en tejidos dérmicos, en células dendríticas localizadas en tejidos linfáticos, en células gliales del sistema nervioso

central y similares además de en linfocitos T auxiliares maduros. Sin embargo, como resulta obvio que la infección por el VIH no puede establecerse solamente con la molécula CD4, se ha sugerido la posible presencia de algún factor que sea responsable de infección de células con el VIH, distinto de la molécula CD4.

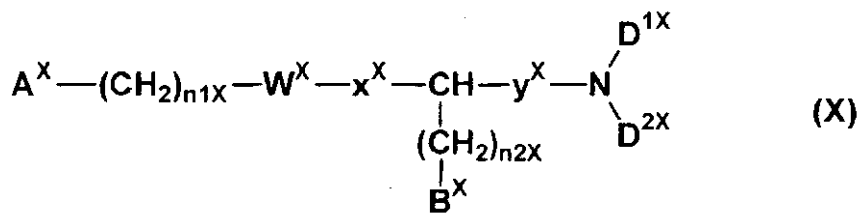
5 En 1996, una proteína de membrana celular, denominada Fusina, se había identificado como un factor responsable de infección por el VIH, distinto de la molécula CD4 (Science, 272, 872 (1996)). Se ha demostrado que esta molécula de Fusina es un receptor del SDF-1, concretamente, el CXCR4. Además se ha demostrado que el SDF-1 inhibe específicamente la infección del VIH dirigida por linfocitos T (X4) *in vitro* (Nature, 382, 829 (1996), Nature, 382, 833 (1996)). Teniendo en cuenta esto, puede considerarse que el SDF-1 se une al CXCR4 antes que al VIH, quitando así un armazón para infectar una célula del VIH dando como resultado la inhibición de infección por el VIH.

10 Además, al mismo tiempo, se había descubierto que otro receptor de quimiocina, el CCR5, que es un receptor de RANTES, MIP-1 α , y MIP-1 β , se utilizaba en infección del VIH dirigida por macrófagos (R5) (Science, 272, 1955 (1996)).

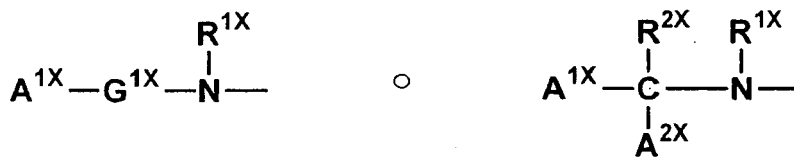
15 Por consiguiente, los compuestos que compitan con el VIH por CXCR4 y CCR5 o los que se unan a un virus del VIH e impidan que dicho virus se una a CXCR4 y a CCR5 pueden ser inhibidores de infección del VIH. Además, hay un caso donde un compuesto de bajo peso molecular, descubierto como un inhibidor de infección del VIH, mostró ser realmente un antagonista de CXCR4 (Nature Medicine, 4, 72 (1998)).

20 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos que tienen una actividad antagonista contra CXCR4 son eficaces, como tales, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias, enfermedades alérgicas, infecciones, particularmente infección por el VIH y enfermedades asociadas con la infección, enfermedades psiconeuróticas, enfermedades cerebrales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades cancerosas y similares. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento médico de células y terapia de regeneración.

25 Hasta ahora, se han descrito algunos compuestos que tienen una actividad antagonista contra CXCR4. Por ejemplo, se desvela que un compuesto representado por fórmula (X):



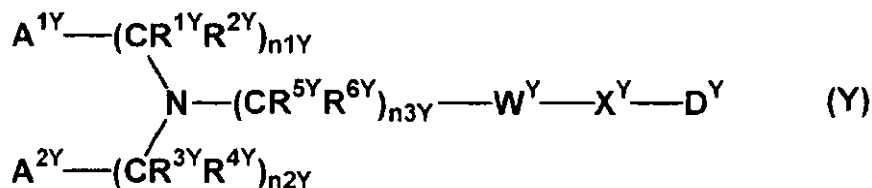
30 (donde A^X representa



35 Cada uno de A^{1X} y A^{2X} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un anillo heteroaromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido o un anillo aromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido; G^{1X} representa un enlace sencillo o -CR^{2X}R^{3X}-; R^{1X}, R^{2X} y R^{3X} representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; etc.; W^X representa un grupo alquileo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, un anillo heteroaromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, un anillo aromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, etc.; x^X representa -z^{1X}-CO-z^{2X}-; cada uno de z^{1X} y z^{2X} representa independientemente un enlace sencillo, NR^{13X}, etc.; y^X representa -CO-; cada uno de D^{1X} y D^{2X} representa independientemente un átomo de hidrógeno o -G^{2X}-R^{4X}. G^{2X} representa un grupo alquileo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc.; R^{4X} representa un átomo de hidrógeno, un anillo heteroaromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, o un anillo aromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido; n2X representa de 0 a 4; n1X representa de 0 a 3; y B^X representa -NR^{6X}R^{7X}, y solo se extrajeron las porciones requeridas con respecto a la definición de cada grupo), o una sal farmacéuticamente aceptable tiene una actividad antagonista frente a CXCR4 (véase el opúsculo de documento WO2003/029218).

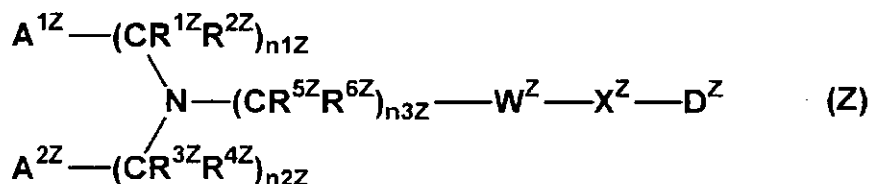
45

También, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (Y):



(donde n1Y, n2Y y n3Y representan de 0 a 3; cada uno de R^{1Y}, R^{2Y}, R^{3Y}, R^{4Y}, R^{5Y} y R^{6Y} representa independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc.; Cada uno de A^{1Y} y A^{2Y} representa independientemente un anillo heteroaromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, etc.; W^Y representa un grupo alqueno opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc.; X^Y representa O, CH₂, NR^{11Y}, etc.; D^Y representa -Q^Y-Y^Y-B^Y; Q^Y representa un enlace sencillo o -CO- cuando X^Y es NR^{11Y}, etc.; Y^Y representa -(CR^{18Y}R^{19Y})_{m3Y}-, etc.; cada uno de R^{18Y} y R^{19Y} representa independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc.; m3Y representa de 0 a 6, etc.; B^Y representa -NR^{25Y}R^{26Y}; y R^{25Y} y R^{26Y} representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono cuando X^Y no es CH₂, etc., y únicamente se extrajeron las porciones requeridas con respecto a la definición de cada grupo), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos tiene una actividad antagonista frente a CXCR4 (véase el opúsculo de documento WO2004/024697).

Adicionalmente, se desvela que un compuesto representado por la fórmula general (Z):



(donde n1Z, n2Z y n3Z representan de 0 a 3; cada uno de R^{1Z}, R^{2Z}, R^{3Z}, R^{4Z}, R^{5Z} y R^{6Z} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc., y R^{5Z} y R^{6Z} pueden formar un grupo carbonilo junto con un átomo de carbono; Cada uno de A^{1Z} y A^{2Z} representa independientemente un anillo heteroaromático, monocíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, etc.; W^Z representa un anillo benceno opcionalmente sustituido, etc.; X^Z representa O, CH₂, o NR^{11Z}, etc.; D^Z representa -Q^Z-Y^Z-B^Z; Q^Z representa un enlace sencillo, -CO-, -CONH-, NR^{12Z}, etc. cuando X^Z es CH₂; Y^Z representa -(CR^{18Z}R^{19Z})_{m3Z}-, etc.; cada uno de R^{18Z} y R^{19Z} representa independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc.; m3Z representa de 0 a 6; B^Z representa -NR^{25Z}R^{26Z}; y R^{25Z} y R^{26Z} representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, etc. cuando X^Z no es CH₂, y únicamente se extrajeron las porciones requeridas con respecto a la definición de cada grupo), o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos tiene una actividad antagonista frente a CXCR4 (véase el opúsculo de documento WO2005/085209).

El documento WO2006/022454 desvela antagonistas de CXCR4 estructuralmente relacionados que contienen un grupo cíclico unido a espiro.

Documento WO2003/029218 de Bibliografía de Patente 1
Documento WO2004/024697 de Bibliografía de Patente 2
Documento WO2005/085209 de Bibliografía de Patente 3.

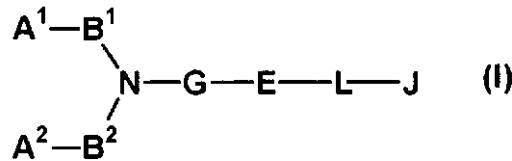
Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

Se desea ardientemente desarrollar un antagonista de CXCR4, que sea útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias e inmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis, lupus eritematoso sistémico, retinopatía, degeneración macular, fibrosis pulmonar, rechazo de órganos trasplantados, etc.), enfermedades alérgicas, infecciones (por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humano, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.), enfermedades cancerosas (por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, etc.), enfermedades cardíacas/vasculares (por ejemplo, arteriosclerosis, infarto de miocardio, estenocardio, infarto cerebral, enfermedad oclusiva arterial crónica, etc.), o un agente para la terapia de regeneración y que también sea inocuo con menos efectos secundarios.

La presente invención se refiere a

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I)



- 5 donde cada uno de A¹ y A² representa independientemente un grupo que tiene un grupo básico; cada uno de B¹ y B² representa independientemente un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;
 E representa un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos;
 L representa un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;
 10 J representa un grupo cíclico espiroenlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes;
 G representa un enlace, un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, o un átomo de carbono que puede tener uno o más átomos de nitrógeno como sustituyentes que puede tener uno o más sustituyentes;
 15 donde el compuesto de fórmula (I) se elige entre

- 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetilbenzamida
 3-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 20 4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{8-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}metil}-benzamida
 4-[[8-(3-hidroxiopropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida 4-[[8-ciclohexil-
 2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metoxibenzamida
 25 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-(metoximetil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 4-[[8-[[3-cloro-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]ciclohexanocarboxamida
 (compuesto poco polar)
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]ciclohexanocarboxamida
 30 (compuesto altamente polar)
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(3-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(4-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(2-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 35 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(3-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(4-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[2-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[3-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[4-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 40 2,6-dicloro-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-
 il]metil]benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-metil] benzamida
 4-[[8-[[3-(hidroximetil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 ácido 2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-3-
 45 tiofenocarboxílico
 2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-3-tiofenocarboxamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-metoxi-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(2-nitrobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 4-[[8-(2-cianobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 50 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[2-(trifluorometoxi)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[2-(metiltio)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 4-[[8-(2-hidroxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 4-[[8-[[3-fluoro-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[5-nitro-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
 55 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida
 N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[[8-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]-1H-imidazol-2-
 carboxamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-benzamida
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]benzamida
 60 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-benzamida

- N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}-benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}-metil}benzamida
5 4-[[8-[[3-(1-hidroxietil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{8-[(3-metil-2-tienil)carbonil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}-metil}benzamida
10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}metil}-benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil}-benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil}-benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]benzamida
15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(4-hidroxi-4-metilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(2-etil-2-hidroxibutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
20 4-[[8-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(1-propilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-2-propilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida
25 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{8-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}-metil}benzamida
4-[[9-(2-etilbutil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-benzamida
4-[[9-ciclobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
30 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]benzamida
4-[[9-(ciclobutilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-[(3-cloro-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
3-[[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-benzamida
35 4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-[[9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
40 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]benzamida
45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]benzamida
4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
50 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]benzamida
4-[[2-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
55 4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N'-{*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N'-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)ciclohexil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-[4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]urea
60 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-[4-[[8-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]-urea
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-[4-[[8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]urea
N-[4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]-*N,N'*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N'-[4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
4-[[8-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
65 {4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamato de bencilo
4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)bencenosulfonamida

- N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil}-bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}-
 5 bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}-
 bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}-
 metil]bencenosulfonamida
 10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil}-
 bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil}-bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencenosulfonamida
 15 *trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
cis-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(8-ciclopentil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexanamina
trans-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}-
 20 metil]ciclohexanamina
 4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
 1-*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinilmetil)ciclohexanamina
 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(6-metil-2-piridinil)-
 25 metil]ciclohexanamina
 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(3-metil-2-piridinil)-
 metil]ciclohexanamina
 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-
 ciclohexanamina
 30 *trans*-4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
 35 *trans*-4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[(8-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-
 metil]bencil)metanamina
N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-(2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-ilmetil)bencil]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]-
 40 dec-2-il}metil]bencil]metanamina
 4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)butan-1-amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}butan-1-amina
N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-8-amina
 45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}propan-1- amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}-1-pentan- amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}hexano-1- amina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinil-
 metil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-piridinil-
 50 metil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-piridinil-
 metil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(3-metil-
 2-piridinil)metil]metanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(1-piperidinil)etanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(4-morfolinil)etanamina
 55 *N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-2-(1H-imidazol-1-il)-*N*-(1H-imidazol-2-il-
 metil)etanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-2-(1H-imidazol-4-il)-*N*-(1H-imidazol-2-il-
 metil)etanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]-
 60 metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]-non-2-il}metil}
 bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]-metil]bencil]
 metanamina
 65 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]-non-7-il}metil}
 bencil]metanamina

- N*-bencil-1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]-dec-8-il}metil]bencil]metanamina
 5 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]-undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil]bencil]metanamina
 10 *N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanamina
 15 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(6-metil-2-piridinil)metil]metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(2-piridinilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]-undec-2-il}metil]bencil]metanamina
 20 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil]bencil]metanamina
 25 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]-undec-3-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undec-4-il}metil]bencil]metanamina
 30 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]-non-2-il}metil]bencil]metanamina
 35 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(1'-ciclohexilspiro[indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(8-fenil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]metanamina
 40 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[2-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]bencil]metanamina
 2-[[{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-3-piridinol
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 45 4-[[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 4-[[8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 metil 5-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-2-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil]benzoato
 2,2'-[[{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}imino]bis(metileno)]di(3-piridinol)
 50 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-[(1-etil-1H-imidazol-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 55 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{3-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 60 2-(2-[[{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-1H-imidazol-1-il)etanol
 2-(2-[[{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-1H-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
 65 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil]bencil]-1H-imidazol-2-

- carboxamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-([2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida
- 5 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([2-([3-metil-2-tienil]metil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-([9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil)bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-([3-metil-2-tienil]metil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
- 10 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([4-([3-metil-2-tienil]metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
N-[4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil)bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida
N-[4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil)ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto poco polar)
- 15 *N*-[4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil)ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto altamente polar)
N-([*trans*-4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil)ciclohexil]metil)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida
- 20 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([8-([3-metil-2-tienil]metil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(4-([8-(2-etilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-[4-([8-ciclopentil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 25 1-(4-([8-(ciclohexilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
1-(4-([8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 30 1-[4-([9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-([3-metil-2-tienil]metil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil)bencil]metanamina
- 35 1-([*trans*-4-([8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]ciclohexil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-[4-([8-cicloheptil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-([8-(ciclopentilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-([8-(ciclopropilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 40 1-[4-([2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([7-([3-metil-2-tienil]metil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([2-([3-metil-2-tienil]metil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]carbonil)bencil]metanamina
- 45 1-[4-([7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-[4-([9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-([3-metil-2-tienil]metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]carbonil)bencil]metanamina
- 50 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([2-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(4-([8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([8-isopropil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
- 55 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-([3-metil-2-tienil]metil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil)bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil)bencil]metanamina
- 60 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-([9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil)bencil]metanamina
1-[4-([9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-[4-([8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil)bencil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il]metil]metanamina
- 65 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-[4-([9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil)bencil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-

- 2-il)metil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-{4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]bencil}-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(9-ciclopropil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 5 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-{4-[(8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 10 1-(4-[(9-(2-etilbutil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(ciclohexilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-(2-metilbencil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)-carbonil]bencil}metanamina
 15 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-{4-[(9-cicloheptil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 (2-{[2-(4-[(bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino)metil]benzoil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil}-3-tienil)metanol
 20 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 25 1-{4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil}-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 30 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil}metanamina
 (2-{[4-(4-[(bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino)metil]benzoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil}-3-tienil)metanol
 1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 35 1-{4-[(9-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-(4-[(9-(ciclohexilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 40 1-(4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]bencil}metanamina
 45 1-(4-[(7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-(4-[(2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
 1-{3-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 50 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{3-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil}metanamina
 1-(4-{2-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil}fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]bencil}metanamina
 55 1-(4-{2-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil}fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 2-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 60 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 65 1-(4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- 1-(1H-imidazol-2-il)-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil}-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 5 1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]bencil}metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[[8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]bencil}metanamina
 10 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
 15 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
 20 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
 2-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
 2-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
 4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro [4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 25 N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 4-[[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 30 4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 35 4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
 4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-benzamida
 40 1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 45 1-(4-[[9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-({1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinil}metil)metanamina
 50 1-[3-(8-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-piperidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[3-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 55 1-[3-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-({1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinil}metil)metanamina
 60 1-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-4-oxobutanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

65 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos;
 Los compuestos preferidos se exponen en las reivindicaciones dependientes.

[2] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

[3] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [2] anterior, que es un antagonista de CXCR4;

5 [4] Un compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como un antagonista de CXCR4;

[5] Un compuesto de acuerdo con el apartado [4] anterior, para su uso como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4;

10 [6] Un compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas o enfermedades cancerosas o en terapia de regeneración.

Efecto de la invención

15 El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista contra CXCR4 y es por lo tanto útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4, concretamente, enfermedades mediadas por CXCR4. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es también útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades cancerosas o infecciones.

Mejor modo de realizar la invención

20 En la presente memoria, "enlace" se refiere a un enlace directo sin que medie otro átomo entre ellos.

25 En la presente memoria, "grupo cíclico" incluye, por ejemplo, un grupo cíclico monocíclico o condensado, un grupo cíclico enlazado mediante puente, un grupo cíclico espiro enlazado y similares. En el presente documento, el "grupo cíclico monocíclico o condensado" incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico, monocíclico o condensado, un anillo monocíclico o condensado heterocíclico y similares. El "anillo carbocíclico monocíclico o condensado" incluye un anillo carbocíclico C3-15 monocíclico o condensado.

30 El "anillo carbocíclico C3-15 monocíclico o condensado" incluye un anillo carbocíclico C3-15 insaturado, monocíclico o condensado, o uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo carbocíclico C3-15 insaturado, monocíclico o condensado, o uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen, por ejemplo, anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloudodecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno. Entre estos, los ejemplos del "anillo carbocíclico C3-15 aromático, monocíclico o condensado" incluyen anillos benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno, antraceno y similares.

40 El "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado" incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. Los ejemplos del "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen u anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, o uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, o uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen, por ejemplo, anillos pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazequina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazanolo, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina; quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, phenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina,

dihidrooxazepina, tetrahydrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahydrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahydrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahydrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahydrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahydrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahydrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahydroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahydronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahydroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahydrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzoazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahydrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahydrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahydrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahydroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahydrodibenzofurano, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, croman, benzoditiolano, benzoditiano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, 5H-ciclopenta[b]pirazina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol, pirido[2,3-b]pirazina, pirido[3,4-b]pirazina, [1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina, tieno[2,3-b]pirazina, 3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, imidazo[1,2-a]pirazina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, furo[3,2-b]piridina, pirido[2,3-d]pirimidina, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftilidina, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-d]azepina, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridina, 2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridina, hexahidro-1H-pirrolidina, octahidrociclopenta[c]pirrol, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol, hexahidro-2H-tieno[3,2-b]pirrol, decahydroquinolina, decahydro-2,6-naftilidina, octahidro-2H-quinolidina, octahidro-1H-pirido[1,2-c]pirimidina, octahidro-2H-1,4-benzooxazina, decahydro-1,5-naftilidina, octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina y similares. Entre estos, los ejemplos del "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantridina, fenantrolina, perimidina y similares.

El "el grupo cíclico enlazado mediante puente" incluye un anillo carbocíclico enlazado mediante puente y un anillo heterocíclico enlazado mediante puente. El "anillo carbocíclico enlazado mediante puente" incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico C4-15 enlazado mediante puente. Los ejemplos del "anillo carbocíclico C4-15 enlazado mediante puente" incluyen biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,1]hept-2-eno, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[3,1,1]hept-2-eno, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]oct-2-eno, adamantano, noradamantano, biciclo[2,1,1]hexano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[3,3,2]decano y similares.

Los ejemplos del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente" incluyen, por ejemplo, un anillo enlazado mediante puente heterocíclico que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. Los ejemplos del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen, por ejemplo, un "anillo heterocíclico enlazado mediante puente de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre". Los ejemplos del "anillo enlazado mediante puente heterocíclico de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen azabiciclo[2,2,1]heptano, oxabiciclo[2,2,1]heptano, azabiciclo[3,1,1]heptano, azabiciclo[3,2,1]octano, oxabiciclo[3,2,1]octano, azabiciclo[2,2,2]octano, diazabiciclo[2,2,2]octano, 1-azatriciclo[3,3,1,1³,1³]decano, 3-azabiciclo[3,3,1]nonano y 3,7-diazabiciclo[3,3,1]nonano y similares.

El "grupo cíclico espiro condensado" incluye un anillo carbocíclico espiroenlazado and un anillo heterocíclico espiroenlazado. Los ejemplos del "anillo carbocíclico espiroenlazado" incluyen anillos espiro[4,4]nonano, espiro[4,5]decano, espiro[5,5]undecano, espiro[3,4]octano, espiro[3,5]nonano y similares.

El "el grupo heterocíclico espiroenlazado" incluye un anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. El "anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluye un anillo heterocíclico espiroenlazado de 7 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. En el presente documento, los ejemplos del "anillo heterocíclico espiroenlazado de 7 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillos azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, dioxaspiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, tiaspiro[4,5]decano, ditiiaspiro[4,5]decano, dioxaspiro[4,5]decano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano,

oxaspiro[5,5]undecano, dioxaspiro[5,5]-undecano, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4,5]decano, 7-azaespiro[4,5]decano, 3-azaespiro-[5,5]undecano, 2-azaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[3,5]nonano, 2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,5]decano, 2-azaespiro[3,5]nonano, 1',2'-dihidrospiro[ciclohexano-1,3'-indol], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-quinolina], 1,6-diazaespiro[3,4]-octano, 1,5-diazaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,5-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,6-diazaespiro[4,4]nonano, 1,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,6-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 6-azaespiro[3,5]nonano, 6-azaespiro[3,4]octano, 2-azaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro-[5,5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5,5]undecano y similares.

En la presente memoria, "grupo hidrocarburo alifático" incluye, por ejemplo, "grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado". Los ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado" incluyen "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono", y los ejemplos de "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" incluyen grupo alquilo C1-8, grupo alquenilo C2-8 y grupo alquilnilo C2-8.

Los ejemplos del grupo alquilo C1-8 incluyen grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo y grupos isoméricos de los mismos.

Los ejemplos del grupo alquenilo C2-8 incluyen grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo y octatrienilo y grupos isoméricos de los mismos.

Los ejemplos del grupo grupo alquilnilo C2-8 incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, butadiinilo, pentadiinilo, hexadiinilo, heptadiinilo, octadiinilo, hexatriinilo, heptatriinilo y octatriinilo, y grupos isoméricos de los mismos.

En la presente memoria, el "grupo que tiene un grupo básico" representado por A¹ y A² no está específicamente limitados siempre y cuando tenga un grupo básico. Los ejemplos de los mismos incluyen (1) grupo básico, (2) grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes, y (3) grupo cíclico que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes.

El "grupo hidrocarburo alifático" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que en el grupo hidrocarburo alifático anterior.

El "grupo cíclico" en el "grupo cíclico que está sustituido con un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que en el grupo cíclico anterior.

El "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" o el "grupo cíclico que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" no está específicamente limitado siempre y cuando sea un sustituyente. Los ejemplos de los mismos incluyen los siguientes sustituyentes definidos como T.

Los ejemplos de T incluyen:

- (1) grupo hidrocarburo alifático,
- (2) grupo alquilideno C1-8 (por ejemplo, grupo metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, heptilideno u octilideno, e isómeros del mismo, etc.),
- (3) grupo cíclico,
- (4) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilmetilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, feniletilo, naftiletilo, piridiniletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, fenilmetilo, fenilpropilo, naftilpropilo, piridinilpropilo, etc.),
- (5) grupo hidroxilo,
- (6) -O-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, etc.),
- (7) -O-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, naftiloxi, piridiniloxi, etc.),
- (8) -O-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, fenilmetoxi, etc.),

- (9) grupo mercapto,
- (10) -S-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, propeniltio, buteniltio, penteniltio, hexeniltio, propiniltio, butiniltio, pentiniltio, hexiniltio, etc.),
- 5 (11) -S-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, feniltio, naftiltio, piridiniltio, etc.),
- (12) -S-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetiltio, ciclohexilmetiltio, fenilmetiltio, etc.),
- (13) -S(O)-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, *terc*-butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo, heptilsulfinilo, octilsulfinilo, propenilsulfinilo, butenilsulfinilo, pentenilsulfinilo, hexenilsulfinilo, propinilsulfinilo, butinilsulfinilo, pentinilsulfinilo, hexinilsulfinilo, etc.),
- 10 (14) -S(O)-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfinilo, ciclopentilsulfinilo, ciclohexilsulfinilo, fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, piridinilsulfinilo, etc.),
- (15) -S(O)-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfinilo, ciclohexilmetilsulfinilo, fenilmetilsulfinilo, etc.),
- 15 (16) -SO₂-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo, octilsulfonilo, propenilsulfonilo, butenilsulfonilo, pentenilsulfonilo, hexenilsulfonilo, propinilsulfonilo, butinilsulfonilo, pentinilsulfonilo, hexinilsulfonilo, etc.),
- (17) -SO₂-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, piridinilsulfonilo, etc.),
- 20 (18) -SO₂-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfonilo, ciclohexilmetilsulfonilo, fenilmetilsulfonilo, etc.),
- (19) -O-CO-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoiloxi, etanoiloxi, propanoiloxi, isopropanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, *terc*-butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, propenoiloxi, butenoiloxi, pentenoiloxi, hexenoiloxi, propinoiloxi, butinoiloxi, pentinoiloxi, hexinoiloxi, etc.),
- 25 (20) -O-CO-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, piridinilcarboniloxi, etc.),
- (21) -O-CO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoiloxi, ciclohexilmetanoiloxi, fenilmetanoiloxi, etc.),
- 30 (22) -CO-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoílo, etanoílo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, isobutanoílo, *terc*-butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, propenoílo, butenoílo, pentenoílo, hexenoílo, propinoílo, butinoílo, pentinoílo, hexinoílo, etc.),
- (23) -CO-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, piridinilcarbonilo, etc.),
- 35 (24) -CO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoílo, ciclohexilmetanoílo, fenilmetanoílo, etc.),
- (25) grupo oxo,
- (26) grupo tioxo,
- (27) grupo sulfino,
- 40 (28) grupo sulfo,
- (29) grupo amino,
- (30) grupo amino mono o disustituido ("sustituyente" en "grupo amino mono o disustituido" en el presente documento incluye, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico. Los ejemplos de "grupo amino mono o disustituido" incluyen metilamino,
- 45 etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, *terc*-butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, diheptilamino, dioctilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, fenilamino, difenilamino, dibencilamino, *N*-fenil-*N*-metilamino, *N*-fenil-*N*-etilamino, *N*-bencil-*N*-metilamino, *N*-bencil-*N*-etilamino, *N*-ciclohexil-*N*-propilamino, etc.),
- 50 (31) grupo sulfamoílo,
- (32) grupo sulfamoílo mono o disustituido ("sustituyente" en "grupo sulfamoílo mono o disustituido" incluyen, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico. Los ejemplos de "grupo sulfamoílo mono o disustituido" incluyen *N*-metilsulfamoílo, *N*-etilsulfamoílo, *N*-propilsulfamoílo, *N*-isopropilsulfamoílo, *N*-butilsulfamoílo, *N*-isobutilsulfamoílo, *N*-(*terc*-butil)sulfamoílo, *N*-pentilsulfamoílo, *N*-hexilsulfamoílo, *N*-heptilsulfamoílo, *N*-octilsulfamoílo, *N,N*-dimetilsulfamoílo, *N,N*-dietilsulfamoílo, *N,N*-dipropilsulfamoílo, *N,N*-dibutilsulfamoílo, *N,N*-dipentilsulfamoílo, *N,N*-dihexilsulfamoílo, *N*-metil-*N*-etilsulfamoílo, *N*-ciclopropilsulfamoílo, *N*-ciclopentilsulfamoílo, *N*-ciclohexilsulfamoílo, *N*-fenilsulfamoílo, *N,N*-difenilsulfamoílo, *N,N*-dibencilsulfamoílo, *N*-fenil-*N*-metilsulfamoílo, *N*-fenil-*N*-etilsulfamoílo, *N*-bencil-*N*-metilsulfamoílo, *N*-bencil-*N*-etilsulfamoílo, *N*-ciclohexil-*N*-propilsulfamoílo, etc.),
- 55 (33) grupo carboxilo,
- (34) -COO-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo, etc.),
- 60 (35) -COO-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, piridiniloxicarbonilo, etc.),
- 65

- (36) -COO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetoxicarbonilo, ciclohexilmetoxicarbonilo, fenilmetoxicarbonilo, etc.),
- (37) grupo carbamoilo,
- (38) grupo carbamoilo mono o disustituido ("sustituyente" en "grupo carbamoilo mono o disustituido" en el presente documento incluyen, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico. Los ejemplos de "grupo carbamoilo mono o disustituido" incluyen *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-propilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N*-butilcarbamoilo, *N*-isobutilcarbamoilo, *N*-(*terc*-butil)carbamoilo, *N*-pentilcarbamoilo, *N*-hexilcarbamoilo, *N*-heptilcarbamoilo, *N*-octilcarbamoilo, *N*-ciclopropilcarbamoilo, *N*-ciclopentilcarbamoilo, *N*-ciclohexilcarbamoilo, *N*-fenilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N,N*-dipropilcarbamoilo, *N,N*-dibutilcarbamoilo, *N,N*-dipentilcarbamoilo, *N,N*-dihexilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, *N,N*-difenilcarbamoilo, *N,N*-dibencilcarbamoilo, *N*-fenil-*N*-metilcarbamoilo, *N*-fenil-*N*-etilcarbamoilo, *N*-bencil-*N*-metilcarbamoilo, *N*-bencil-*N*-etilcarbamoilo, etc.),
- (39) -NH-CO-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoilamino, etanoilamino, propanoilamino, isopropanoilamino, butanoilamino, isobutanoilamino, *terc*-butanoilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, heptanoilamino, octanoilamino, propenoilamino, butenoilamino, pentenoilamino, hexenoilamino, propinoilamino, butinoilamino, pentinoilamino, hexinoilamino, etc.),
- (40) -NH-CO-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, piridinilcarbonilamino, etc.),
- (41) -NH-CO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoilamino, ciclohexilmetanoilamino, fenilmetanoilamino, etc.),
- (42) -NH-SO₂-grupo hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, *terc*-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptilsulfonilamino, octilsulfonilamino, propenilsulfonilamino, butenilsulfonilamino, pentenilsulfonilamino, hexenilsulfonilamino, propinilsulfonilamino, butinilsulfonilamino, pentinilsulfonilamino, hexinilsulfonilo, etc.),
- (43) -NH-SO₂-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino, ciclohexilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, naftilsulfonilamino, piridinilsulfonilo, etc.),
- (44) -NH-SO₂-hidrocarburo alifático-grupo cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfonilamino, ciclohexilmetilsulfonilamino, fenilmetilsulfonilo, etc.),
- (45) grupo ciano,
- (46) grupo hidrazino,
- (47) grupo nitro,
- (48) grupo nitroso,
- (49) grupo imino,
- (50) grupo imino mono sustituido ("sustituyente" en el grupo imino mono sustituido incluyen, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico, (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, (4) hidroxilo grupo, (5) -O-grupo hidrocarburo alifático, (6) -O-grupo cíclico y (7) -O-hidrocarburo alifático-grupo cíclico. Los ejemplos de "grupo imino mono sustituido" incluyen metilimino, etilimino, propilimino, isopropilimino, butilimino, isobutilimino, (*terc*-butil)imino, pentilimino, hexilimino, heptilimino, octilimino, ciclopropilimino, ciclopentilimino, ciclohexilimino, fenilimino, bencilimino, hidroxiiimino, etoxiiimino, propoxiiimino, isopropoxiiimino, butoxiiimino, ciclopentoxiiimino, ciclohexiloxiiimino, fenoxiiimino, benciloxiiimino, etc.),
- (51) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.),
- (52) grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, etc.) y
- (53) grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, etc.). Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición opcionalmente sustituible en un número opcionalmente sustituible. Preferiblemente, el número de sustituyentes es de 1 a 8, y más preferiblemente de 1 a 5. El "grupo hidrocarburo alifático" y el "grupo cíclico" en T son como se han definido anteriormente. También, "-hidrocarburo alifático-" significa un grupo hidrocarburo alifático divalente e incluye, por ejemplo, un grupo divalente donde un átomo de hidrógeno opcional se retira adicionalmente del "grupo hidrocarburo alifático".

El "grupo básico" de "(1) grupo básico", "(2) grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" y "(3) grupo cíclico que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" definido como el "grupo que tiene un grupo básico" no está específicamente limitado, siempre y cuando tenga un átomo de nitrógeno básico. Los ejemplos de los mismos incluyen (a) grupo amino, (b) grupo amidino, (c) grupo guanidino, (d) grupo hidrazino, (e) grupo amino mono o disustituido, (f) grupo amidino mono, di o trisustituido, (g) grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido, (h) grupo hidrazino mono, di o trisustituido y (i) anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes. En el presente documento, los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo amino mono o disustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente), (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (hidrocarburo alifático y grupo cíclico son como se han definido anteriormente), (4) grupo cíclico sustituido con uno o más sustituyentes (sustituyente tiene el mismo significado que en T, y grupo cíclico es como se ha definido anteriormente), (5) grupo hidrocarburo alifático sustituido con uno o más sustituyentes (sustituyente tiene el mismo significado que en T, e hidrocarburo alifático es como se ha definido anteriormente), (6) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico sustituido con uno o más

- sustituyentes (sustituyente tiene el mismo significado que en T, y los grupos hidrocarburo alifático y cíclicos son como se han definido anteriormente), y (7) sustituyente ilustrado como el T anterior distinto de los (1) a (6) anteriores. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible opcional en número sustituible opcional. Preferiblemente, el número de sustituyentes es de 1 a 8, y más preferiblemente de 1 a 5. Los
- 5 ejemplos de los mismos incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, *terc*-butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, diheptilamino, dioctilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, fenilamino, difenilamino, dibencilamino, *N*-fenil-*N*-metilamino, *N*-fenil-*N*-etilamino, *N*-bencil-*N*-metilamino, *N*-bencil-*N*-etilamino, *N*-bencil-*N*-ciclohexilamino, *N*-ciclohexil-*N*-propilamino, *N*-ciclohexil-*N*-(3-hidroxi
- 10 hidroxipropil)amino, *N*-(4-hidroxiciclohexil)-*N*-propilamino, *N*-(4-hidroxiciclohexil)-*N*-(3-hidroxi
- propil)amino, *N*-(4-hidroxiciclohexil)metil-*N*-propilamino, *N*-ciclohexil-*N*-acetilamino, *N*-(3-metoxipropil)-*N*-propilamino, *N*-(2-carboxietil)-*N*-propilamino, *N*-(2-etilpropil)-*N*-propilamino, *N*-ciclohexil-*N*-(metilsulfonyl)amino, *N*-(tetrahidropiran-4-il)-*N*-propilamino, y *N*-(indan-2-il)-*N*-propilamino.
- 15 Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo amidino mono, di o trisustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente), (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclicos son como se han definido anteriormente). Los ejemplos del "grupo amidino mono, di o trisustituido" incluyen metilamidino, etilamidino, propilamidino, isopropilamidino, butilamidino, isobutilamidino, *terc*-butilamidino, pentilamidino, hexilamidino,
- 20 heptilamidino, octilamidino, *N,N*-dimetilamidino, *N,N'*-dimetilamidino, *N,N,N'*-trimetilamidino, *N,N*-dietilamidino, *N,N'*-dietilamidino, *N,N,N'*-trietilamidino, *N,N*-dipropilamidino, *N,N'*-dipropilamidino, *N,N,N'*-tripropilamidino, *N,N*-dibutilamidino, *N,N'*-dibutilamidino, *N,N,N'*-tributilamidino, *N,N*-dipentilamidino, *N,N'*-dipentilamidino, *N,N,N'*-tripentilamidino, *N,N*-dihexilamidino, *N,N'*-dihexilamidino, *N,N,N'*-trihexilamidino, *N,N*-diheptilamidino, *N,N'*-diheptilamidino, *N,N,N'*-triheptilamidino, *N,N*-dioctilamidino, *N,N'*-dioctilamidino, *N,N,N'*-trioctilamidino, *N*-metil-*N*-etilamidino, *N*-metil-*N'*-etilamidino, ciclopropilamidino, ciclopentilamidino, ciclohexilamidino, fenilamidino, *N,N*-difenilamidino, *N,N'*-difenilamidino, *N,N,N'*-trifenilamidino, *N,N*-dibencilamidino, *N,N'*-dibencilamidino, *N,N,N'*-tribencilamidino, *N*-fenil-*N'*-metilamidino, *N*-fenil-*N'*-etilamidino, *N*-bencil-*N*-metilamidino, *N*-bencil-*N*-etilamidino y similares.
- 30 Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente) y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclicos son como se han definido anteriormente). Los ejemplos del "grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido" incluyen, por ejemplo, metilguanidino, etilguanidino, propilguanidino, isopropilguanidino, butilguanidino, isobutilguanidino, *terc*-butilguanidino, pentilguanidino, hexilguanidino, heptilguanidino, octilguanidino, *N,N*-dimetilguanidino, *N,N'*-dimetilguanidino, *N,N,N'*-trimetilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrametilguanidino, *N,N*-dietilguanidino, *N,N'*-dietilguanidino, *N,N,N'*-trietilguanidino, *N,N,N',N''*-tetra-etilguanidino, *N,N*-dipropilguanidino, *N,N'*-dipropilguanidino, *N,N,N'*-tripropilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrapropilguanidino, *N,N*-dibutilguanidino, *N,N'*-dibutilguanidino, *N,N,N'*-tributilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrabutilguanidino, *N,N*-dipentilguanidino, *N,N'*-dipentilguanidino, *N,N,N'*-tripentilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrapentilguanidino, *N,N*-dihexilguanidino, *N,N'*-dihexilguanidino, *N,N,N',N''*-trihexilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrahexilguanidino, *N,N*-diheptilguanidino, *N,N'*-diheptilguanidino, *N,N,N',N''*-triheptilguanidino, *N,N,N',N''*-tetraheptilguanidino, *N,N*-dioctilguanidino, *N,N'*-dioctilguanidino, *N,N,N',N''*-trioctilguanidino, *N,N,N',N''*-tetraoctilguanidino, *N*-metil-*N*-etilguanidino, *N*-metil-*N'*-etilguanidino, ciclopropilguanidino, ciclopentilguanidino, ciclohexilguanidino, fenilguanidino, *N,N*-difenilguanidino, *N,N'*-difenilguanidino, *N,N,N'*-trifenilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrafenilguanidino, *N,N*-dibencilguanidino, *N,N'*-dibencilguanidino, *N,N,N'*-tribencilguanidino, *N,N,N',N''*-tetrabencilguanidino, *N*-fenil-*N'*-metilguanidino, *N*-fenil-*N'*-etilguanidino, *N*-bencil-*N*-metilguanidino, *N*-bencil-*N*-etilguanidino y similares.
- 45 Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrazino mono, di o trisustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente) y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclicos son como se han definido anteriormente). Los ejemplos del "grupo hidrazino mono, di o trisustituido" incluyen, por ejemplo, metilhidrazino, etilhidrazino, propilhidrazino, isopropilhidrazino, butilhidrazino, isobutilhidrazino, *terc*-butilhidrazino, pentilhidrazino, hexilhidrazino, heptilhidrazino, octilhidrazino, *N,N*-dimetilhidrazino, *N,N'*-dimetilhidrazino, *N,N,N'*-trimetilhidrazino, *N,N*-dietilhidrazino, *N,N'*-dietilhidrazino, *N,N,N'*-trietilhidrazino, *N,N*-dipropilhidrazino, *N,N'*-dipropilhidrazino, *N,N,N'*-tripropilhidrazino, *N,N*-dibutilhidrazino, *N,N'*-dibutilhidrazino, *N,N,N'*-tributilhidrazino, *N,N*-dipentilhidrazino, *N,N'*-dipentilhidrazino, *N,N,N'*-tripentilhidrazino, *N,N*-dihexilhidrazino, *N,N'*-dihexilhidrazino, *N,N,N'*-trihexilhidrazino, *N,N*-diheptilhidrazino, *N,N'*-diheptilhidrazino, *N,N,N'*-triheptilhidrazino, *N,N*-dioctilhidrazino, *N,N'*-dioctilhidrazino, *N,N,N'*-trioctilhidrazino, *N*-metil-*N*-etilhidrazino, *N*-metil-*N'*-etilhidrazino, ciclopropilhidrazino, ciclopentilhidrazino, ciclohexilhidrazino, fenilhidrazino, *N,N*-difenilhidrazino, *N,N'*-difenilhidrazino, *N,N,N'*-trifenilhidrazino, *N,N*-dibencilhidrazino, *N,N'*-dibencilhidrazino, *N,N,N'*-tribencilhidrazino, *N*-fenil-*N'*-metilhidrazino, *N*-fenil-*N'*-etilhidrazino, *N*-bencil-*N*-metilhidrazino, *N*-bencil-*N*-etilhidrazino y similares.
- 60 El "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen, por ejemplo, un anillo heterocíclico que es un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 11 miembros que tiene, como heteroátomo, al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o
- 65

más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y que tiene alcalinidad, y similares. En el presente documento, los ejemplo del "anillo heterocíclico que es un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 11 miembros que tiene, como heteroátomo, al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y que tiene alcalinidad",
 5 incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazepina, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, perhidroazepina, perhidrodiazepina, indolina, isoindolina, quinazolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, tetrahidronaftiridina, quinoxalina, tetrahydroquinoxalina, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, carbazol,
 10 tetrahydrocarbazol, azabicyclo[3,2,1]octano, quinuclidina, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,5-diazaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,5-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,6-diazaespiro[4,4]nonano, 1,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,6-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,9-diazaespiro[5,5]undecano,
 15 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 6-azaespiro[3,5]nonano, 6-azaespiro[3,4]octano, 2-azaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[5,5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5,5]undecano y similares.

El "sustituyente" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" incluye, a diferencia de los ilustrados para el T anterior, (a) grupo hidrocarburo alifático sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (26), (29) a (32) y (37) a (53) del T anterior (hidrocarburo alifático es como se ha definido anteriormente), (b) grupo cíclico sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (26), (29) a (32) y (37) a (53) del T anterior (grupo cíclico es como se ha definido anteriormente), (c) grupo hidrocarburo alifático sustituido con "grupo cíclico sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (26), (29) a (32) y (37) a (53) del T anterior" (grupo alifático es como se ha definido anteriormente). Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible opcional en número sustituible opcional. Preferiblemente, el número de sustituyentes es de 1 a 8, y más preferiblemente de 1 a 5.

30 En la presente memoria, el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A^{1a} y el anillo A^{2a} tiene el mismo significado que en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" definido en el anillo A¹ y el anillo A² anteriores.

35 En la presente memoria, los ejemplos del "sustituyente" de "un anillo imidazol que puede tener uno o más sustituyentes, un anillo benzoimidazol que puede tener uno o más sustituyentes, o un anillo piridina que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A^{1b} y el anillo A^{2b}, tiene el mismo significado que el "sustituyente" del "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" definido en el anillo A¹ y el anillo A² anteriores.

40 En la presente memoria, "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" representado por B¹ y B² se refiere al espacio donde de 1 a 4 átomos de la cadena principal están dispuestos en una línea. El "número de átomos de cadena principal" se cuenta de manera que el número de átomos de la cadena principal se minimice. Por ejemplo, se cuenta para que el número de átomos de 1,2-ciclopentileno sea 2 y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno sea 3. Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" incluyen grupo
 45 divalente compuesto de de 1 a 4 grupos seleccionados opcionalmente entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-átomo de nitrógeno divalente, que puede tener un sustituyente, grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, y grupo cíclico divalente, monocíclico, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, donde, de 1 a 4 átomos de la cadena principal están dispuestos en una línea.

50 El "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente" representa, además de -NH-, aquellos en los que un átomo de hidrógeno en el grupo "-NH-" está opcionalmente sustituidos con (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico, (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, (4) grupo hidroxilo, (5) -O-grupo hidrocarburo alifático, (6) -O-grupo cíclico, (7) -O-hidrocarburo alifático-grupo cíclico, (8) -SO₂-grupo hidrocarburo alifático, (9) -SO₂-grupo cíclico, (10) -SO₂-hidrocarburo alifático-grupo cíclico, (11) -CO-hidrocarburo alifático, (12) -CO-grupo cíclico, (13) -CO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico, (14) grupo carboxilo, (15) -COO-hidrocarburo alifático, (16) -COO-grupo cíclico o (17) -COO-hidrocarburo alifático-grupo cíclico, entre los sustituyentes ilustrados como para los T descritos anteriormente.

60 Adicionalmente, el "sustituyente" en el "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente" representa aquellos en los que el átomo de hidrógeno en el grupo "-NH-", están opcionalmente sustituidos con (a) grupo hidrocarburo alifático sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (53) del T anterior, (b) grupo cíclico sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (53) del T anterior, (c) grupo cíclico sustituido con "grupo hidrocarburo alifático sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los apartados (5) a (53) del T anterior", o (d) grupo hidrocarburo alifático sustituido con "un grupo cíclico sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los ilustrados en los
 65

apartados (5) a (53) del T anterior". El "grupo hidrocarburo alifático", el "grupo cíclico" y el "-hidrocarburo alifático-" son como se han definido anteriormente.

5 Los ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen grupo alquileo C1-4 (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, etc.), grupo alquilenilo C2-4 (por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, etc.), y grupo alquinileno C2-4 (por ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, etc.). Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen los ilustrados como para los T descritos anteriormente, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituido en la posición sustituible, y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferiblemente de 1 a 2.

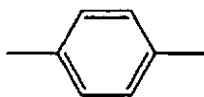
15 Los ejemplos del "grupo cíclico, monocíclico divalente de 3 a 8 miembros" en el "grupo cíclico, monocíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen un grupo divalente que puede obtenerse mediante la eliminación opcional de dos átomos de hidrógeno del "grupo cíclico, monocíclico C3-8". Los dos átomos de hidrógeno pueden ser los que enlacen el mismo átomo de carbono o que enlacen átomos de carbono diferentes, se prefieren los últimos. En el presente documento, los ejemplos del "grupo cíclico, monocíclico C3-8" incluyen "anillo carbocíclico, monocíclico C3-8" y "anillo heterocíclico, monocíclico de 3 a 8 miembros". El "anillo carbocíclico, monocíclico C3-8" incluye anillo carbocíclico, insaturado, monocíclico C3-8, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo carbocíclico, insaturado, monocíclico C3-8, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno y benceno. Entre estos, el "anillo carbocíclico, aromático, monocíclico C3-8" incluye, por ejemplo, anillo benceno.

30 Los ejemplos del "anillo heterocíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" incluyen "un anillo heterocíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre". En el presente documento, el anillo heterocíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluye un anillo heterocíclico, insaturado, monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo heterocíclico, insaturado, monocíclico, de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolisa, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiiano y similares. Entre estos, los ejemplos del "anillo heterocíclico, aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol y similares.

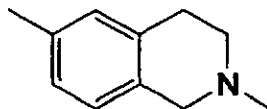
60 Los ejemplos del "grupo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" en el "grupo cíclico, monocíclico, divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen, por ejemplo, ciclohexileno, fenileno, pirrolidindiilo, piperidindiilo. Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo cíclico, monocíclico, divalente, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen, por ejemplo, los ilustrados como en el apartado T anterior. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible opcional en número sustituible opcional. Preferiblemente, el número de sustituyentes es de 1 a 8 y más preferiblemente de 1 a 5.

65 En la presente memoria, "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos" representado por E significa el espacio donde de 1 a 10 átomos de la cadena principal están dispuestos en una línea. El "número de átomos de la cadena principal" se cuenta de manera que se minimice el número de átomos de la cadena principal. Por ejemplo,

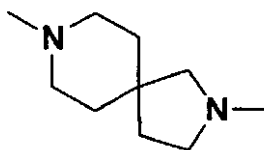
se cuenta para que el número de átomos de



sea 4, el número de átomos de



5 sea 6 y el número de átomos de



sea 6.

10 Los ejemplos del "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos" incluyen un grupo divalente compuesto de 1 a 10 grupos seleccionados opcionalmente entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente, grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, y grupo cíclico, monocíclico, divalente de 3 a 15 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, donde de 1 a 10 átomos de la cadena principal están dispuestos en una línea. El "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente" es como se ha definido anteriormente.

15 Ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen grupo alquileo C1-10 (grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno e isómeros de los mismos), grupo alqueniilo C2-10 (grupos etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno e isómeros de los mismos) y grupo alquiniilo C2-10 (grupos etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno e isómeros de los mismos). Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferiblemente de 1 a 2.

25 El "grupo cíclico divalente de 3 a 15 miembros" en el "grupo cíclico divalente de 3 a 15 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" incluye, por ejemplo, un grupo divalente que puede obtenerse eliminando dos átomos de hidrógeno opcionales del "grupo cíclico divalente de 3 a 15 miembros". En el presente documento, el "grupo cíclico divalente de 3 a 15 miembros" incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico monocíclico o condensado C3-15 definido anteriormente, un anillo enlazado mediante puente C4-15 o un anillo carbocíclico espiroenlazado C7-15, un anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, un anillo heterocíclico enlazado mediante puente de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y un anillo heterocíclico espiroenlazado de 7 a 15 miembros, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo cíclico divalente de 3 a 15 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 5, y preferiblemente de 1 a 2.

40 En la presente memoria, el "grupo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" representados por E tienen el mismo significado que el "grupo monocíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" definido en B¹ y B².

45 En la presente memoria, el "anillo cíclico, condensado, divalente, de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" en el "grupo cíclico condensado divalente de 9 a 10 miembros" representado por E incluye, por ejemplo, el grupo divalente que pueden obtenerse eliminando dos átomos de hidrógeno opcionales del "anillo cíclico, condensado, de 9 a 10 miembros". En el presente documento, el "grupo cíclico, condensado, de 9 a 10 miembros" incluye un "anillo carbocíclico condensado de 9 a 10 miembros" y un "anillo heterocíclico condensado de 9 a 10 miembros". El "anillo carbocíclico condensado de 9 a 10 miembros" incluye un anillo carbocíclico, insaturado, condensado de 9 a 10 miembros, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo carbocíclico, insaturado, condensado, de 9 a 10 miembros, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen, por ejemplo, anillos azuleno, naftaleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno y perhidronaftaleno. El "anillo heterocíclico condensado de 9 a 10 miembros" incluye un anillo

heterocíclico insaturado, condensado, de 9 a 10 miembros que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del "anillo heterocíclico de 9 a 10 miembros condensado, insaturado que tiene, como heteroátomo, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen, por ejemplo, anillos indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditionaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol y perhidrobenzoimidazol.

Los ejemplos del "sustituyente" en el "anillo heterocíclico, condensado, divalente de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" representado por E incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 5, y preferiblemente de 1 a 2.

En la presente memoria, el "grupo cíclico, condensado, divalente, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo E¹ tiene el mismo significado que el "grupo cíclico, monocíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" en B¹ y B². El "grupo cíclico condensado, divalente de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo E¹ tiene el mismo significado que el "grupo cíclico condensado divalente de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" en E.

En la presente memoria, el "grupo hidrocarburo alifático" en el "anillo de pirrolidina que puede estar sustituido con un grupo hidrocarburo alifático o un anillo de piperidina que puede estar sustituido con un grupo hidrocarburo alifático" representado por el anillo E⁴ tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo alifático" anterior.

En la presente memoria, el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" representado por L tiene el mismo significado que el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" definido en B¹ y B².

En la presente memoria, el "grupo que tiene un grupo básico" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo cíclico, monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes", el "el grupo cíclico, espiro enlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes", y el "grupo cíclico enlazado mediante puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" representado por J tiene el mismo significado que el "grupo que tiene un grupo básico" anterior definido en A¹ y A². En el presente documento, el "grupo hidrocarburo alifático" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo alifático". El "grupo cíclico, monocíclico o condensado" en el "grupo cíclico, monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el "grupo cíclico, monocíclico o condensado" en el "grupo cíclico" anterior. El "grupo cíclico espiro condensado" en el "el grupo cíclico, espiro enlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el "grupo cíclico espiro condensado" en el "grupo cíclico" anterior. El "grupo cíclico enlazado mediante puente" del "grupo cíclico enlazado mediante puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que el "grupo cíclico enlazado mediante puente" en el "grupo cíclico". En el presente documento, el "sustituyente" no está específicamente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen (1) un grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes, (2) un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (3) un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes y (4) sustituyente ilustrado como el T anterior distinto del anterior. En el presente documento, el "grupo hidrocarburo alifático" y el "grupo cíclico" el "grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. El "sustituyente" en los apartados (1) a (3) anteriores incluye los ilustrados como para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 5.

En la presente memoria, el anillo J¹ y el anillo J² representan un anillo que forma un grupo cíclico espiroenlazado.

En la presente memoria, el "anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico C3-10" representado por el anillo J¹ incluye un anillo carbocíclico insaturado, monocíclico o bicíclico, C3-10, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, benceno, azuleno, naftaleno, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, 5 ciclooctadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, pentaleno, perhidropentaleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno y similares.

En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros compuesto de uno o 10 más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" representado por el anillo J¹, incluye un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre 15 opcionalmente oxidados, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, cromeno, benzoxepina, benzotiepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, oxatiano, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, benzoxatiano, 20 benzodioxepano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, croman, benzoditilano, benzoditiano y similares.

En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un 25 átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" representado por el anillo J¹ incluye un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, 30 dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, indolina, isoindolina, dihidroindazol, 40 perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, 50 quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol y similares.

El "anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico C3-10", "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 55 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados", o "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" en el "anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico C3-10, que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico", "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros compuesto de uno o 60 más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico", o "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y también que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J², es como se ha definido anteriormente. Aquí, el "grupo que tiene un grupo 65 básico" tiene el mismo significado que el "grupo que tiene un grupo básico" definido en A¹ y A².

En la presente memoria, el "anillo carbocíclico enlazado mediante puente" en el "anillo carbocíclico enlazado mediante puente, sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J³, tiene el mismo significado que en el "anillo carbocíclico enlazado mediante puente" descrito anteriormente en el "grupo cíclico".

- 5 En la presente memoria, los ejemplos del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente, compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J³, incluyen, por ejemplo, oxabicyclo[2,2,1]heptano, oxabicyclo[3,2,1]octano y similares.

En la presente memoria, los ejemplos del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" del "anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno opcionalmente oxidado, que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J³, incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2,2,1]heptano, oxabicyclo[2,2,1]heptano, azabicyclo[3,1,1]heptano, azabicyclo[3,2,1]octano, oxabicyclo[3,2,1]octano, azabicyclo[2,2,2]octano, diazabicyclo[2,2,2]octano, 1-azatriciclo [3,3,1,1^{3,7}] decano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano, 3,7-diazabicyclo[3, 3, 1]nonano y similares.

El "grupo que tiene un grupo básico" en el anillo J³ tiene el mismo significado que en el "grupo que tiene un grupo básico" en los A¹ y A² descritos anteriormente.

En la presente memoria, el "anillo carbocíclico, monocíclico o condensado, C3-15 " en el "anillo carbocíclico, monocíclico o condensado C3-15 sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J⁴ tiene el mismo significado que en el "anillo carbocíclico insaturado, monocíclico o condensado, C3-15, y uno parcial o completamente saturado del mismo" en el "grupo cíclico".

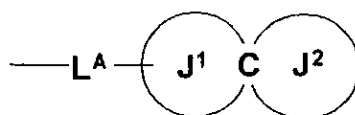
En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros" del "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J⁴, incluye un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, cromeno, benzoxepina, benzotiepina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenoxatiina, tiantreno, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, oxatiano, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, benzoxatiano, benzodioxepano, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano y similares.

En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" del "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" representado por el anillo J⁴, incluye un anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoxazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, phenazina, fenotiazina, fenoxazina, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol

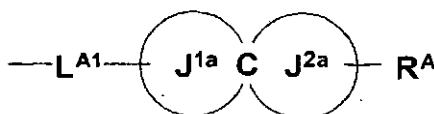
(oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, indolina, isoindolina, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, hexahidro-1H-pirrolidina, octahidrociclopenta[c]pirrol, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidropirrol [3,2-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol, hexahidro-2H-tieno[3,2-b]pirrol, decahidroquinolina, decahidro-2,6-naftilidina, octahidro-2H-quinolidina, octahidro-1H-pirido[1,2-c]pirimidina, octahidro-2H-1,4-benzooxazina, decahidro-1,5-naftilidina, octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina y similares.

20 El "grupo que tiene un grupo básico" en el anillo J⁴ tiene el mismo significado que en el "grupo que tiene un grupo básico" en los A¹ y A² descritos anteriormente.

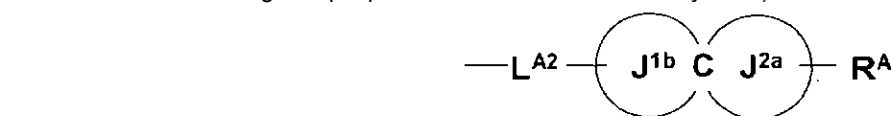
En la presente memoria,



25 representa



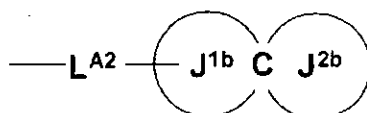
(en el grupo, L^{A1} representa -(un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)-(un átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes)-, cada uno del anillo J^{1a} y el anillo J^{2a} representa independientemente (i) un anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico, C2-10, o (ii) un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros, compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, R^A representa un grupo que tiene un grupo básico, el anillo J^{1a} y el anillo J^{2a} pueden tener, además de R^A, de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible, y cuando dos o más sustituyentes están presentes, los distintos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, donde un átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes) en L^{A1} está enlazado al anillo J^{1a},



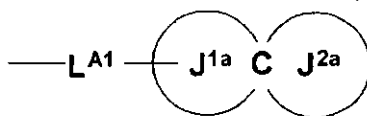
35 (en el grupo, La² es como se ha definido anteriormente, anillo J^{1b} representa un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros, que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, el anillo J^{1b} puede tener de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible, y cuando dos o más sustituyentes están presentes, los distintos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente),



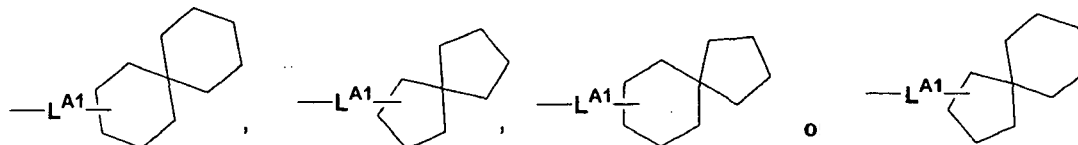
45 (en el grupo, anillo J^{2b} representa un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros, que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, and que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, el anillo J^{2b} puede tener de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible, y cuando dos o más sustituyentes están presentes, diversos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente), o



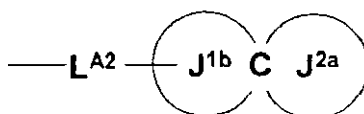
[en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente).



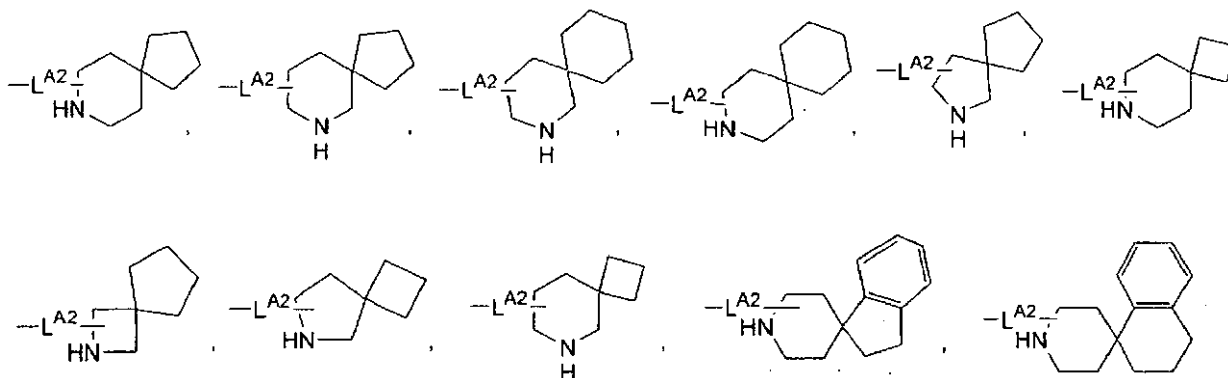
incluye, por ejemplo,



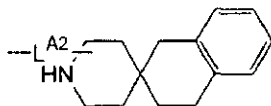
5 (en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente).



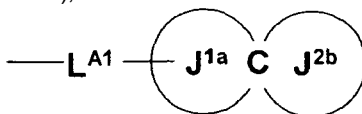
Incluye, por ejemplo,



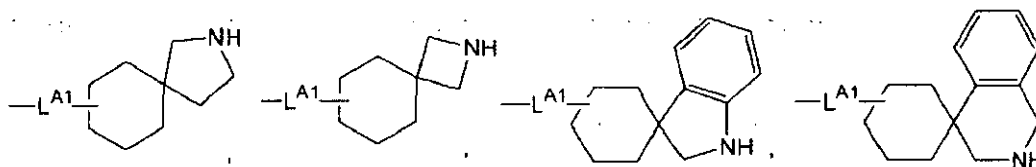
o



10 (en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que L^{A2} pueda ser sustituyente de un átomo de nitrógeno de -NH-),



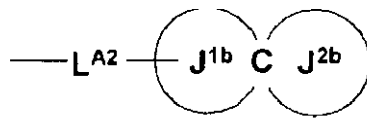
15 Incluye, por ejemplo,



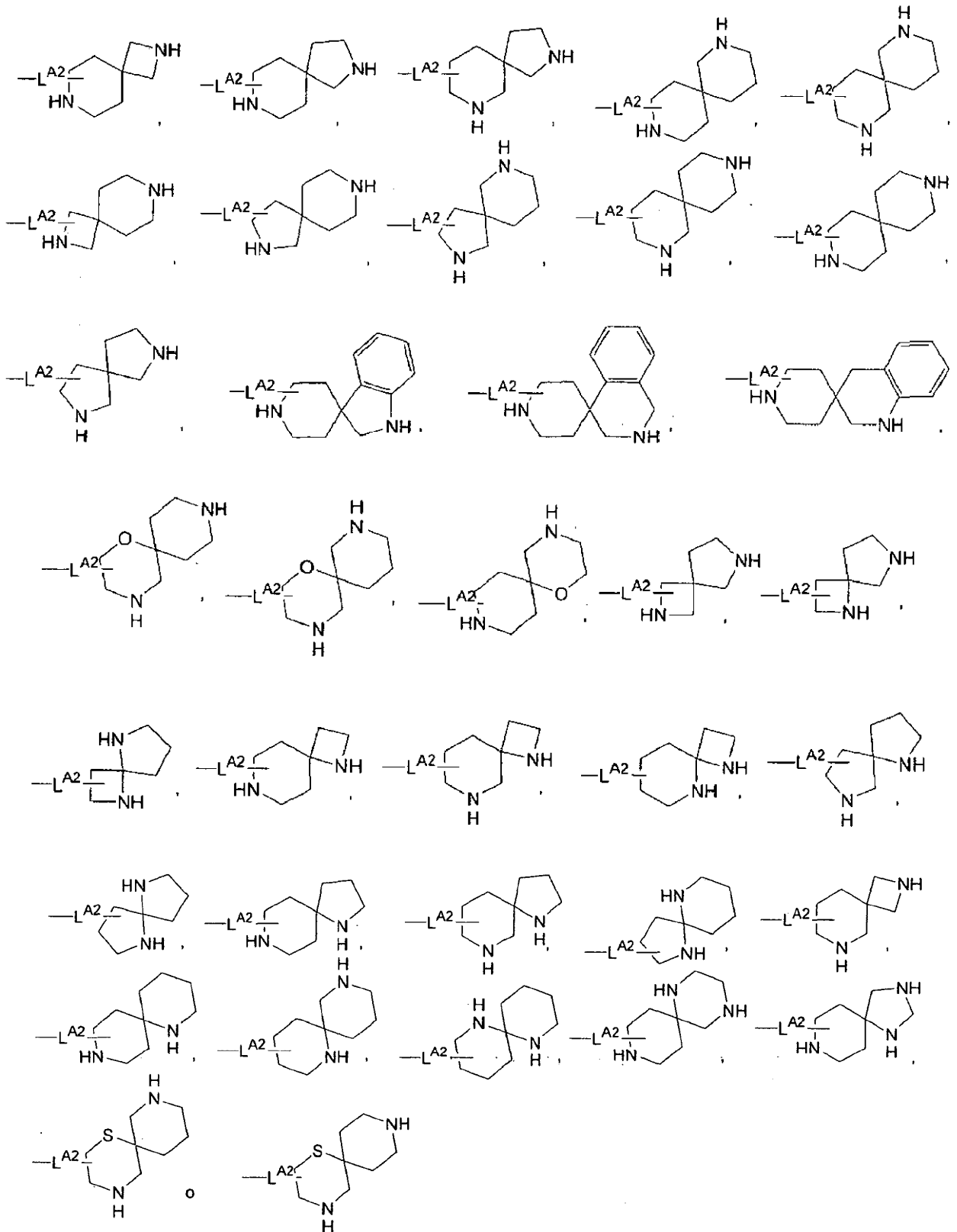
o



20 (en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que un átomo de nitrógeno de -NH- pueda tener un sustituyente), y



Incluye, por ejemplo,



(en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que L^{a2} pueda ser un sustituyente de un átomo de nitrógeno de -NH-, y un átomo de nitrógeno de -NH- pueda tener un sustituyente).

5 En la presente memoria, "-(átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente)-" en "-(grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)-(átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente)-" representado por L^A y L^{A1} tiene el mismo significado que en el "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente". Los ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen un grupo alquileno C1 a 3 (por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, etc.), grupo alquenileno 10 C2-3 (por ejemplo, etenileno, propenileno, etc.), y grupo alquinileno C2-3 (por ejemplo, etinileno, propinileno, etc.). Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes es de 1 a 3.

15 En la presente memoria, el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" representado por L^a y L^{a2} es como se ha definido anteriormente.

20 En la presente memoria, el "(i) anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico, C3-10 o (ii) anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" representado por el anillo J^{1a} y el anillo J^{2a} tiene el mismo significado que en el "(i) anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico, C3-10 o (ii) anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" en el anillo J^1 .

25 En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" representado por el anillo J^{1b} tiene el mismo significado que en el "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" en el anillo J^1 .

30 En la presente memoria, "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" representado por el anillo J^{2b} tiene el mismo significado que en el "anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, y que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" en el anillo J^2 .

35 En la presente memoria, el "grupo que tiene un grupo básico" de R^a tiene el mismo significado que en el "grupo que tiene un grupo básico" en A^1 y A^2 .

40 En la presente memoria, el "grupo cíclico, espiro enlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo cíclico enlazado mediante puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" de J^5 tiene el mismo significado que el "grupo espirocíclico que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo cíclico enlazado mediante puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también tiene uno o más sustituyentes" en el J descrito anteriormente.

45 En la presente memoria, el "sustituyente" de la expresión "puede tener de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible" del anillo J^1 , anillo J^2 , anillo J^3 , anillo J^4 , anillo J^{1a} , anillo J^{1b} , anillo J^{2a} y ring J^{2b} no está específicamente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 8, y más preferiblemente de 1 a 5. Cuando el anillo J^2 , anillo J^3 , anillo J^4 y anillo J^{2b} están sustituidos con un grupo que tiene un grupo básico, estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes es, además de un grupo que tiene un grupo básico, preferiblemente de 1 a 8, y más preferiblemente de 1 a 4.

50 En la presente memoria, el "átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" representado por G, representa, además de -CH₂-, aquellos en los que dos átomos de hidrógeno en el grupo "-CH₂-" están, cada uno independientemente, opcionalmente sustituido con un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, un grupo hidroxilo, un -O-grupo hidrocarburo alifático, un grupo mercapto, un -S-grupo hidrocarburo alifático, un -S(O)-hidrocarburo alifático-grupo cíclico, un -SO₂-grupo hidrocarburo alifático, un -CO-grupo hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, un -COO-grupo hidrocarburo alifático, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo metilo que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo metoxi 65 que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Estos sustituyentes ilustrados en el presente documento tienen el mismo significado que los sustituyentes ilustrados en el T descrito anteriormente.

En la presente memoria, el "átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" que representa G, representa, además de -NH-, aquellos en los que un átomo de hidrógeno en el grupo "-NH-" está opcionalmente sustituidos con un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, un -O-

5 grupo hidrocarburo alifático, un -SO₂-grupo hidrocarburo alifático, un -CO-grupo hidrocarburo alifático, un -COO-grupo hidrocarburo alifático, un grupo nitro o un grupo metilo que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Estos sustituyentes ilustrados en el presente documento tienen el mismo significado que los sustituyentes ilustrados en el T descrito anteriormente.

10 En la presente memoria, "(átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)" de "-(átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)-(átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes)-" representados por G tienen el mismo significado que el "átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes". El "(átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes)" de "-(átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)-(átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes)-" tiene el mismo

15 significado que el "átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes".

En la presente memoria, el "átomo de azufre opcionalmente oxidado" se refiere a -S-, -SO- y -SO₂-.

20 En la presente memoria, el "sustituyente" representado por R¹ no está específicamente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen (1) un grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes, (2) u grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, (3) un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, y (4) sustituyente ilustrado como el T anterior distinto de los apartados (1) a (3) anteriores. En el presente documento, el "grupo hidrocarburo alifático" y el "grupo cíclico" el "grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes", el "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" y el

25 "grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. El "sustituyente" en (1) a (3) incluye los ilustrados como para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 5.

30 En la presente memoria, el "anillo carbocíclico, monocíclico C4-7" representado por R¹ incluye anillos ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, benceno y similares.

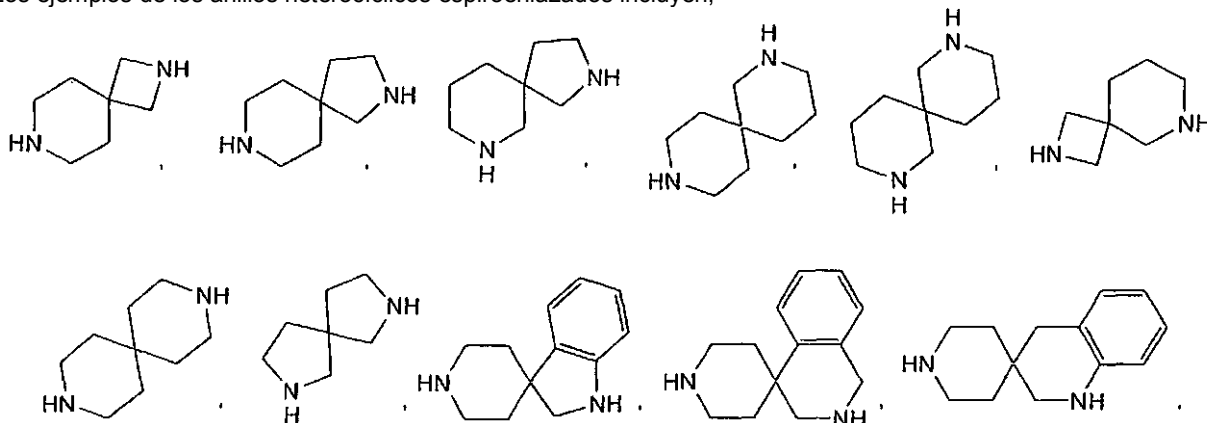
En la presente memoria, el "grupo alquilo C1-8" representado por R¹ es como se ha definido anteriormente.

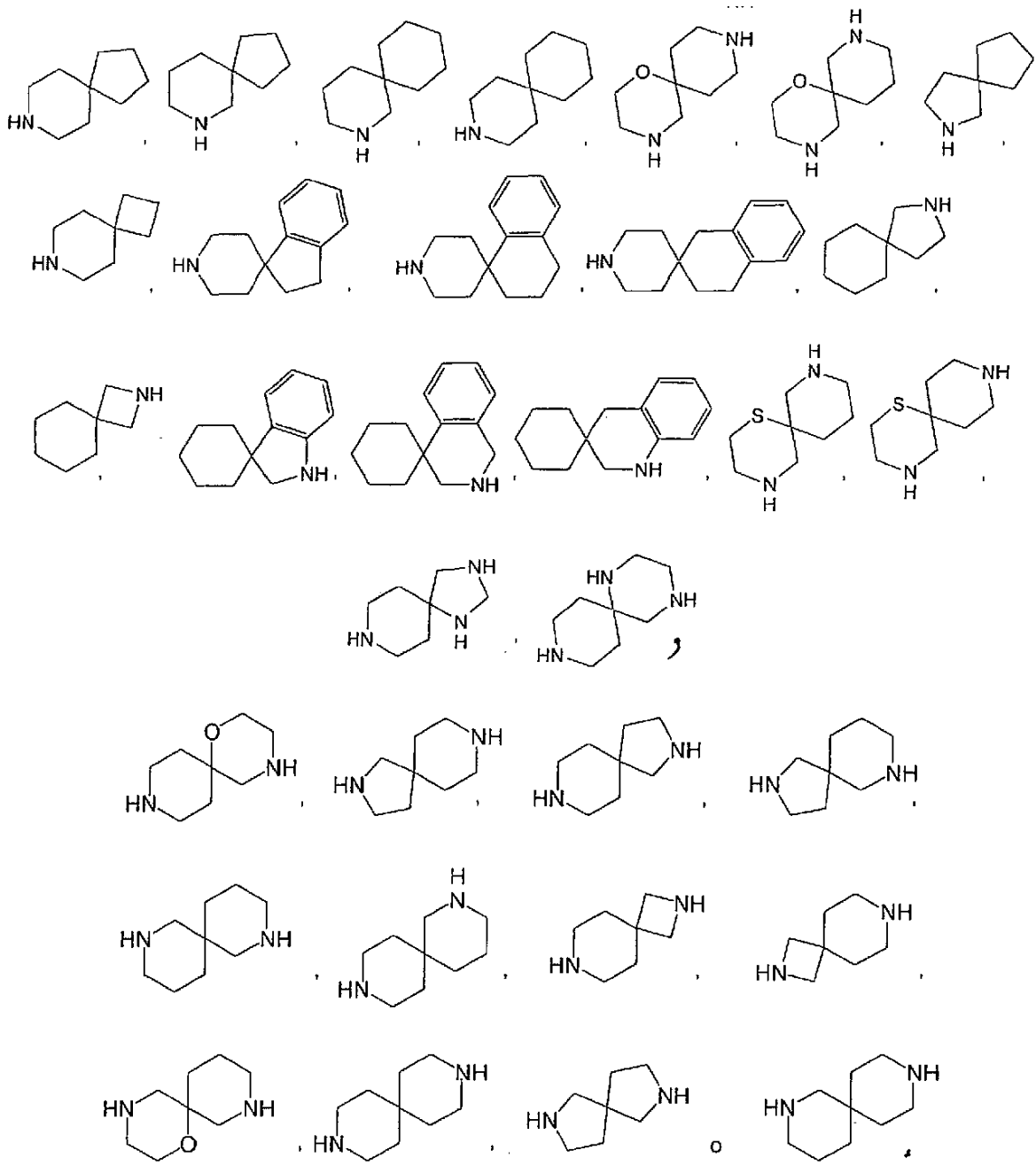
35 En la presente memoria, el "átomo de halógeno" y el grupo hidrocarburo alifático" representado por R^E son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, J es un grupo cíclico espiroenlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente J es un anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico; o J es un anillo carbocíclico espiroenlazado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes;

40

45 Los ejemplos de los anillos heterocíclicos espiroenlazados incluyen;





Los ejemplos del anillo carbocíclico espiroenlazado incluyen



5 En la presente memoria, el "anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" en el "anillo heterocíclico espiroenlazado o anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" representado por J incluye anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también puede tener uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados. Los ejemplos del "anillo heterocíclico espiroenlazado que tiene al menos un átomo de nitrógeno y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" incluyen, por ejemplo, azaespiro[4,4]nonano, oxazaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, oxazaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,8-

10

15

5 diazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,2-dihidrospiro[indolo-3,4'-
 piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidin- 4,3'-quinolina], 2',3'-
 dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, 7-azaespiro[4,5]decano,
 3-azaespiro[5,5]undecano, 2-azaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,9-
 10 diazaespiro[5,5]undecano, 3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro-
 [3,5]nonano, 2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-1H-
 espiro[naftaleno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,5]decano, 2-azaespiro[3,5]nonano, 1',2'-dihidrospiro[ciclohexano-
 1,3'-indol], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-quinolina],
 1,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,5-diazaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,6- diazaespiro[3,5]nonano,
 1,5-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,6-diazaespiro[4,4]nonano, 1,8-diazaespiro[4,5]decano,
 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,6-diazaespiro[4,5]decano, 2,6- diazaespiro[3,5]nonano,
 1,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 6-azaespiro[3,5]nonano, 6-azaespiro[3,4]octano, 2-
 azaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[5,5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 1,3,8- triazaespiro[4,5]decano,
 1-tia-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5,5]undecano y similares.

15 En la presente memoria, el "anillo heterocíclico espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros donde un anillo que
 comprende el anillo heterocíclico espiroenlazado es (i) un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de al menos un
 átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y/o (ii) un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de al menos un átomo de
 nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" representado por J incluye (1) anillo heterocíclico,
 20 espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en dos enlaces espiro (a) anillos, cíclicos, monocíclicos,
 de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, (2) anillo heterocíclico,
 espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en un enlace espiro (a) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a
 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y (b) anillo cíclico, monocíclico, de
 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono, y (3)
 25 anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en dos enlaces espiro (b) anillos
 cíclicos, monocíclicos compuestos de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono

"(1) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros, donde un anillo que comprende el anillo
 heterocíclico espiroenlazado es dos (a) anillos, cíclicos, monocíclicos, de 4 a 8 miembros compuestos de al
 30 menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono" significa que dos anillos seleccionados opcionalmente entre
 "(a) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de
 carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de carbono compartido puede ser cualquier átomo de
 carbono siempre y cuando sea un átomo de carbono que constituya el anillo, cíclico, monocíclico.

35 "(2) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en un enlace espiro (a) anillo
 cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y
 (b) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de
 oxígeno y átomos de carbono" significa que un anillo seleccionado opcionalmente entre "(a) anillo cíclico,
 monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono" y un anillo
 40 seleccionado opcionalmente entre "(b) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un
 átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de
 carbono compartido puede ser cualquier átomo de carbono, siempre y cuando sea un átomo de carbono que
 constituya el anillo, cíclico, monocíclico. "(3) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros
 que consiste en dos enlaces espiro (b) anillos cíclicos, monocíclicos compuestos de al menos un átomo de
 nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" significa que dos anillos seleccionados opcionalmente
 45 entre "(b) anillo cíclico, monocíclico, compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y
 átomos de carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de carbono compartido puede ser cualquier
 átomo de carbono, siempre y cuando sea un átomo de carbono que constituya el anillo, cíclico, monocíclico.





Además, los ejemplos del "(a) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de
 50 nitrógeno y átomos de carbono" incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, 1,4-
 diazepano, azocano, 1,4-diazocano, 1,5-diazocano y similares; y los ejemplos del "(b) anillo cíclico, monocíclico, de
 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono"
 incluyen, por ejemplo, 1,4-oxazepano, 1,4-oxazocano, 1,5-oxazocano, morfolina y similares.

55 Los ejemplos del "(1) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en dos enlaces
 espiro (a) anillos, cíclicos, monocíclicos, de 4 a 8 miembros compuestos de al menos un átomo de nitrógeno y
 átomos de carbono" descrito anteriormente representado por J, incluyen, por ejemplo, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano,
 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,8-
 diazaespiro[5,5]undecano, 2,6-diazaespiro[3,5]nonano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano,
 60 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano y similares.

Los ejemplos del "(2) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en un enlace
 espiro (a) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y átomos de
 carbono, y (b) anillo cíclico, monocíclico, de 4 a 8 miembros compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un
 65 átomo de oxígeno y átomos de carbono" descrito anteriormente, representado por J, incluyen 1-oxa-4,9-
 diazaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5,5]undecano y similares.

Los ejemplos del "(3) anillo heterocíclico, espiroenlazado, bicíclico, de 7 a 15 miembros que consiste en dos enlaces espiro (b) anillos cíclicos, monocíclicos compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" descrito anteriormente, representado por J, incluyen 2,9-dioxa-5,12-diazaespiro[6,6]tridecano y similares.

En la presente invención, grupo alquilo, grupo alqueniilo, grupo alquinilo, grupo alquilenilo, grupo alqueniлено, grupo alquilideno, y similares, incluyen los que son lineales y los ramificados. Adicionalmente, todos los isómeros (isómeros *E*-, *Z*-, *cis* y *trans*) en el doble enlace, anillo y anillo condensado, isómeros (isómero R, isómero S, configuración α , β , enantiómero y diastereómero) debidos a la presencia de carbono asimétrico, sustancias ópticamente activas con rotación óptica (compuestos D, L, d, y l), compuestos polares (compuesto altamente polar y compuesto poco polar) generados por separación cromatográfica, compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, mezclas en una proporción de mezcla opcional y mezclas racémicas se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, como será evidente para los expertos en la materia, el símbolo  representa que está enlazado al otro lado de la página (es decir, configuración α), el símbolo  representa que está enlazado a este lado de la página (es decir, configuración β), el símbolo  representa que es una mezcla de la configuración α y la configuración β , y  representa que está enlazado al otro lado de la página (es decir, configuración α) o a este lado de la página (es decir, configuración β) con la condición de que no se determine su configuración absoluta.

[Sales]

Las sales del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen todas las sales no tóxicas y sales farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal soluble en agua que muestra menos toxicidad. Los ejemplos de la sal adecuada del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen sales de metales alcalinos (potasio, sodio, litio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutylamonio, etc.), sales de amina orgánica (trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, *N*-metil-D-glucamina, etc.), sales de adición de ácidos [sales de ácidos inorgánicos (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc.), y sales de ácidos orgánicos (acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.)] y similares.

Adicionalmente, las sales incluyen sales de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario se obtiene cuaternizando un átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo R⁰ (el grupo R⁰ representa un grupo alquilo C1-8 o un grupo alquilo C1-8 sustituido con un grupo fenilo).

También, las sales incluyen *N*-óxidos. El compuesto de la presente invención puede convertirse en *N*-óxido por un procedimiento opcional. El *N*-óxido se obtiene oxidando un átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I).

Los ejemplos de un solvato adecuado del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen solvatos, tales como agua, disolvente alcohólico (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) y similares. Preferentemente, el solvato es no tóxico y soluble en agua. El solvato del compuesto de la presente invención también incluye solvatos de sales de metales alcalinos (alcalinotérreos), sales de amonio, sales de amina orgánica y sales de adición de ácidos del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede convertirse en las sales y solvatos anteriores por un procedimiento conocido.

El compuesto representado por fórmula (I) de la presente invención, una sal del mismo o un solvato del mismo, (en lo sucesivo en el presente documento algunas veces abreviado como un compuesto de la presente invención) es un compuesto con una excelente solubilidad y absorción oral y que es excelente conservando de su actividad farmacológica durante un periodo de tiempo prolongado, y también es menos probable que se inhiba por una enzima metabolizante farmacológica y tiene una baja toxicidad. Estas propiedades son las propiedades físicas, químicas y farmacológicas más importantes necesarias cuando se desarrollan preparaciones y el compuesto de la invención satisface estas condiciones y se espera que sea útil para un desarrollo extremadamente excelente (véase El Merck

Manual of Diagnosis and Therapy (17^a Ed.), Merck & Co.).

El hecho de que el compuesto de la presente invención sea útil como un fármaco puede evaluarse mediante procedimientos descritos en diversos ensayos y ejemplo biológicos descritos en lo sucesivo en el presente documento, y mejorando apropiadamente los procedimientos anteriores pueden realizarse procedimientos. El hecho de que los compuestos de la presente invención sean cinéticamente excelentes en cuanto a la duración de la semivida en sangre, estabilidad en el canal alimentario, absorción oral y biodisponibilidad, puede evaluarse fácilmente mediante un procedimiento conocido, por ejemplo, un procedimiento descrito en "Drug Bioavailability (Science of Evaluation and Improvement)", Gendai Iryo-sha, publicado el 6 de Julio de 1998)

En la fórmula (I) de la presente invención, se prefiere cualquiera de cada una de las definiciones de A¹, A², B¹, B², G, E, L y J. A continuación, se enumerarán grupos preferibles. Los símbolos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

En la presente memoria, el "grupo que tiene un grupo básico" representado por A¹ y A² es preferiblemente, por ejemplo, un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes". Aquí, el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente, por ejemplo, imidazol, benzoimidazol y piridina, y el "sustituyente" está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un grupo hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre (5) a (26), (29) a (32) y (37) a (53) en el apartado T anterior, más preferiblemente, por ejemplo, está ausente, es un grupo alquilo C1-4 o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo oxo y un grupo amino mono o disustituido, y aún más preferiblemente, por ejemplo, está ausente, es metilo o un grupo dimetilacetamida. A¹ y A² son preferiblemente, por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, y 2-(1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida.

En la presente memoria, el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A^{1A} y el anillo A^{2A} es preferiblemente, por ejemplo, imidazol, benzoimidazol o piridina, a condición de que el anillo A¹ y el anillo A² puedan ser iguales o diferentes. El "sustituyente" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A^{1A} u el anillo A^{2A} está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un grupo hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre (5) a (26), (29) a (32) y (37) a (53) en el apartado T anterior, más preferiblemente, por ejemplo, está ausente, es un grupo alquilo C1-4 (por ejemplo, grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo oxo y un grupo amino mono o disustituido, y aún más preferiblemente, por ejemplo, está ausente, es metilo o un grupo dimetilacetamida. El anillo A^{1A} y el anillo A^{2A} son preferiblemente, por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 2-(1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida, 1-isobutil-1H-imidazol-2-ilo y 3-metil-2-piridinilo, y más preferiblemente, por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo o 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

En la presente memoria, el "sustituyente" del "imidazol que puede tener uno o más sustituyentes, benzoimidazol que puede tener uno o más sustituyentes, o piridina que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo A^{1B} y el anillo A^{2B} está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un grupo hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo oxo y un grupo amino mono o disustituido, y más preferiblemente, por ejemplo, está ausente, es un grupo alquilo C1-4 o N,N-dimetilacetamida.

En la presente memoria, cada uno de B¹ y B² es preferiblemente, por ejemplo, un espaciador que tiene una cadena principal de 1 átomo y más preferiblemente un grupo metileno (-CH₂-) que puede tener uno o más sustituyentes. En el presente documento, el "sustituyente" preferiblemente está ausente o es un grupo metilo, y más preferiblemente, está ausente. B¹ y B² pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria, cada uno de B^{1A} y B^{2A} es preferiblemente, por ejemplo, -CO- o -CH₂-. B^{1A} y B^{2A} son más preferiblemente, por ejemplo, -CH₂-.

En la presente memoria, G es preferiblemente, por ejemplo, un enlace, un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, o -(átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes)-(átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes). Aquí, el "sustituyente" está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un grupo metilo o un grupo oxo, y más preferiblemente está ausente. G es más preferiblemente un enlace, -CO-, -SO₂-, -CH₂- o -CONH-. G es aún más preferiblemente, por ejemplo, un enlace, -CO- o -CH₂-.

En la presente memoria, G¹ es, por ejemplo, preferiblemente -CO-, -CH₂-, o similares.

En la presente memoria, E es preferiblemente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cíclico, monocíclico, divalente, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo cíclico, condensado, divalente, de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, más preferiblemente, un grupo cíclico, monocíclico, divalente, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo cíclico, condensado, divalente, de 9 a 10 miembros

que puede tener uno o más sustituyentes. El "grupo cíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" tiene el mismo significado que en el apartado B¹ anterior. Aquí, el "anillo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" es preferiblemente, un anillo C5-7 carbocíclico, monocíclico (los que tienen de 5 a 7 átomos de carbono se seleccionan entre el anillo carbocíclico, monocíclico C3-8 anterior), un anillo heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros (los anillos que tienen de 5 a 7 miembros se seleccionan entre los anillos heterocíclicos, monocíclicos de 3 a 8 miembros anteriores), aún más preferiblemente, por ejemplo, un anillo ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno, ciclohexadieno, benceno, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piperidina o piperazina, y particular y preferiblemente, un anillo benceno o ciclohexano. El "grupo cíclico, condensado, de 9 a 10 miembros" en el "grupo cíclico, condensado, divalente, de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente un anillo heterocíclico, condensado, de 9 a 10 miembros, más preferiblemente, por ejemplo, un anillo tetrahydroisoquinolina. El "sustituyente" en el "grupo cíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo cíclico, condensado, divalente, de 9 a 10 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un átomo de halógeno o un grupo hidrocarburo alifático. En el presente documento el "grupo hidrocarburo alifático" tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

El "grupo cíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente, por ejemplo, 1,4-fenileno, 1,4-ciclohexileno, 1,3-pirrolidindiilo o 1,4-piperidindiilo.

En la presente memoria, el anillo E¹ es preferiblemente, por ejemplo, un grupo cíclico, monocíclico, divalente, de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes. En el presente documento, el "anillo cíclico, monocíclico" es preferiblemente, por ejemplo, un anillo ciclopentano, ciclohexano, benceno, pirrolidina o piperidina. Aquí, el "sustituyente" está, preferiblemente, ausente, o es un grupo hidrocarburo alifático o un átomo de halógeno. El anillo E¹ es preferiblemente, por ejemplo, 1,4-fenileno, 1,4-ciclohexileno, 1,3-pirrolidindiilo o 1,4-piperidindiilo.

En la presente memoria, m es preferiblemente, por ejemplo, 0 o 1.

En la presente memoria, L es preferiblemente, por ejemplo, un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 2 átomos. Aquí, el "espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 2 átomos" es preferiblemente un grupo divalente compuesto de 1 a 2 átomos seleccionados opcionalmente entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, átomo de nitrógeno divalente que puede tener uno o más sustituyentes, y un grupo hidrocarburo alifático divalente (metileno) que tiene un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, donde de 1 a 2 átomos de la cadena principal están dispuestos en una línea, más preferiblemente, por ejemplo, -CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -CONH-, -SO₂-NH-, -NH-CO- o -NH-SO₂-, y particular y preferiblemente, por ejemplo, -CH₂-, -CONH-, -CH₂-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂- o -CH₂-CH₂- (J está enlazado en el lado derecho). También, se prefiere un enlace. Aquí, el "sustituyente" del átomo de nitrógeno divalente que puede tener uno o más sustituyentes" está, preferiblemente, ausente, o es un grupo hidrocarburo alifático, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo carboxilo, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un "-COO-grupo hidrocarburo alifático", un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidrocarburo alifático o -CO-grupo cíclico. El "sustituyente" del grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" está preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un grupo metilo, o un grupo oxo, más preferiblemente está ausente.

En la presente memoria descriptiva, L^A es preferiblemente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes.

En la presente memoria descriptiva L^{A2} es preferiblemente, por ejemplo, -(L^{1B})_{n1}- (en el grupo, todos los símbolos son como se han definido anteriormente).

En la presente memoria, J es preferiblemente un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cíclico que está sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo cíclico sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "grupo básico" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo básico mono o disustituido, o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "grupo amino mono o disustituido" es preferiblemente un grupo amino disustituido, más preferiblemente, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino o N-ciclohexil-N-propilamino, y particular y preferiblemente, dipropilamino o N-ciclohexil-N-propilamino. Aquí, el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" está, preferiblemente, ausente, o es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno sustituido con grupo alquilo C1-8 o grupo oxo, y el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" preferido incluye, por ejemplo, un anillo pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, perhidrodiazepina, tetrahydroisoquinolina, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano o 2,9-diazaespiro[5,5]undecano.

El "grupo hidrocarburo alifático" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes" o "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo cíclico

sustituido con un grupo básico y que puede tener también uno o más sustituyentes" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquilo C1-8 o un grupo alqueno C2-8, más preferiblemente, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. El "grupo cíclico" en el " grupo cíclico que está sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico y también puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente, por ejemplo, un anillo carbocíclico, monocíclico, C5-7 (los que tienen de 5 a 7 átomos de carbono se seleccionan entre el anillo carbocíclico monocíclico o condensado C3-15 anterior), un anillo heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros (los que tienen un anillo de 5 a 7 miembros se seleccionan entre el anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros anterior), más preferiblemente, por ejemplo, anillo ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, benceno, piridina, pirazina, tetrahidropirano, pirimidina, piridazina, piperidina o piperazina. Aquí, el "sustituyente" está, preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo oxo, más preferiblemente, está ausente.

Adicionalmente, J es "el grupo cíclico, espiro enlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes". Aquí, el "grupo cíclico", "grupo cíclico espiroenlazado" o "grupo cíclico enlazado mediante puente" es preferiblemente, (1) un grupo cíclico espiroenlazado, (2) un anillo carbocíclico enlazado mediante puente, (3) un anillo heterocíclico enlazado mediante puente compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, (4) un anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, (5) un anillo carbocíclico C3-15, monocíclico o condensado, (6) un anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados, o (7) un anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también está compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados.

El "grupo cíclico espiro condensado" es preferiblemente, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,2-dihidrospiro[indolo-3,4'-piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, 7-azaespiro[4,5]decano, 3-azaespiro[5,5]undecano, 2-azaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[3,5]nonano, 2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4,5]decano, 2-azaespiro[3,5]-nonano, 1',2'-dihidrospiro[ciclohexano-1,3'-indol], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-quinolina], 1,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,5-diazaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,5-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,6-diazaespiro[4,4]nonano, 1,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,6-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 6-azaespiro[3,5]nonano, 6-azaespiro[3,4]octano, 2-azaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[5,5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5,5]undecano, espiro[4,4]nonano, espiro[4,5]decano, espiro[5,5]undecano, espiro[3,4]octano o espiro[3,5]nonano. El "grupo cíclico espiro condensado" es más preferiblemente 2,7-diazaespiro[3,5]nonano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4,5]decano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano, 3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidina], 1,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,5-diazaespiro[3,4]octano, 1,7-diazaespiro[3,5]nonano, 1,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,5-diazaespiro[3,5]nonano, 1,7-diazaespiro[4,4]nonano, 1,6-diazaespiro[4,4]nonano, 1,8-diazaespiro[4,5]decano, 1,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,4]octano, 1,6-diazaespiro[4,5]decano, 2,6-diazaespiro[3,5]nonano, 1,9-diazaespiro[5,5]undecano, 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1,8-diazaespiro[5,5]undecano, 1,7-diazaespiro[5,5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5,5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5,5]undecano o 1-tia-4,8-diazaespiro[5,5]undecano. El "grupo cíclico espiro condensado" es particular y preferiblemente 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano o 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano. El "grupo cíclico espiro condensado" más preferido es un anillo 2,8-diazaespiro[4,5]decano.

El "anillo carbocíclico enlazado mediante puente" es preferiblemente biciclo[2,1,1]hexano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,1]octano, adamantano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[3,2,1]octano o biciclo[3,3,2]decano.

El "anillo heterocíclico enlazado mediante puente compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" es preferiblemente oxabicyclo[2,2,1]heptano u oxabicyclo[3,2,1]octano.

El "anillo heterocíclico enlazado mediante puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también tiene uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" es preferiblemente, 1-azatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano o 3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonano.

5 El "anillo carbocíclico monocíclico o condensado C3-15" es preferiblemente ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, o 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno. Más preferiblemente, es ciclopentano, ciclohexano o ciclooctano. Más preferiblemente, es
10 ciclohexano.

El "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros compuesto de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre opcionalmente oxidado" es preferiblemente, anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, parcial o completamente saturado, de 3 a 15 miembros compuesto de uno o más átomos
15 de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados.

El "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también está compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados" es preferiblemente, un anillo heterocíclico, monocíclico o condensado, parcial o
20 completamente saturado, de 3 a 15 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también está compuesto de uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno y/o uno o más átomos de azufre opcionalmente oxidados.

El "El anillo heterocíclico, bicíclico, espiroenlazado, de 7 a 15 miembros que consiste en un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de (i) al menos un átomo de nitrógeno y/o un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de (ii) al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" entre el "anillo heterocíclico espiroenlazado" es preferiblemente, un anillo cíclico, monocíclico, donde el anillo que constituye el anillo heterocíclico espiroenlazado es un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono y/o un anillo heterocíclico, bicíclico, espiroenlazado, de 9 a 11 miembros compuesto de al menos
25 un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono.

El anillo heterocíclico, bicíclico, espiroenlazado, de 9 a 11 miembros que consiste en monociclo compuesto de al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono y/o un anillo cíclico, monocíclico, compuesto de al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" es preferiblemente, un anillo 2,7-diazaespiro[4,5]decano, 2,8-diazaespiro[4,5]decano, 2,8-diazaespiro[5,5]undecano, 2,9-diazaespiro[5,5]undecano, 2,7-diazaespiro[3,5]nonano o 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano.
35

El "sustituyente" de "puede tener de 1 a 8 sustituyentes" o "puede tener uno o más sustituyentes" del anillo J¹, anillo J², anillo J³, anillo J⁴ y J⁵ es preferiblemente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático, un grupo cíclico o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, más preferiblemente un grupo hidrocarburo alifático C1-8 o un anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico, C2-10. La ausencia también se prefiere como el "sustituyente" de "opcionalmente sustituido con el sustituyente" del anillo J¹.
40

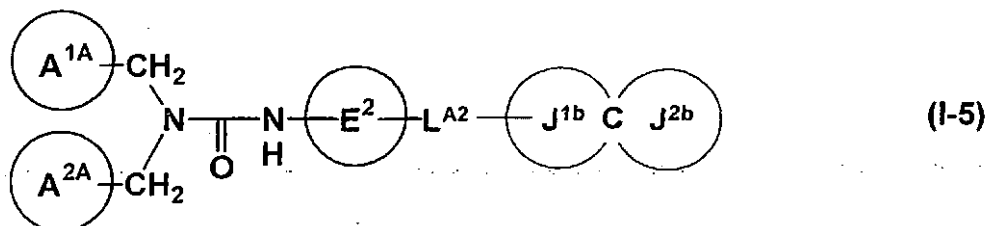
El "sustituyente" de "opcionalmente sustituido con el sustituyente" del anillo J² es preferiblemente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático o un grupo cíclico, más preferiblemente, por ejemplo, grupo alquilo C1-8, anillo ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o benceno.
45

En la presente memoria, el "sustituyente" de "o puede tener de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible" del anillo J^{1a}, el anillo J^{1b} y el anillo J^{2a} está, preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un átomo de halógeno o un grupo hidrocarburo alifático, y más preferiblemente está ausente.
50

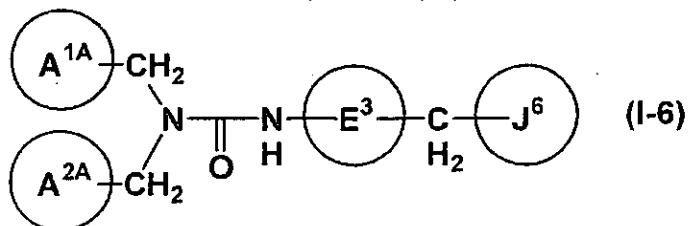
En la presente memoria, el "sustituyente" de "puede tener de 1 a 8 sustituyentes en la posición sustituible" del anillo J^{2b} es preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquilo C1-8, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o un anillo benceno.
55

El "grupo que tiene un grupo básico" de "sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" o "puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico" del anillo J², el anillo J³, el anillo J⁴ y J⁵ es preferiblemente, por ejemplo, un grupo básico mono o disustituido, o un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "grupo amino mono o disustituido" es preferiblemente un grupo amido disustituido, más preferiblemente, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino o *N*-ciclohexil-*N*-propilamino, y, particular y preferiblemente, dipropilamino o *N*-ciclohexil-*N*-propilamino. Aquí, el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente un anillo piperidina. El sustituyente del "grupo amino monosustituido" del "grupo amino mono o disustituido" es preferiblemente un anillo ciclohexano o cicloheptano.
60
65

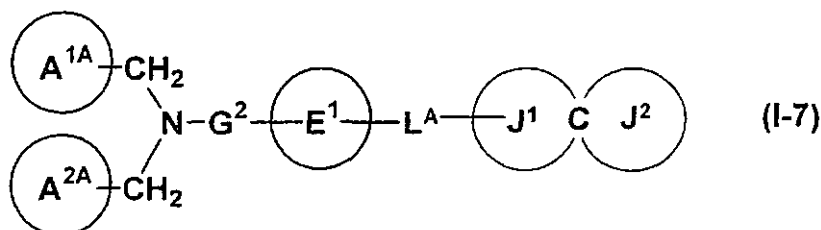
En la presente memoria, los compuestos más preferidos incluyen compuestos representados por la fórmula (I-5):



(donde el anillo E² representa un anillo carbocíclico monocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente), fórmula (I-6):

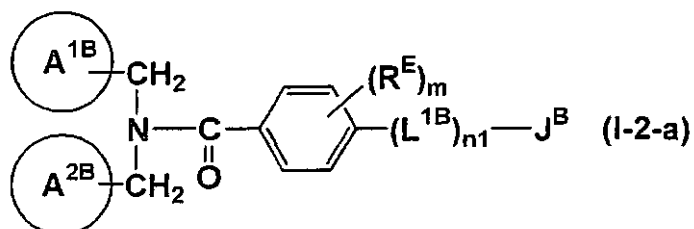


5 (donde el anillo E³ representa un anillo heterocíclico, monocíclico, divalente que puede tener uno o más sustituyentes, el anillo J⁶ representa un anillo monocíclico o condensado heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente), y fórmula (I-7):

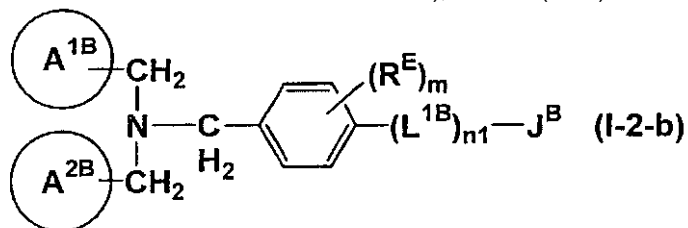


10 (donde G² representa un enlace o -CH₂-, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente), una sal del mismo o un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo.

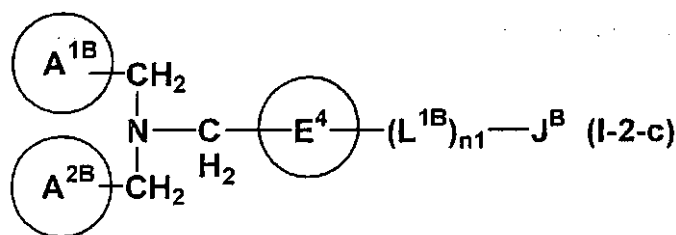
En la presente invención, son compuestos más preferidos, compuestos representados por la fórmula (I-2-a):



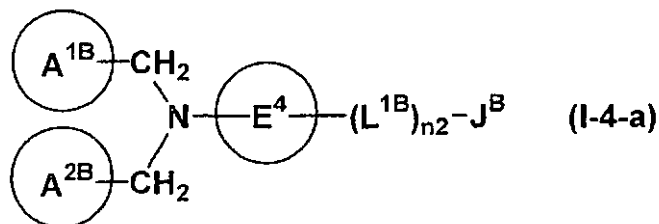
15 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente), fórmula (I-2-b)



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente), fórmula (I-2-c):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y fórmula (I-4-a):



5 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente), una sal del mismo o un *N*-óxido del mismo, un solvato del mismo.

10 En la presente memoria, el "anillo monocíclico, carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo E^2 tiene el mismo significado que aquellos en los que el "anillo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" es un "anillo carbocíclico, monocíclico, C3-8" entre los grupo divalentes que pueden obtenerse eliminando dos átomos de hidrógeno opcionales del "anillo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" en el "grupo cíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes". Aquí, el "anillo carbocíclico, monocíclico, C3-8" es preferiblemente benceno o ciclohexano.

15 En la presente memoria, el "anillo monocíclico, carbocíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por el anillo E^3 tiene el mismo significado que aquellos en los que el "anillo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" es un "anillo heterocíclico, monocíclico de 3 a 8 miembros" entre los grupos divalentes que pueden obtenerse eliminando dos átomos de hidrógeno opcionales del "anillo cíclico, monocíclico, de 3 a 8 miembros" en el "grupo cíclico divalente de 3 a 8 miembros que puede tener uno o más sustituyentes". Aquí, el "anillo heterocíclico, monocíclico de 3 a 8 miembros" es preferiblemente piperidina.

20 En la presente memoria, el "sustituyente" del anillo E^2 y del anillo E^3 no está específicamente limitado. Los ejemplos del "sustituyente" incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 6, y preferiblemente de 1 a 3. El "sustituyente" del anillo E^2 y del anillo E^3 está, preferiblemente, por ejemplo, ausente, o es un átomo de halógeno, o un grupo hidrocarburo alifático.

30 En la presente memoria, el anillo E^2 es preferiblemente, por ejemplo, un ciclopentano que puede tener uno o más sustituyentes, un ciclohexano que puede tener uno o más sustituyentes o un anillo de benceno que puede tener uno o más sustituyentes. Aquí, el "sustituyente" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático o un átomo de halógeno.

En la presente memoria, el anillo E^3 es preferiblemente, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, pirrolidina sustituido con grupo alquilo C1-4, o un anillo piperidina sustituido con un grupo alquilo C1-4.

35 En la presente memoria, el "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado" en el "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado que puede tener un sustituyente" representado por el anillo J^6 , tiene el mismo significado que el "anillo heterocíclico, monocíclico o condensado". El "sustituyente" del anillo J^6 no está específicamente limitado. Los ejemplos del "sustituyente" incluyen los ilustrados como para el apartado T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en la posición sustituible, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 8, y preferiblemente, de 1 a 5.

El sustituyente del anillo J^{2b} es preferiblemente R^1 .

45 R^1 es preferiblemente, un grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes. El "grupo hidrocarburo alifático" del "un grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes" y el "grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R^1 es preferiblemente, un grupo alquilo C1-8, más preferiblemente, por ejemplo, *sec*-butilo, *terc*-butilo o pentilo. El "grupo cíclico" del "grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R^1 es preferiblemente, un anillo carbocíclico insaturado, monocíclico o condensado,

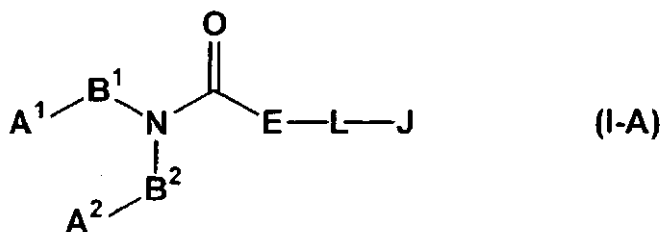
50

C3-15, o un anillo carbocíclico parcial o completamente saturado, más preferiblemente un anillo carbocíclico, monocíclico, saturado, C3-8, y particular y preferiblemente un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano. El "sustituyente" del "grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente un anillo ciclopentano, ciclohexano, tiofeno o benceno. El "grupo cíclico" del "grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes" es preferiblemente un anillo tiofeno.

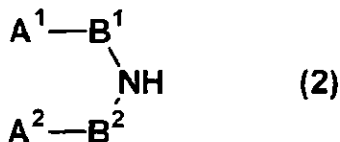
El compuesto preferido de la presente invención incluye los compuestos descritos en los Ejemplos, una sal de los mismos o un *N*-óxido de los mismos, o un solvato de los mismos.
[Método para Producir el Compuesto de la Presente Invención]

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse mejorando adecuadamente un método conocido, por ejemplo, los métodos que se muestran más adelante, métodos descritos en los Ejemplos y un método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Segunda edición (escrito por Richard C. Larch, John Wiley & Sons Inc, 1999) y usando métodos mejorados en combinación. En los siguientes métodos de producción, pueden usarse compuestos de partida en forma de una sal. Como sal, se usan las descritas como una sal de la fórmula (I) descrita anteriormente.

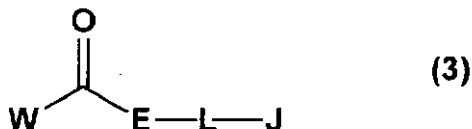
Un compuesto donde G representa -CO- entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (2):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (3):



(donde W representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de amidación, y opcionalmente, sometiénolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

Esta reacción de amidación es conocida y los ejemplos de la misma incluyen:

- (1) un método que usa un haluro de acilo,
- (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto, y
- (3) un método que usa un agente de condensación.

A continuación, estos métodos se describen con mayor detalle.

- (1) El método que usa un haluro de acilo se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un agente de halogenación ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.), en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia del disolvente de -20 °C a la temperatura de reflujo. Después, el derivado de haluro de acilo obtenido puede ponerse junto con amina, en presencia de una base (piridina, trietilamina, *N,N*-dimetilnilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.), en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) de 0 a 40 °C. Como alternativa, el haluro de acilo obtenido puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano, etc.) de 0 a 40 °C, usando una solución acuosa alcalina (solución de bicarbonato sódico, agua o hidróxido sódico, etc.).
- (2) El método que usa un anhídrido de ácido mixto se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido

carboxílico con un haluro de acilo (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de butilo, etc.), en presencia de una base (piridina, trietilamina, *N,N*-dimetilanimilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.), en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia del disolvente de 0 a 40 °C, y haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto resultante con amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) de 0 a 40 °C.

(3) El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia del disolvente de 0 a 40 °C, en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N,N*-dimetilanimilina, *N*-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), usando un agente de condensación (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, PPA), etc.) y usando, o sin usar, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt).

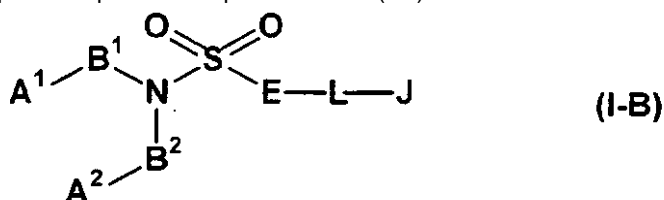
Las reacciones descritas en los apartados (1), (2) y (3) se realizan preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) con condiciones anhídras.

La reacción de desprotección de un grupo protector puede realizarse por un método conocido, por ejemplo, un método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis* (escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999).

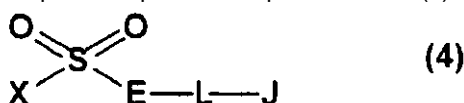
Si el compuesto tiene un resto para unirse a una resina en la molécula, y la resina es una resina de poliestireno, el compuesto de la presente invención puede escindirse de la resina por el siguiente procedimiento. La reacción para la escisión de la resina es conocida y puede realizarse, por ejemplo, mediante reacción en un disolvente orgánico (diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, etc.) de 0 a 100 °C, usando un ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc.).

Si fuera necesario, el procedimiento de conversión en la sal objetivo puede realizarse por un método conocido después de esta reacción.

Un compuesto donde G representa -SO₂- entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-B):



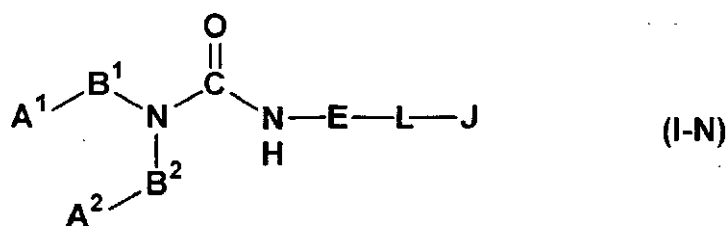
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (2) y un compuesto representado por la fórmula (4):



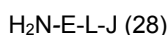
(donde X representa un átomo de halógeno, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de sulfonamidación, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

La reacción de sulfonamidación es conocida y puede realizarse por el siguiente método. Por ejemplo, un haluro de sulfonilo puede sintetizarse haciendo reaccionar un ácido sulfónico con un haluro de acilo (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo u oxicluro de fósforo, o una mezcla de los mismos, etc.), en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, metil t-butil éter, etc.) o en ausencia del disolvente de -20 °C a la temperatura de reflujo, en presencia o ausencia de dimetilformamida, o haciendo reaccionar un tiol con un gas de cloro, en una solución ácida acuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, etc.) de 0 °C a la temperatura de reflujo. El haluro de sulfonilo sintetizado de esta manera puede hacerse reaccionar con una amina en presencia de una base (diisopropiletilamina, piridina, trietilamina, *N,N*-dimetilanimilina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) de 0 a 40 °C. La reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde G representa -(un átomo de carbono sustituido por un grupo oxo)-NH- entre el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-N):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (2), un equivalente de fosgeno (fosgeno, difosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, etc.) y un compuesto representado por la fórmula (28):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de urea, y opcionalmente sometándolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

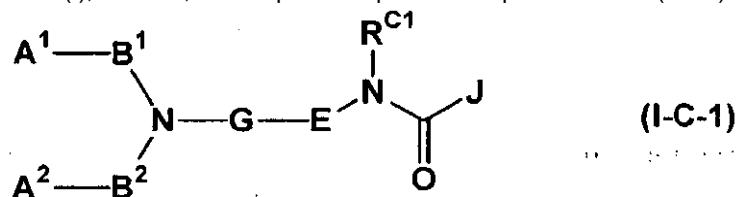
Esta reacción de urea es conocida y se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2) con un derivado de fosgeno (fosgeno, difosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, etc.) de -78°C a 40°C , en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia del disolvente, en presencia de una base (piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, etc.). Adicionalmente, la reacción se realiza haciendo reaccionar el compuesto resultante con un compuesto representado por la fórmula (28) de -78°C a 40°C , en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o en ausencia del disolvente, en presencia de una base (piridina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, etc.).

Preferiblemente, esta reacción se realiza en una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.

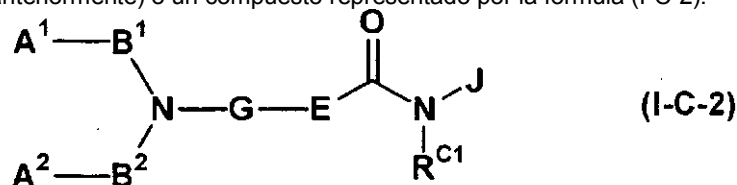
La reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Si fuera necesario, esta reacción puede seguirse de una operación de conversión en la sal objetivo usando un método conocido.

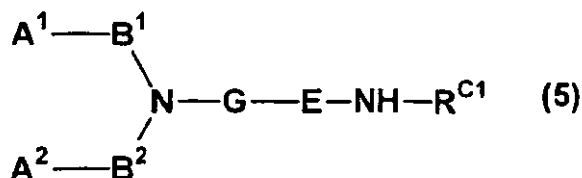
Un compuesto, donde L representa un enlace de amida entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-C-1):



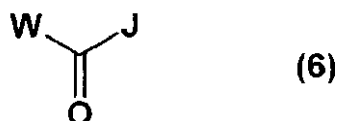
(donde $\text{R}^{\text{C}1}$ representa un átomo de hidrógeno, o un sustituyente o un átomo de hidrógeno en un "átomo de nitrógeno divalente que puede tener uno o más sustituyentes" definido en el apartado L, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) o un compuesto representado por la fórmula (I-C-2):



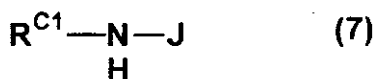
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (5):



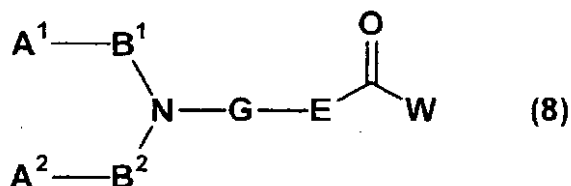
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (6):



5 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de amidación, y opcionalmente, sometiendo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina, o sometiendo un compuesto representado por la fórmula (7):



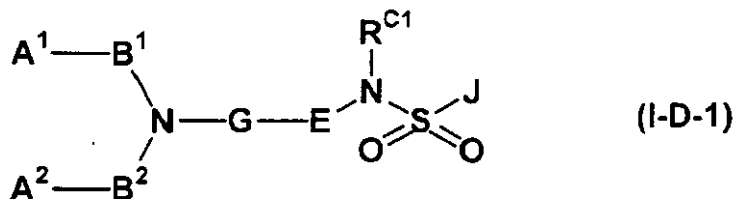
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (8):



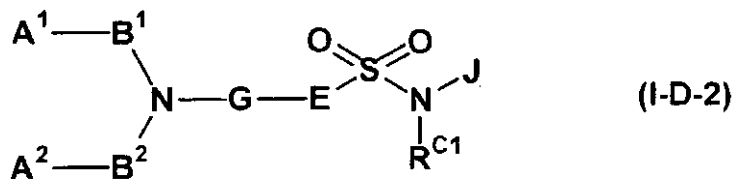
10 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de amidación, y opcionalmente, sometiendo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

La reacción de amidación, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

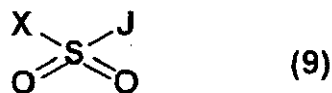
15 Un compuesto donde L representa a sulfonamida bond entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-D-1):



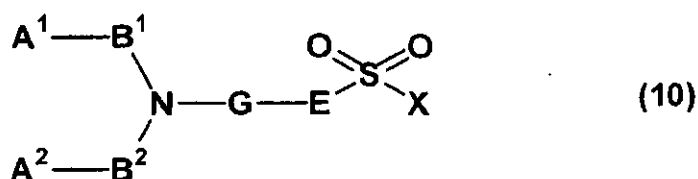
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) o un compuesto representado por la fórmula (I-D-2):



20 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (5) y un compuesto representado por la fórmula (9):



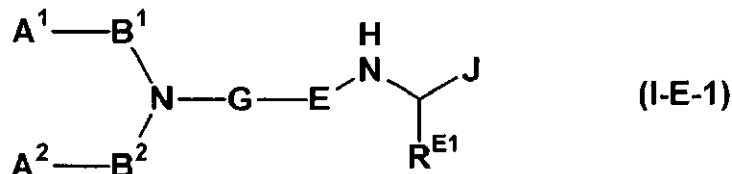
25 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de sulfonamidación, y opcionalmente, sometiendo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina, o sometiendo un compuesto representado por la fórmula (7) y un compuesto representado por la fórmula (10):



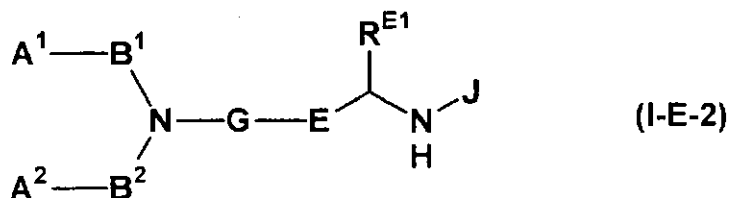
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de sulfonamidación, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

- 5 El sulfonamidación reacción, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

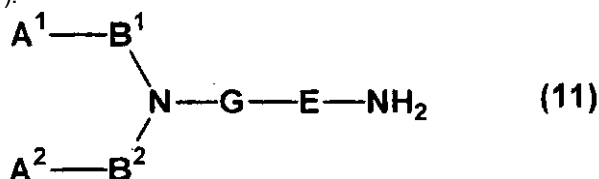
- 10 Un compuesto donde L representa un $-\text{CH}(-\text{R}^{\text{E1}})-\text{NH}-$ opcionalmente sustituido o $-\text{NH}-\text{CH}(-\text{R}^{\text{E1}})-$ (en el grupo, R^{E1} tiene el mismo significado que el sustituyente de "un grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" en un átomo de hidrógeno o L entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-E-1):



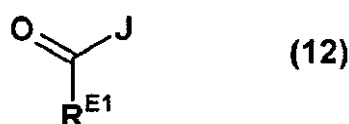
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) o un compuesto representado por la fórmula (I-E-2):



- 15 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula (11):



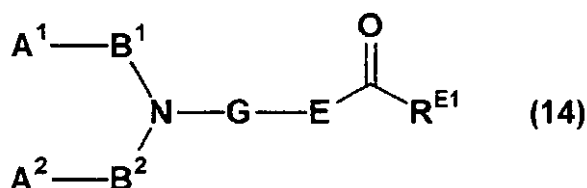
- 20 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (12):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, u opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina, o sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula (13):

- 25 $\text{H}_2\text{N}-\text{J}$ (13)

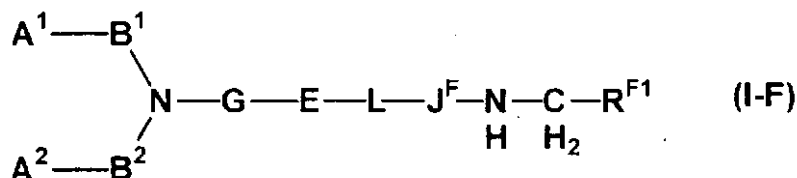
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (14):



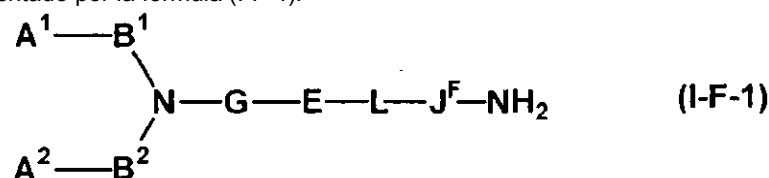
- 30 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

Esta reacción de aminación reductora es conocida y se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético, una mezcla de los mismos, etc.) de 0 a 40 °C, en presencia de un agente de reducción (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, etc.). La reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde un grupo básico en un grupo J es un grupo amino monosustituido entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-F):



- 10 (donde J^F representa un grupo hidrocarburo alifático divalente que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cíclico divalente que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo hidrocarburo alifático divalente sustituido con un grupo cíclico que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cíclico divalente sustituido con un grupo hidrocarburo alifático que puede tener uno o más sustituyentes, a grupo espirocíclico divalente que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo cíclico divalente enlazado mediante puente que puede tener uno o más sustituyentes, R^{F1} representa un sustituyente en un sustituyente enlazado a un grupo amino mediante CH_2 , entre un "grupo amino monosustituido" definido en el apartado J, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse, por ejemplo, sometiendo el compuesto preparado por el método anterior, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-F-1):



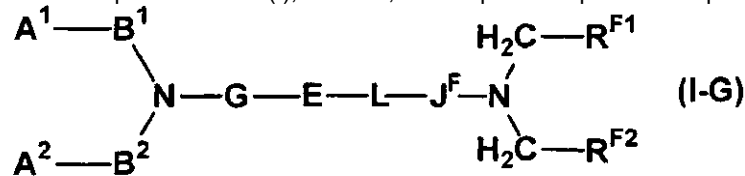
- 20 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (15):



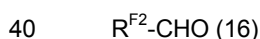
- 25 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiénolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

- 30 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde un grupo básico en un grupo J es un grupo amino disustituido entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-G):



- 35 (donde R^{F2} representa un sustituyente en un sustituyente enlazado a un grupo amino mediante CH_2 , entre los sustituyentes en un "grupo amino disustituido" definido en el apartado J, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse mediante el compuesto preparado por el método anterior, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-F) y un compuesto representado por la fórmula (16):



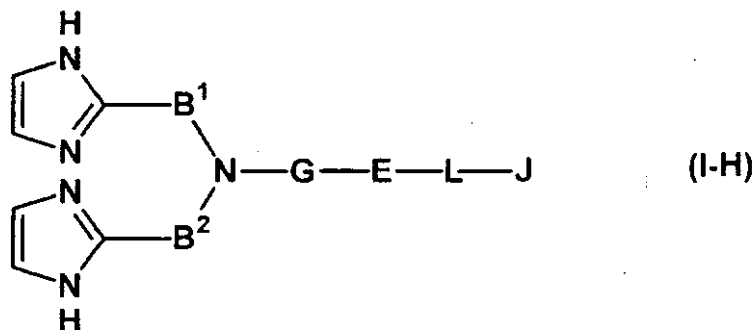
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiénolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

- 45 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

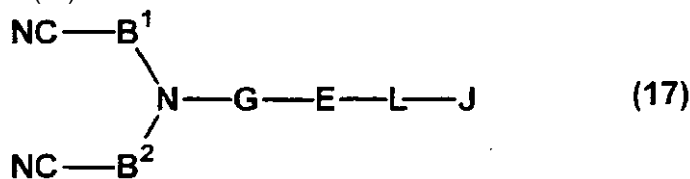
Un compuesto donde R^{F1} y R^{F2} representan el mismo sustituyente en entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-G) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (I-F-1) y dos o más equivalentes de un compuesto representado por la fórmula (15) o la fórmula (16) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiénolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección del grupo protector, o la reacción de escisión de la resina pueden realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

10 Un compuesto donde A^1 y A^2 representan un grupo imidazol-2-ilo entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-H):



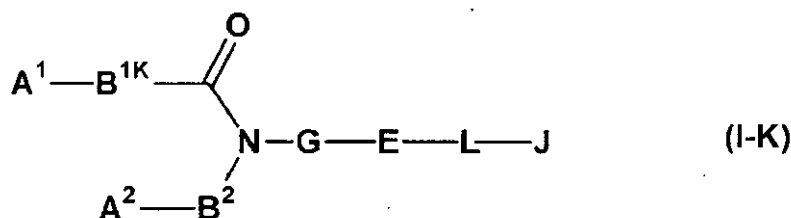
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (17):



15 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y [2,2-bis(metiloxi)etil]amina o [2,2-bis(etiloxi)etil]amina a la reacción de ciclación, y opcionalmente, sometiénolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

20 Esta reacción de ciclación es conocida y puede realizarse, por ejemplo, mejorando el método descrito en Synthesis, 2001, (10), 1546-1550. Por ejemplo, se realiza haciendo reaccionar un compuesto nitrilo en un disolvente orgánico (metanol, etanol, etc.), en presencia de una base (metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) de 0 a 40 °C y haciendo reaccionar la solución en presencia de acetal y un agente de deshidratación (ácido acético glacial) de 40 a 150 °C. También, una reacción de desprotección de un grupo protector o una reacción de escisión de una resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde un grupo divalente adyacente a un átomo de nitrógeno es un grupo divalente en B^1 entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-K):



30 (donde B^{1K} representa un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 3 átomos, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (20):

35 $A^2-B^2-NH-G-E-L-J$ (20)

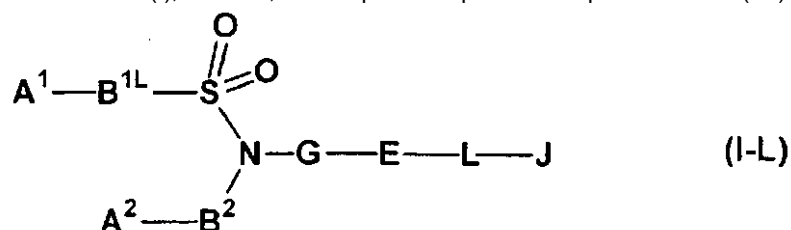
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (21):



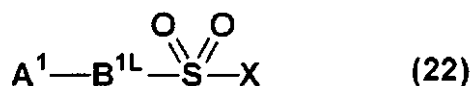
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de amidación, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

- 5 La reacción de amidación, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde un grupo divalente adyacente a un átomo de nitrógeno es $-SO_2-$ en B^1 entre los compuestos de la presente invención de fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-L):



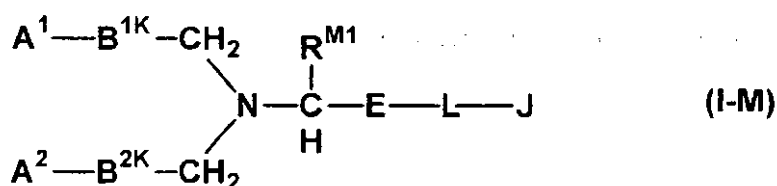
- 10 (donde B^{1L} representa un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 3 átomos, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina:



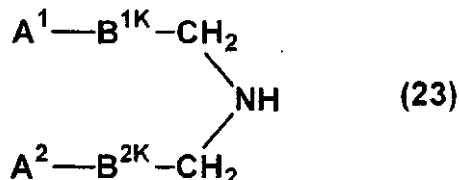
- 15 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de sulfonamidación, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

- 20 La reacción de sulfonamidación, la reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

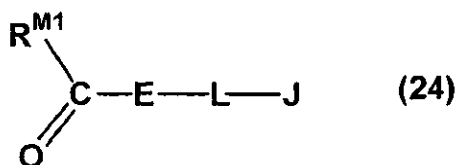
- 25 Un compuesto donde G representa un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes y un grupo divalente adyacente a un átomo de nitrógeno es $-CH_2-$ en B^1 y B^2 , entre los compuestos representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-M):



- 30 (donde cada uno de B^{1K} y B^{2K} representa independientemente un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 3 átomos, R^{M1} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente en un "átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes" definido en G y los otros símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina:



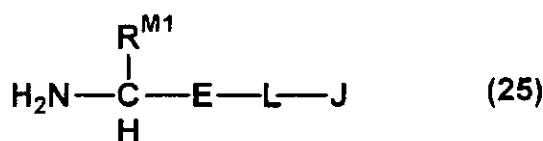
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (24):



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

5 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

10 Un compuesto representado por la fórmula (I-M) puede prepararse sometiéndolo a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.



(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula (26):

15 $\text{A}^1\text{-B}^{1\text{k}}\text{-CHO}$ (26)

(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

20 $\text{A}^2\text{-B}^{2\text{k}}\text{-CHO}$ (27)

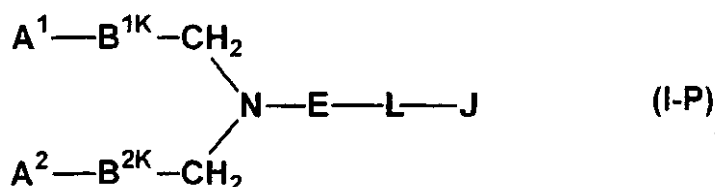
(donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

25 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

30 Un compuesto donde un grupo $\text{A}^1\text{-B}^{1\text{k}}\text{-CH}_2$ y un grupo $\text{A}^2\text{-B}^{2\text{k}}\text{-CH}_2$ representan el mismo sustituyente en entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-M) puede prepararse sometiéndolo a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

35 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde G está enlazado entre los compuestos representados por la fórmula (I), es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-P):



40 (donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente) puede prepararse sometiéndolo a la reacción de aminación reductora, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

45 La reacción de aminación reductora, la reacción de desprotección de un grupo protector, o la reacción de escisión de la resina puede realizarse por el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Un compuesto donde un grupo $A^1-S^{1K}-CH_2$ y un grupo $A^2-B^{2K}-CH_2$ representan el mismo sustituyente en entre los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-P) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (28) y dos o más equivalentes de un compuesto representado por la fórmula (26) o un compuesto representado por la fórmula (27) a la reacción de aminación reductora, y opcionalmente, sometiéndolo a la reacción de desprotección del grupo protector y/o la reacción de escisión de la resina.

Los compuestos representados por las fórmulas (2) a (28) usados como otras materiales de partida o reactivos pueden prepararse fácilmente usando métodos conocidos *per se* o métodos conocidos, por ejemplo, métodos descritos en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Segunda edición (escrito por Richard C. Larch, John Wiley & Sons Inc, 1999) en combinación.

En las reacciones respectivas en la presente memoria descriptiva, como será evidente para los expertos en la materia, la reacción con calentamiento puede realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o microondas.

En las reacciones respectivas en la presente memoria descriptiva, puede usarse un reactivo soportado por fase sólida, obtenido mediante soporte sobre un polímero (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol, etc.).

En las reacciones respectivas en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por medios de purificación convencionales, por ejemplo, destilación a presión normal o presión reducida, cromatografía líquida de alta presión usando un gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, resina de intercambio iónico, resina neutralizante o cromatografía, o lavado, o recristalización. La purificación puede realizarse para cada reacción, o puede realizarse después de la finalización de algunas reacciones.

En la reacción que usa una resina de poliestireno en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por métodos de purificación convencionales, por ejemplo, lavando varias veces con un disolvente (*N,N*-dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.).

[Toxicidad]

El compuesto de la presente invención tiene una toxicidad muy baja y es suficientemente inocuo para su uso como agente farmacéutico.

[Aplicación como agente farmacéutico].

El compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista contra CXCR4 en un animal incluyendo particularmente un ser humano y es por lo tanto eficaz, por ejemplo, como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias e inmunitarias, enfermedades alérgicas, infecciones, particularmente infección por el VIH y enfermedades asociadas con la infección, enfermedades psiconeuróticas, enfermedades cerebrales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas y enfermedades cancerosas. Además, el compuesto es útil como un agente para la terapia de regeneración con la finalidad de amplificar *in vitro* o *in vivo* células madre para terapia génica así como para la movilización de células madre en sangre periférica y reparación tisular. El compuesto es particularmente útil como un agente para el tratamiento médico en trasplantes utilizado en trasplantes de órganos incluyendo trasplante de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica y reparación tisular entre la terapia de regeneración. Adicionalmente, el compuesto es útil como un agente antiangiogénico que es eficaz para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la neoangiogénesis tales como retinopatía (retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad, glaucoma, etc.) y proliferación del cáncer.

Como ejemplos de enfermedades inflamatorias e inmunitarias se incluyen artritis reumatoide, artritis, retinopatía, lupus eritematoso sistémico, gota, rechazo de órganos trasplantados, enfermedad de injerto frente a huésped (GVHD), nefritis, soriasis, rinitis, conjuntivitis, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque asociado con infección bacteriana, fibrosis pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), lesión pulmonar aguda, diabetes y similares.

Como ejemplos de enfermedades alérgicas se incluyen asma, dermatitis atópica, rinitis, conjuntivitis y similares.

Como ejemplos de infecciones se incluyen, por ejemplo, infección por VIH, diversas infecciones ocasionadas por bacterias de estreptococos (estreptococos β -hemolíticos del Grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, etc.), *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, enterococos, Listeria, meningococos, gonococos, *E. coli* (O157:H7, etc.), klebsiella (*Klebsiella pneumoniae*), Proteus, tos convulsiva, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, Shitorobacter, Ashinetobacter, Enterobacter, micoplasma, clamidia, y Crostorigeum, cólera, difteria, disenteria, fiebre escarlata, antrax, tracoma, sífilis, tétanos, enfermedad de Hansen, legionela, Reptospira, enfermedad de Lyme, tularemia, fiebre Q, meningitis, encefalitis, rinitis, sinusitis, faringitis, laringitis, celulitis orbital, tiroiditis, síndrome de Lemierre, neumonía, bronquitis, tuberculosis, endocarditis infecciosa, pericarditis, miocarditis, aortitis infecciosa, septicemia, colecistitis, colangitis, hepatitis, abscesos hepáticos,

pancreatitis aguda, abscesos del bazo, enteritis, abscesos del psoas ilíaco, pielonefritis, cistitis, prostatitis, colpitis, enfermedad inflamatoria pélvica, celulitis, paniculitis, gangrena gaseosa, furúnculo, carbunco, impétigo contagioso, síndrome estafilocócico de la piel escaldada, herpes zoster, varicela, sarampión, rubeola, impétigo, sarna, artritis infecciosa, osteomielitis, fascitis, miositis y linfadenitis.

5 Como ejemplos de enfermedades asociadas con infección, particularmente infección por VIH, se incluyen el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), candidiasis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, retinitis por Citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, linfoma maligno, encefalopatía por SIDA, septicemia bacteriana y similares.

10 Como ejemplos de enfermedades psiconeuróticas y enfermedades cerebrales se incluyen demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, infarto cerebral, hemorragia cerebral, epilepsia, esquizofrenia, trastornos de nervios periféricos y similares.

15 Como ejemplos de enfermedades cardiovasculares se incluyen arteriosclerosis, isquemia por reperfusión, hipertensión, infarto de miocardio, estenocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad oclusiva arterial crónica y similar.

Como ejemplos de enfermedades metabólicas se incluyen diabetes, osteoporosis, agrandamiento de la próstata, micción frecuente y similar.

20 La degeneración macular es una enfermedad donde surgen trastornos progresivos en la mácula lutea que está presente en el centro de la retina y controla la actividad visual y una degeneración macular relacionada con la edad es una que está relacionada con la edad. La degeneración macular incluye degeneración macular atrófica (seca) donde el tejido de la mácula lutea produce atrofia y la degeneración macular exudativa (húmeda) donde los nuevos vasos sanguíneos se forman en la coroides del sitio de la mácula lutea.

25 Como ejemplos de enfermedades cancerosas se incluyen tumores malignos tales como cáncer de mama o linfoma maligno, metástasis de cáncer, mielosupresión o trombocitopenia después de radioterapia/quimioterapia y similares.

30 El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco simultáneo utilizado en combinación con otros fármacos con la finalidad de:

- 1) complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y absorción del compuesto y la reducción de la dosificación, y/o
- 3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

35 Además, el compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco simultáneo utilizado en combinación con otros fármacos con la finalidad de (1) complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos, (2) mejorar la farmacocinética y absorción del compuesto y la reducción de la dosificación y/o (3) reducir los efectos secundarios.

40 El fármaco simultáneo del compuesto de la presente invención y otros fármacos pueden administrarse en forma de un agente (o agentes) para la preparación de compuestos que comprenda estos dos componentes, o pueden administrarse de forma individual. En caso de administrar individualmente una preparación, se incluye la administración simultánea y la administración con retardo. En el caso de administración con retardo, pueden administrarse otros fármacos después de administrar el compuesto de la presente invención, o el compuesto de la presente invención puede administrarse después de haberse administrado otros fármacos. El procedimiento de administración puede ser el mismo o diferente.

50 La enfermedad, sobre la cual el fármaco simultáneo ejerce los efectos preventivos y/o terapéuticos, no está específicamente limitada y puede ser cualquier enfermedad que complemente y/o potencie los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto de la presente invención.

Una proporción de masa del compuesto del fármaco de la presente invención con respecto a otros fármacos no está específicamente limitada.

55 Puede administrarse una combinación de cualquiera de dos o más tipos de otros fármacos.

60 Los otros fármacos, que complementan y/o potencian los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto de la presente invención, no solo incluyen los que ya se ha observado que están basados en los mecanismos descritos anteriormente, sino también los que puedan encontrarse en el futuro.

65 Como ejemplos de los agentes preventivos y/o terapéuticos para infecciones por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, utilizados en combinación con el compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, antagonistas de quimiocinas (por ejemplo, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR4, etc.), antagonistas de CD4, anticuerpos contra antígenos de superficie del VIH (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, etc.), vacunas del VIH (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, etc.), ARN cortos de interferencia que se

dirigen a un factor relacionado con el VIH y similares.

Como ejemplos de inhibidores de transcriptasa inversa se incluyen (1) inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa tales como zidovudina (nombre comercial: Retrovir), didanosina (nombre comercial: Videx), zalcitabina (nombre comercial: Hivid), estavudina (nombre comercial: Zerit), lamivudina (nombre comercial: Epivir), abacavir (nombre comercial: Ziagen), didanosina (nombre comercial: videx), adefovir, dipivoxil, emtricitabina (nombre comercial: coviracil), tenofovir (nombre comercial: viread), Combivir, Trizivir, truvada, epzicom y similares, (2) inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa tales como nevirapina (nombre comercial: viramune), delavirdina (nombre comercial: Rescriptor), efavirenz (nombre comercial: Sustiva, Stocrin), capravirina (AG1549) y similares.

Como ejemplos de inhibidores de proteasa se incluyen indinavir (nombre comercial: Kurikisiban), ritonavir (nombre comercial: norvir), nelfinavir (nombre comercial: Viracept), saquinavir (nombre comercial: Invirase, Fortovase), amprenavir (nombre comercial: agenerase), lopinavir (nombre comercial: Kaletra), atazanavir (nombre comercial: Reyataz), fosamprenavir (nombre comercial: lexiva), tipranavir y similares.

Como ejemplos de antagonistas de quimiocinas se incluyen ligandos endógenos de un receptor de quimiocina, o derivados y compuestos de los mismos no peptídicos de bajo peso molecular, un anticuerpo contra un receptor de quimiocina y similares.

Como ejemplos de ligandos endógenos del receptor de quimiocina se incluyen MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, SDF-1 α , SDF-1 β , MCP-1, MCP-2, MCP-4, eotaxina, MDC y similares.

Como ejemplos de derivados de los ligandos endógenos se incluyen AOP-RANTES, Met-SDF-1 α , Met-SDF-1 β y similares.

Como ejemplos del anticuerpo de receptores de quimiocinas se incluyen Pro-140 y similares.

Como ejemplos de antagonistas de CCR2 se incluyen los compuestos descritos en los documentos WO99/07351, WO99/40913, WO00/46195, WO00/46196, WO00/46197, WO00/46198, WO00/46199, WO00/69432, WO00/69815, y Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), y similares.

Como ejemplos de antagonistas de CCR3 se incluyen los compuestos descritos en los documentos DE19837386, WO99/55324, WO99/55330, WO00/04003, WO00/27800, WO00/27835, WO00/27843, WO00/29377, WO00/31032, WO00/31033, WO00/34278, WO00/35449, WO00/35451, WO00/35452, WO00/35453, WO00/35454, WO00/35876, WO00/35877, WO00/41685, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/53172, WO00/53600, WO00/58305, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/62814, WO00/73327, y WO01/09088 y similares.

Como ejemplos de antagonistas de CCR4 se incluyen los compuestos descritos en los documentos WO02/030357 y WO02/030358 y similares.

Como ejemplos de antagonistas de CCR5 se incluyen los compuestos descritos en los documentos WO99/17773, WO99/32100, WO00/06085, WO00/06146, WO00/10965, WO00/06153, WO00/21916, WO00/37455, EP1013276, WO00/38680, WO00/39125, WO00/40239, WO00/42045, WO00/53175, WO00/42852, WO00/66551, WO00/66558, WO00/66559, WO00/66141, WO00/68203, JP2000-309598, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/56729, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/76933, WO98/25605, WO99/04794, WO99/38514 y Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), TAK-779, SCH-351125 (SCH-C), SCH-417690 (SCH-D), UK-427857, GW 873140A (ONO-4128), TAK-220, TAK-652, y similares.

Como ejemplos de antagonistas de CXCR4 se incluyen AMD-3100, AMD-070, T-22, KRH-1120, KRH-1636, KRH-2731, CS-3955, y los compuestos descritos en los documentos WO00/66112, WO2004/024697, WO2004/052862, EP01493438, JP2002-371042, JP2004-196769, US2004/0132642, US2005/0192272, US2005/0215543, US2005/0215544, US2005/0215545, WO99/36091, WO02/094261, WO02/096397, WO03/029218, WO03079020, WO2004/020462, WO2004/024178, WO2004/024697, WO2004/054603, WO2004/059285, WO2004/087068, WO2004/093817, WO2004/096838, WO2004/096839, WO2004/096840, WO2005/002522, WO2005/002551, WO2005/025565, WO2005/085209, WO2005/085219, WO2006/020415, WO2006/022454, WO2006/023400, WO2006/039252, y similares.

Como ejemplos de inhibidores de fusión se incluyen T-20 (pentafusida) T-1249, y similares.

Como ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH se incluyen Equisetin, Temacrazina, PL-2500, V-165, NSC-618929, L-870810, análogo de L-708906, S-1360, 1838 y similares.

Los ARN de interferencia cortos que se dirigen a un factor relacionado con el VIH incluyen los que dirigen un gen de un factor relacionado con el VIH. Como ejemplos de factores relacionados con el VIH se incluyen transcriptasa inversa, proteasa, quimiocinas (CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR4, etc.), CD4, VIH (VIH1, VIH2, etc.) y similares.

La dosificación clínica convencional de los inhibidores típicos de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa es, por ejemplo, como se describe más adelante, pero no se limita a ello en la presente invención.

- 5 Zidovudina: cápsula de 100 mg, tres veces al día en una dosificación de 200 mg; comprimido de 300 mg, dos veces al día en una dosificación de 300 mg;
 Didanosina: comprimido de 25 a 200 mg, dos veces al día, en una dosificación de 125 a 200 mg;
 Zalcitabina: comprimido de 0,375 mg a 0,75 mg, tres veces al día en una dosificación de 0,75 mg;
 Stavudina: cápsula de 15 a 40 mg, dos veces al día en una dosificación de 30 a 40 mg;
 Lamivudina: comprimido de 150 mg, dos veces al día en una dosificación de 150 mg;
 10 Abacavir: comprimido de 300 mg, dos veces al día en una dosificación de 300 mg;
 Nevirapina: comprimido de 200 mg, una vez al día durante 14 días en una dosificación de 200 mg, seguido de dos veces al día;
 Delavirdina: comprimido de 100 mg, tres veces al día en una dosificación de 400 mg;
 Efavirenz: cápsula de 50 a 200 mg, una vez al día en una dosificación de 600 mg;
 15 Indinavir: cápsula de 200 a 400 mg, tres veces al día en una dosificación de 800 mg;
 Ritonavir: cápsula de 100 mg, dos veces al día en una dosificación de 600 mg;
 Nelfinavir: comprimido de 250 mg, tres veces al día en una dosificación de 750 mg;
 Saquinavir: cápsula de 200 mg, tres veces al día en una dosificación de 1.200 mg;
 Amprenavir: comprimido de 50 a 150 mg, dos veces al día en una dosificación de 1.200 mg.

20 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto de la presente invención contra el asma se incluyen agentes antihistamínicos, agentes antialérgicos (inhibidores de liberación de mediadores químicos, antagonistas de histamina, inhibidores de tromboxano sintetasa, antagonistas de tromboxano, inhibidores de citocina Th2), esteroides, agentes broncodilatadores (derivados de xantina, agentes simpaticomiméticos, agentes parasimpaticomiméticos), agentes terapéuticos de vacunas, preparaciones de oro, medicinas Chinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos básicos, inhibidores de 5-lipooxigenasa, antagonistas de la proteína de activación 5-lipooxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2, fármacos antitusivos, expectorantes y similares.

30 Como ejemplos de agentes antihistamínicos se incluyen difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, cloroteofilinato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, dimenhidrinato, maleato dl-diclorfeniramina, maleato d-clorfeniramina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de prometacina, alimemazina tartrato, clorhidrato de isotifendil, clorhidrato de homoclorciclina, hidroxicina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de levocabastina, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina y similares.

35 Como ejemplos de inhibidores de liberación de mediadores químicos se incluyen cromoglicato disódico, tranilast, amlexanox, repirinast, ibudilast, pemirolast potásico, tazanolast, nedocromil, cromoglicato, israpafant y similares.

40 Como ejemplos de antagonistas de histamina se incluyen fumarato de quetotifeno, clorhidrato de azelastina, oxatomida, mequitazina, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, ebastina, clorhidrato de cetiricina, clorhidrato de olopatadina, loratadina, fexofenadina y similares.

45 Como ejemplos de inhibidores de tromboxano sintetasa se incluyen clorhidrato de ozagrel, imitrodast sódico y similares.

50 Como ejemplos de antagonistas de tromboxano se incluyen seratrodist, ramatroban, domitroban calcio hidrato, KT-2-962 y similares.

Como ejemplos de inhibidores de citocinas Th2 se incluyen tosilato de suplatast y similares.

55 Como ejemplos de esteroides se incluyen, por ejemplo, medicamentos de uso externo tales como propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato de betametasona propionato, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de hidrocortisona butirato, propionato de deprodon, acetato de prednisolona valerato, fluocinolona acetónido, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, propionato de alclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona, fludrocorticoide y similares.

60 Como ejemplos de derivados de xantina se incluyen aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina, proxifilina y teofilinato de colina.

65 Como ejemplos de agentes simpaticomiméticos se incluyen epinefrina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de dl-metilefedrina, clorhidrato de metoxifenamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, orciprenalina

- sulfato, clorhidrato de cloroprenalina, clorhidrato de trimetoquinol, salbutamol sulfato, terbutalina sulfato, hexoprenalina sulfato, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, bromhidrato de fenoterol, formoterol fumarato, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, salmeterol xinafoato, R,R-formoterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, meluadrina tartrato, AR-C68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319 y similares.
- 5 Como ejemplos de agentes parasimpaticomiméticos se incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166) y similares.
- 10 Como ejemplos de agentes terapéuticos para vacunas se incluyen paspat, astremedin, Broncasma Berna, CS-560 y similares.
- Como ejemplos de preparaciones de oro se incluyen tiomalato sódico de oro y similares.
- 15 Como ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos básicos se incluyen clorhidrato de tiamida, clorhidrato de tinoridina, epirizol, emorfazona y similares.
- Como ejemplos de inhibidores de 5-lipoxigenasa se incluyen zyleuton, docebenona, piriprost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de dalbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175, ETH-615 y similares.
- 20 Como ejemplos de antagonistas de la proteína de activación 5-lipoxigenasa se incluyen MK-591, MK-886 y similares.
- 25 Como ejemplos de inhibidores de la síntesis de leucotrienos se incluyen auranofin, proglumetacin maleato, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, Amlexanox, E-6700 y similares.
- Como ejemplos de prostaglandinas (en lo sucesivo en el presente documento abreviadas como PG) se incluyen agonistas de receptores de PG, antagonistas de receptores de PG y similares.
- 30 Como ejemplos de receptores de PG se incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP, CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI (IP), receptores de TX (TP) y similares.
- 35 Como ejemplos de fármacos antitusivos se incluyen codeína fosfato, dihidrocodeína fosfato, oximetebanol, bromhidrato de dextrometorfano, citrato de pentoxiverina, dimemorfan fosfato, citrato de oxeladina, cloperastina, benproperin fosfato, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de fominoben, noscapina, hibenzoato de tipepidina, clorhidrato de eprazinona, extractos de hierba plantago y similares.
- 40 Como ejemplos de expectorantes se incluyen licor amoniaco de hinojo (*Foeniculum vulgare*), hidrogenocarbonato sódico, yoduro potásico, clorhidrato de bromhexina, extracto de corteza de cereza, carbocisteína, fudosteína, clorhidrato de ambrosol, comprimido de liberación sostenida de clorhidrato de ambrosol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol y similares.
- 45 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la dermatitis atópica (urticaria, etc.) del compuesto de la presente invención se incluyen fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINE), inhibidores inmunitarios, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de liberación de mediadores, agentes antihistamínicos, preparaciones de forskolina, inhibidores de fosfodiesterasa, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2 y similares.
- 50 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra enfermedades alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.) del compuesto de la presente invención se incluyen fármacos antiasmáticos, fármacos esteroideos inhalados, estimulantes de β_2 inhalados, estimulantes basados en metilxantina, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, antagonistas de tromboxano, antagonistas de leucotrienos, antagonistas de LTD4, antagonistas de PAF, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de β_2 , fármacos esteroideos, inhibidores de liberación de mediadores, inhibidores de leucocitoquimiotaxis eosinófila, antibióticos basados en macrólidos, inhibidores inmunitarios, inyecciones de hiposensibilización (alérgenos) y similares.
- 55 Como ejemplos de fármacos antiasmáticos se incluyen teofilina, procaterol, ketotifeno, azelastina y similares.
- Como ejemplos de fármacos esteroideos inhalados se incluyen beclometasona, fluticasona, budesonida y similares.
- Como ejemplos de estimulantes de β_2 inhalados se incluyen fenoterol, salbutamol, formoterol, salmeterol y similares.
- 65 Como ejemplos de estimulantes basados en metilxantina se incluyen teofilina y similares.

Como ejemplos de agentes antialérgicos se incluyen ketotifeno, terfenadina, azelastina, epinastina, suplatast, cromoglicato disódico y similares.

Como ejemplos de agentes antiinflamatorios se incluyen diclofenaco sódico, ibuprofeno, indometacina y similares.

5 Como ejemplos de agentes anticolinérgicos se incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio y similares.

Como ejemplos de antagonistas de tromboxano se incluyen ozagrel, seratrodist y similares.

10 Como ejemplos de antibióticos basados en macrólidos se incluyen eritromicina, roxitromicina y similares.
Como ejemplos de antagonistas de leucotrienos se incluyen pranlukast, montelukast, zafirlukast, zileuton y similares.

15 Como ejemplos de inhibidores inmunitarios se incluyen ciclosporina, tacrolimus, FTY720, y similares.

20 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la hepatitis del compuesto de la presente invención se incluyen preparaciones de hidrolizados hepáticos, polieno fosfatidilcolina, preparaciones de glicirricina, protoporfirina sódica, ácido ursodesoxicólico, esteroides, agentes anticolinérgicos, antiácidos gástricos, propagermano, inhibidores de peroxidación lipídica y antagonistas de receptores de benzodiazepina mitocondrial.

25 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la artritis y la artritis reumatoide del compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores de metaloproteína, inhibidores inmunitarios, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos esteroideos, prostaglandinas, inhibidores de fosfodiesterasa, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades (fármacos antirreumáticos de acción retardada), preparaciones enzimáticas antiinflamatorias, agentes protectores de cartílago, inhibidores de linfocitos T, inhibidores de TNF α , inhibidores de prostaglandina sintetasa, inhibidores de IL-6, agonistas de interferón γ , inhibidores de IL-1 y similares.

30 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la psoriasis del compuesto de la presente invención se incluyen esteroides, derivados de vitamina D y similares.

35 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la rinitis del compuesto de la presente invención se incluyen agentes antihistamínicos, inhibidores de liberación de mediadores, inhibidores de tromboxano sintetasa, antagonistas de receptores de tromboxano A₂, antagonistas de receptores de leucotrienos, esteroides, estimulantes de α adrenalina receptores, derivados de xantina, agentes anticolinérgicos, prostaglandinas, inhibidores de monóxido nitrógeno sintetasa, estimulantes de β_2 adrenalina receptores, inhibidores de fosfodiesterasa, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2 y similares.

40 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la conjuntivitis del compuesto de la presente invención se incluyen antagonistas de receptores de leucotrienos, agentes antihistamínicos, inhibidores de liberación de mediadores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, fármacos esteroideos, inhibidores de monóxido nitrógeno sintetasa, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2 y similares.

50 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la esclerosis múltiple del compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores inmunitarios, estimulantes de receptores canabinoideos de tipo 2 y similares.

55 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la colitis ulcerosa del compuesto de la presente invención se incluyen mesalazina, salazosulfapiridina, sustancias terapéuticas para úlceras del tracto digestivo, agentes anticolinérgicos, fármacos esteroideos, inhibidores de 5-lipooxigenasa, antioxidantes, antagonistas de LTB₄, anestésicos locales, inhibidores inmunitarios, potenciadores de factores de protección, inhibidores de MMP, y antagonistas de receptores de benzodiazepina mitocondrial.

60 Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra las complicaciones diabéticas del compuesto de la presente invención se incluyen agentes hipoglucémicos basados en sulfonil urea, fármacos basados en biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa, agentes insulínotropicos de acción ultracorta, fármacos insulínicos, agonistas de PPAR, potenciadores sensibles a insulina sin antagonismo contra PPAR, agonistas de β_3 adrenalina receptores, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y similares.

65 Como ejemplos de agentes hipoglucémicos basados en sulfonil urea se incluyen acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, glicopiramida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, glimepirida y similares.

Como ejemplos de fármacos basados en biguanidas se incluyen clorhidrato de buformina, clorhidrato de metformina y similares.

Como ejemplos de inhibidores de α -glucosidasa se incluyen acarbosa, voglibosa y similares.

5

Como ejemplos de agentes insulíntrópicos de acción ultracorta se incluyen nateglinida, repaglinida y similares.

Como ejemplos de agonistas de PPAR se incluyen pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, JTT-501 y similares.

10 Como ejemplos de potenciadores sensibles a insulina sin antagonismo contra PPAR se incluyen ONO-5816, YM-440 y similares.

Como ejemplos de agonistas de β 3 adrenalina receptores se incluyen AJ9677, L750355, CP331648 y similares.

15 Como ejemplos de inhibidores de aldosa reductasa se incluyen epalrestat, fidarestat, zenarestat y similares.

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra el cáncer (tumor maligno) y metástasis cancerosa del compuesto de la presente invención se incluyen agentes anticancerosos (por ejemplo, inhibidores de MMP, agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, mitomicina C, busulfán, clorhidrato de procarbocina, etc.), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, mercaptopurina, azatiopurina, fluorouracilo, tegafur, citarabina, azaserina, etc.), antibióticos (por ejemplo, mitomicina C, bleomicina, peplomycin, clorhidrato de doxorubicina, aclarrubicina, daunorrubicina, actinomicina D, etc.), inhibidores de la mitosis, complejos de platino (por ejemplo, cisplatino), agentes antineoplásicos derivados de plantas (por ejemplo, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, etc.), hormonas anticancerosas (por ejemplo, metiltestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, etc.), inmunopotenciadores (por ejemplo, picibanil, krestin, etc.) e interferón (por ejemplo, IFN α , IFN α -2a, IFN α -2b, IFN β , IFN γ -1a, etc.). Como ejemplos de los mismos se incluyen agentes biológicos capaces de realizar la activación de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CTLA-4, anticuerpos anti-PD-1, etc.), agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab, pegaptanib, SU-6668, vatalanib, ranibizumab, sorafenib, SU-11248, neovastat, etc.), y similares.

20

25

30

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra enfermedades inmunitarias (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de órganos transplantados, etc.) del compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores inmunitarios (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, FTY720, etc.) y similares.

35

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la demencia tal como demencia senil con enfermedad de tipo Alzheimer del compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa, modificadores de receptores nicotínicos, mejoradores cerebrales, inhibidores de monoamina oxidasa, vitamina E, inhibidores de aldosa reductasa y similares.

40

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la epilepsia del compuesto de la presente invención se incluyen fenitoína, trimetadiona, etosuximida, carbamazepina, fenobarbitona, primidona, acetazolamida, sultiam, valproato sódico, clonazepam, diazepam, nitrazepam y similares.

45

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la arteriosclerosis del compuesto de la presente invención se incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa, fibratos, preparaciones de probucol, resinas de intercambio aniónico, preparaciones de EPA, preparaciones de ácido nicotínico, inhibidores de MTP, otros agentes contra el colesterol elevado, antagonistas de EDG-2 y similares.

50

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos cuando el compuesto de la presente invención se utiliza en una terapia de regeneración se incluyen citocinas y diversos factores de crecimiento, por ejemplo, diversos CSF (por ejemplo, G-CSF, GM-CSF, etc.), diversas interleucinas (por ejemplo, IL-3, 6, 7, 11, 12, etc.), EPO, TPO, SCF, ligando FLT3, MIP-1 α y similares.

55

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos contra la retinopatía del compuesto de la presente invención se incluyen agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab, pegaptanib, SU-6668, vatalanib, ranibizumab, sorafenib, SU-11248, neovastat, etc.) y similares.

60

Como ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico contra infecciones del compuesto de la presente invención se incluyen antibióticos, agentes antimicrobianos sintéticos, fármacos antivirales y similares.

Como ejemplos de antibióticos se incluyen cefuroxima sódica, trihidrato de meropenem, netilmicin sulfato, sisomicin sulfato, ceftibuten, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, astromicin sulfato, clorhidrato de pivoxilo

65

cefetamet y similares. Como ejemplos de antibiótico utilizado en inhalación se incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorubicina, astromicin sulfato, clorhidrato de pivoxilo cefetamet y similares.

Como ejemplos de fármacos antivirales se incluyen amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir y similares.

5 Como ejemplos de agentes antimicrobianos sintéticos se incluyen antibióticos basados en quinolona, fármacos sulfas, mezclas de ST y similares.

10 De los agentes antimicrobianos sintéticos, los antibióticos basados en quinolona incluyen, por ejemplo, norfloxacin, enoxacin, clorhidrato de ciprofloxacina, ofloxacina, clorhidrato de lomefloxacina, tosilato de tosufloxacina, esparfloxacina, fleroxacin, levofloxacina y similares.

15 De los agentes antimicrobianos sintéticos, los fármacos sulfas incluyen por ejemplo dimexina, sulxina, sulfadimetoxina y similares.

El compuesto de la presente invención es inocuo y tiene baja toxicidad y por lo tanto puede administrarse a seres humanos y a mamíferos no humanos (por ejemplo, rata, ratón, conejo, oveja, cerdo, vaca, gato, perro, mono, etc.).

20 Para usar una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la presente invención o un fármaco simultáneo del compuesto de la presente invención y otros fármacos, esta normalmente se administran por vía sistémica o local, en una forma de dosificación oral o parenteral.

25 La dosificación de la preparación farmacéutica varía dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, efecto terapéutico deseado, vía de administración y duración del tratamiento. Para un ser humano adulto, la dosificación por persona es entre 1 ng y 1000 mg, por administración oral, hasta varias veces al día, entre 0,1 ng y 100 mg, por administración parenteral, o administración continua de 1 hora a 24 horas al día por vena.

30 Como algo normal, dado que la dosificación varía en diversas condiciones, como se ha descrito anteriormente, algunas veces la dosificación puede ser suficiente más pequeña que el intervalo anterior, o algunas veces la dosificación debe ser mayor que el intervalo anteriormente mencionado.

35 En caso de administrar una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de la presente invención, o un fármaco simultáneo del compuesto de la presente invención y otros fármacos, esta se usa en forma de preparaciones sólidas para uso interno y soluciones para uso interno para administración oral, e inyecciones, preparaciones externas, supositorios, soluciones oftálmicas, gotas nasales, inhalantes y similares para administración parenteral.

40 Como ejemplos de preparaciones sólidas para uso interno para administración oral se incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

45 En dicha preparación sólida para uso interno, una o más sustancias activas se usan tal cual, o se usan después de mezclar con excipientes (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), aglutinantes (hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), disgregantes (carboximetil celulosa cálcica, etc.), lubricantes (estearato de magnesio, etc.), estabilizantes y agentes solubilizantes (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.) y formar en una preparación de acuerdo con un procedimiento convencional. Si fuera necesario, la preparación puede revestirse con un agente de revestimiento (sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, hidroxilpropil metilcelulosa ftalato, etc.) o puede revestirse con dos o más capas. Adicionalmente, se incluyen cápsulas fabricadas a partir de una sustancia absorbible tal como gelatina.

50 Las soluciones para uso interno para administración oral incluyen agua, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En dicha solución, una o más sustancias activas se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un diluyente normalmente utilizado (agua purificada, etanol, solución mixta de los mismos, etc.). Además, esta solución puede contener humectantes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, saporíferos, aromas, conservantes, tampones y similares.

55 La forma de dosificación de la preparación externa para administración parenteral incluye, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, fomentos, parches, linimentos, propulsores, inhalantes, pulverizadores, aerosoles, soluciones oftálmicas y gotas nasales. Estos productos contienen una o más sustancias activas y se preparan de acuerdo con la formulación que se conoce o que se usa normalmente.

60 Una pomada se prepara de acuerdo con una formulación bien conocida o con una formulación normalmente empleada. Por ejemplo, se prepara triturando o disolviendo una o más sustancias activas en una base. Una base de pomada se selecciona entre las bien conocidas o las normalmente empleadas. Por ejemplo, se seleccionan a partir de ácidos grasos superiores o ésteres de ácidos grasos superiores (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de adipato, éster de miristato, éster de palmitato, éster de estearato, éster de oleato, etc.), ceras (cera de abeja, cera de ballena, cerasina, etc.), tensioactivos (éster de polioxietilen alquil éter

fosfato, etc.), alcoholes superiores (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites de silicona (dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), aceites vegetales (aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, etc.), aceites animales (aceite de visón, aceite de clara de huevo, escualano, escualeno, etc.), agua, aceleradores de absorción, los agentes para prevenir la dermatitis por contacto se utilizan solos o en combinación. Además, pueden contener agentes humectantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, saporíferos y similares.

Un gel se prepara de acuerdo con la formulación normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, se prepara disolviendo una o más sustancias activas en una base. Una base de gel se selecciona de una base normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, las seleccionadas de alcoholes inferiores (etanol, alcohol isopropílico, etc.), agentes gelificantes (carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, etc.), neutralizantes (trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), tensioactivos (ácido monosteárico de propilenglicol, etc.), gomas, agua, aceleradores de absorción, y para prevenir la dermatitis por contacto los agentes se usan solos o en combinación. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes y agentes saporíferos.

Una crema se prepara de acuerdo con la formulación normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, se prepara disolviendo o emulsionando una o más sustancias activas en una base. Una base de cremas se selecciona de una base normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, las seleccionadas de ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polihídricos, (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (2-hexil decanol, cetanol, etc.), emulsionantes (alquil éteres de polioxietileno, éteres de ácidos grasos, etc.), agua, aceleradores de absorción y para prevenir la dermatitis por contacto los agentes se usan solos o en combinación. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes y agentes saporíferos.

Un fomento se prepara de acuerdo con la formulación normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, se prepara disolviendo una o más sustancias activas en una base para obtener una mezcla amasada y dispersando la mezcla amasada sobre un sustrato. Una base de fomento se selecciona de una base normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, las seleccionadas de espesantes (ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metil celulosa, etc.), humectantes (urea, glicerina, propilenglicol, etc.), rellenos (kaolin, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, agentes solubilizantes, adhesivos y para prevenir la dermatitis por contacto los agentes se usan solos o en combinación. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes y agentes saporíferos.

Un parche se prepara de acuerdo con la formulación normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, se prepara disolviendo una o más sustancias activas en una base y dispersando la solución sobre un sustrato. Una base de parche se selecciona de una base normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, las seleccionadas de bases poliméricas, grasas y aceites, ácidos grasos superiores, adhesivos y para prevenir la dermatitis por contacto los agentes se usan solos o en combinación. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes y agentes saporíferos.

Un linimento se prepara de acuerdo con la formulación normalmente conocida o utilizada. Por ejemplo, se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en uno o más tipos seleccionados de agua, alcohol (etanol, polietilenglicol, etc.), ácidos grasos superiores, glicerina, jabón, emulsionantes y agentes de suspensión. Adicionalmente, puede contener conservantes, agentes antioxidantes y agentes saporíferos.

Un propulsor, un inhalante y un pulverizador pueden contener, además de un diluyente usado normalmente, un estabilizante, tal como hidrógenosulfito sódico y un tampón capaz de conferir isotonicidad, por ejemplo, una isotonicidad tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico.

Una inyección para administración parenteral incluye todas las inyecciones y también incluye gotas. Por ejemplo, incluye inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección endodérmica, inyección intraarterial, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intraespinal y gotas intravenosas.

La inyección para administración parenteral incluye soluciones, suspensiones, emulsiones e inyecciones sólidas utilizadas disolviendo o suspendiendo en un disolvente antes de su uso. La inyección se utiliza después de disolver, suspender o emulsionar una o más sustancias activas en un disolvente. Como disolvente, se utilizan, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal y alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol o etanol, solos o en combinación. Además, la inyección puede contener estabilizantes, agentes de solubilización (ácido glutámico; ácido aspártico, polisolvato 80[®], etc.), agentes de suspensión, emulsionantes, lenitivos, tampones y conservantes. Estas inyecciones se preparan esterilizando en el proceso final, o se preparan mediante un tratamiento aséptico. Además, se prepara un sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado, y puede usarse después de disolver en agua destilada esterilizada o en agua destilada para inyección estéril, u otro disolvente antes de su uso.

Cuando se utiliza una solución oftálmica para administración parenteral se incluyen soluciones oftálmicas, soluciones oftálmicas de tipo suspensión, soluciones oftálmicas de tipo emulsión, soluciones oftálmicas solubles y pomadas

oculares.

Estas soluciones oftálmicas se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido. Por ejemplo, una o más sustancias activas se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un disolvente antes de su uso. Como disolvente para la solución oftálmica, se utiliza, por ejemplo, agua purificada esterilizada, solución salina fisiológica y otros disolventes acuosos o agentes no acuosos para inyección (por ejemplo aceites vegetales, etc.) solos o en combinación. Si es necesario, la solución oftálmica puede contener agentes isotonzantes apropiadamente seleccionados (cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), agentes tamponantes (fosfato sódico, acetato sódico, etc.), tensioactivos (polisolvato 80 (nombre comercial), polioxil 40 estearato, aceite de ricino endurecido con polioxi-etileno, etc.), estabilizantes (citrato sódico, edetato sódico, etc.) y antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.). Estas soluciones oftálmicas se preparan esterilizando el proceso final, o se preparan mediante un tratamiento aséptico. Además, se prepara un sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado y puede utilizarse después de disolver en agua destilada esterilizada o en agua destilada para inyección estéril, u otro disolvente antes de su uso.

Un inhalante para administración parenteral incluye un aerosol, un polvo para inhalación y una solución para inhalación y la solución para inhalación puede ser tal como una configuración que se usa después de disolver en agua o en otro medio adecuado en el momento de su uso.

Estos inhalantes se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido.

Por ejemplo, una solución para inhalación se prepara seleccionando apropiadamente antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), colorantes, agentes tamponantes (fosfato sódico, acetato sódico, etc.), agentes isotonzantes (cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), espesantes (polímero de carboxivinilo, etc.) y, si fuera necesario, aceleradores de absorción.

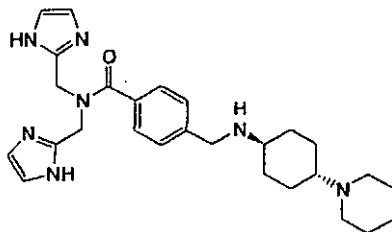
Un polvo para inhalación se prepara seleccionando adecuadamente lubricantes (ácido esteárico y una sal del mismo, etc.), aglutinantes (almidón, dextrina, etc.), excipientes (lactosa, celulosa, etc.), colorantes, antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) y, si fuera necesario, aceleradores de absorción.

En caso de administrar una solución para inhalación, normalmente se utiliza un aparato pulverizador (atomizador, nebulizador). En caso de administrar el polvo para inhalación, normalmente se utiliza un aparato para la administración por inhalación de polvos.

El resto de composiciones para administración parenteral incluyen supositorios por administración intrarrectal y pesarios por administración vaginal, que contienen una o más sustancias activas y se formulan mediante un procedimiento convencional.

A continuación, se describe la designación del compuesto de la presente invención.

Los compuestos usados en la presente invención se designaron comúnmente usando un programa informático ACD/Name Batch® (fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.) que designa de acuerdo con regulación de la IUPAC, o se designaron comúnmente de acuerdo con la Nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto, donde A¹ y A² representan un grupo imidazol-2-ilo, B¹ y B² representan un grupo metileno, G representa un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo, E representa un grupo 1,4-fenileno, L representa -CH₂-NH- y J representa un grupo *trans*-4-(1-piperidinil)ciclohexilo, es decir, un compuesto representado por la siguiente fórmula:



se designa como *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-(((*trans*-4-(1-piperidinil)ciclohexil)amino}metil)benzamida.

50 Ejemplos

La presente invención se describe con detalle en base a los Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a ellos.

55 La cristalinidad del compuesto, del que se han descrito las propiedades, se confirmó usando un microscopio de polarización.

El punto de separación por cromatografía y el disolvente en los paréntesis mostrados en la TLC indican un medio de disolución o un eluyente usado, y la proporción indica una relación en volumen.

5 La RMN es un valor medido de RMN ¹H a 300 MHz y el disolvente mostrado en los paréntesis de la RMN indica un disolvente usado en la medición.

Ejemplo de Preparación 1

2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

10 A una solución en acetonitrilo (500 ml) de 1H-imidazol-2-carbaldehído (64 g) y trietilamina (140 ml) se le añadió a temperatura ambiente cloruro de dimetilsulfamóilo (100 g). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, el cristal precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en bruto. El lavado se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en bruto. El compuesto obtenido se combinó con el cristal obtenido previamente y después se lavó con éter para obtener el compuesto del título (88,32 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,64 (acetato de etilo);

20 RMN (CDCl₃): δ 9,94 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,01 (s, 6H).

Ejemplo de Preparación 2

2,2'-[(bencilimino)bis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida)

A una solución en acetato-*N,N*-dimetilformamida al 1% (500 ml) del compuesto (70 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 1 se le añadió bencilamina (17,9 ml) a 0 °C. A la solución se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (52 g). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (52 g). La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, ajustando de esta manera el pH a 12. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin purificar el residuo, se obtuvo el compuesto del título (79 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 TLC: Fr 0,38 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 90:10:2);
35 RMN (CDCl₃): δ 7,25 (m, 7H), 6,98 (m, 2H), 4,19 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 2,79 (s, 12H).

Ejemplo de Preparación 3

2,2'-[iminobis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida)

A una solución en etanol (350 ml) del compuesto (55,7 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 2 se le añadió hidróxido de paladio al 20%-carbono (13,6 g) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoníaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 8:2) para obtener el compuesto del título (28,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Fr 0,66 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:20:3);
50 RMN (CDCl₃): δ 7,22 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,14 (s, 4H), 2,90 (s, 12H).

Ejemplo de Preparación 4

N,N-bis({1-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-imidazol-2-il}metil)-4-formilbenzamida

55 A una solución en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) de ácido 4-formilbenzoico (9,57 g) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (12,21 g) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. A la solución se le añadió el compuesto (20,78 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 3. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se combinó con la capa orgánica, se lavó a su vez con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoníaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 8:2) para obtener el compuesto del título (21,27 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

65

TLC: Fr 0,52 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN (CDCl₃): δ 10,01 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,65 (s, 6H).

5 Ejemplo de Preparación 5

4-formil-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

10 Al compuesto (27,28 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 4 se le añadió ácido clorhídrico 2 N (135 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico hasta que el pH se ajustó a 12. A la capa acuosa se le añadió cloruro sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoníaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 8:2) para obtener el compuesto del título (10,49 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Fr 0,61 (metanol:amoníaco acuoso al 28% = 99:1);

RMN (CDCl₃): δ 10,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (s, 2H).

20

Ejemplo de Preparación 6

(*trans*-4-piperidin-1-ilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

25 Se suspendieron *trans*-4-*terc*-butoxicarbonilamino-aminociclohexano (1 g) y carbonato potásico (1,3 g) en etanol (20 ml) y después se les añadió 1,5-dibromopentano (1,07 g). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoníaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 10:1) para obtener el compuesto del título (492 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30

TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:10:1);

35 RMN (CDCl₃): δ 4,34 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo de Preparación 7

trans-4-piperidin-1-ilciclohexanoamina

40

A una solución en metanol (4 ml) del compuesto (480 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 6 se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después al residuo se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (20 ml) hasta que el pH se ajustó a 12. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se usó en la siguiente reacción sin purificación.

45

TLC: Fr 0,23 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 2,61 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,62 (m, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,13 (m, 2H).

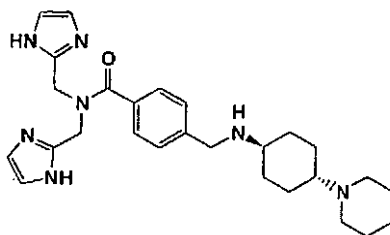
Ejemplo 8

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({(*trans*-4-(1-piperidinil)ciclohexil)amino}metil)benzamida

55

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (250 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 7 y el compuesto (212 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 5, y después el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 10:1:0 → 80:10:1) para obtener el compuesto del título (161 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:10:1);

- 5 RMN (DMSO- d_6): δ 0,86-1,07 (m, 2H), 1,08-1,26 (m, 2H), 1,26-1,37 (m, 2H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,59-1,76 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 2H), 2,07-2,32 (m, 2H), 2,33-2,46 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 4,45-4,69 (m, 4H), 6,75-7,20 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 11,76-12,84 (m, 2H).

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 8, con la excepción de que se usaron la amina correspondiente en lugar de *trans*-4-piperidin-1-ilciclohexanoamina y el aldehído correspondiente en lugar de 4-formil-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida en el Ejemplo 8, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 8 (1)

- 15 4-([4-(dipropilamino)-2-butin-1-il]amino)metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,44 (metanol:amoníaco acuoso al 28% = 98:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,89 (t, J = 7,20 Hz, 6H), 1,36-1,64 (m, 4H), 2,31-2,56 (m, 4H), 3,33-3,51 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,53-4,78 (m, 4H), 6,88-7,12 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,10 Hz, 2H).

20

Ejemplo 8 (2)

4-([[(2-cicloheptil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)metil]amino]metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- 25 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (metanol:amoníaco acuoso al 28% = 98:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,32-1,65 (m, 8H), 1,65-1,81 (m, 2H), 1,84-2,01 (m, 2H), 2,68-2,93 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,47-4,75 (m, 4H), 6,89-7,13 (m, 7H), 7,36 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,40 Hz, 2H).

- 30 Ejemplo 8 (3)

4-([4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)ciclohexil]amino)metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida (compuesto poco polar)

- 35 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:20:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,94 (m, 8H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 4,50-4,72 (m, 4H), 6,90-7,12 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

- 40 Ejemplo 8 (4)

4-([4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)ciclohexil]amino)metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida (compuesto altamente polar)

- 45 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,35 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:20:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,18-1,43 (m, 4H), 1,98-2,16 (m, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,98 (s, 4H), 4,52-4,75 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

- 50 Ejemplo 8 (5)

4-([[(*trans*-4-[(dipropilamino)metil]ciclohexil]metil)(metil)amino]metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

- 55 TLC: Fr 0,39 (amoníaco acuoso al 28%:metanol = 2:98);

RMN (CDCl₃): δ 0,77-0,89 (m, 10H), 1,32-1,48 (m, 6H), 1,77-1,91 (m, 4H), 2,08-2,19 (m, 7H), 2,24-2,36 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 2H).

Ejemplo 8 (6)

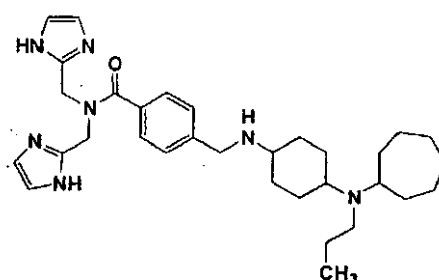
4-[[4-[cicloheptil(propil)amino]ciclohexil]amino)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida (compuesto poco polar)

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,47 (acetato de etilo: metanol:amoniac acuoso al 28% = 90:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,30-1,90 (m, 22H), 2,44 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 4,55-4,78 (m, 4H), 6,98-7,08 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (7)

4-[[4-[cicloheptil(propil)amino]ciclohexil]amino)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida (compuesto altamente polar)

15



Descripción: amorfo;

20 TLC: Fr 0,40 (acetato de etilo:metanol:amoniac acuoso al 28% = 90:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,05-1,82 (m, 20H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 4,55-4,75 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (8)

25 4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetilbenzamida

Descripción: amorfo;

30 TLC: Fr 0,51 (diclorometano:metanol:amoniac acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,10-1,30 (m, 6H), 1,58-1,65 (m, 8H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 2,30 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,04 (s, 2H).

Ejemplo 8 (9)

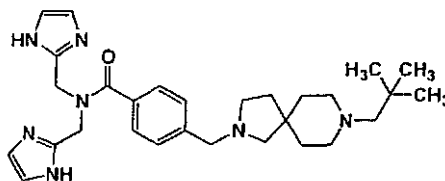
35 3-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,53 (diclorometano:metanol:amoniac acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,15-1,30 (m, 6H), 1,58-1,90 (m, 12H), 2,26 (m, 1H), 2,44-2,58 (m, 4H), 2,58 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,53 (s a, 2H), 4,70 (s a, 2H), 7,03 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H).

Ejemplo 8 (10)

45 4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,50 (metanol:amoniac acuoso al 28% = 98:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,43-1,68 (m, 6H), 1,99 (s, 2H), 2,27-2,48 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,50-4,75 (m, 4H), 6,86-7,13 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,10 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (12)

5

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (amoniacos acuoso al 28%:metanol = 2:98);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,53-1,65 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,30-2,44 (m, 6H), 2,48-2,58 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 4H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 2H).

Ejemplo 8 (13)

15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (amoniacos acuoso al 28%:metanol = 2:98);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,67-1,79 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,24-2,37 (m, 4H), 3,01 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,58-4,71 (m, 4H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 4H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H).

Ejemplo 8 (14)

25 4-[[8-(3-hidroxipropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

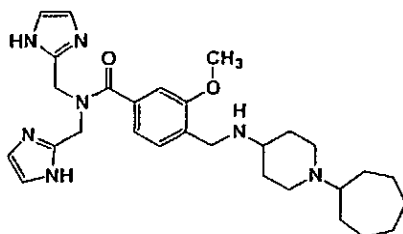
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (metanol:amoniacos acuoso al 28% = 98:2);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,47-1,84 (m, 8H), 2,34 (s, 2H), 2,36-2,72 (m, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,71-3,85 (m, 2H), 4,49-4,74 (m, 4H), 6,89-7,14 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,10 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (18)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metoxibenzamida



35

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,76 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 40:10:2);

40 RMN (CD₃OD): δ 1,04-1,35 (m, 6H), 1,56-1,69 (m, 6H), 1,76-1,98 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,49-2,68 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,49-4,88 (m, 4H), 6,91-7,21 (m, 6H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 8 (21)

45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[[3-(metoximetil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (amoniacos acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,65 (m, 6H), 2,31-2,45 (m, 6H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,58-4,71 (m, 4H), 6,92-7,07 (m, 5H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 8 (22)

55 4-({8-[(3-cloro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,21 (amoniacos acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,66 (m, 6H), 2,35-2,49 (m, 6H), 2,52-2,63 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,58-4,71 (m,

4H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H).

Ejemplo 8 (25)

- 5 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}ciclohexanocarboxamida (compuesto poco polar)

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,57 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 10 RMN (CDCl₃): δ 1,22-2,60 (m, 19H), 2,18 (s, 3H), 2,86 (s a, 2H), 3,00-3,20 (m, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,66 (s a, 4H), 6,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,00 (s a, 2H), 7,03 (s a, 2H), 7,12 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Ejemplo 8 (26)

- 15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}ciclohexanocarboxamida (compuesto altamente polar)

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,53 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 20 RMN (CDCl₃): δ 1,22-2,18 (m, 15H), 2,18 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,65-2,75 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,61 (s a, 2H), 4,73 (s a, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (s a, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 8 (27)

- 25 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,57 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 30 RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,63 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,65 (s a, 2H), 6,99 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (28)

- 35 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-(3-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,52 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 40 RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,62 (m, 6H), 2,33 (m, 9H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,63 (s a, 4H), 6,99-7,21 (m, 8H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (29)

- 45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-(4-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 50 RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,61 (m, 6H), 2,32 (m, 9H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,63 (s a, 4H), 7,00 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (30)

- 55 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-(2-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

- 60 RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,64 (m, 6H), 2,35-2,45 (m, 6H), 2,53 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,62 (s a, 4H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,00 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,21 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (31)

- 65 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-(3-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,64 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,62 (s a, 2H), 4,64 (s a, 2H), 6,77 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 6,98 (s a, 2H), 7,06 (s a, 2H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (32)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(4-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,64 (m, 6H), 2,28-2,38 (m, 6H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,63 (s a, 4H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (33)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[2-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,52 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,56-1,65 (m, 6H), 2,38 (m, 6H), 2,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 4H), 4,64 (s a, 4H), 7,00 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo 8 (34)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[3-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,46 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,63 (m, 6H), 2,34 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,63 (s a, 4H), 7,00 (s a, 2H), 7,08 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (35)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[4-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,41 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,56-1,67 (m, 6H), 2,35-2,42 (m, 6H), 2,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,60 (s a, 4H), 7,02 (s a, 4H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (36)

2,6-dicloro-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,42 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,68 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,25-2,50 (m, 6H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,09(d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H).

Ejemplo 8 (39)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[[3-(trifluorometil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,37 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,56-1,67 (m, 6H), 2,35-2,49 (m, 6H), 2,52-2,63 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,61-4,74 (m, 4H), 6,94-7,10 (m, 5H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H).

Ejemplo 8 (40)

4-[[8-[[3-(hidroximetil)-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,53 (amoniaco acuoso al 28%:metanol:cloroformo = 2:13:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,66 (m, 6H), 2,34-2,50 (m, 6H), 2,53-2,64 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 4,57 (s, 2H), 4,60-4,71 (m, 4H); 6,94-7,09 (m, 6H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 2H).

10 Ejemplo 8 (41)

ácido 2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-3-tiofenocarboxílico

Descripción: amorfo;

15 TLC: Fr 0,70 (amoniaco acuoso al 28%:metanol:cloroformo = 5:15:35);

RMN (CD₃OD) δ 1,74-1,87 (m, 6H), 2,58 (s, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,03-3,17 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,61-4,78 (m, 4H), 7,03 (s, 4H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,43-7,51 (m, 3H).

Ejemplo 8 (42)

20

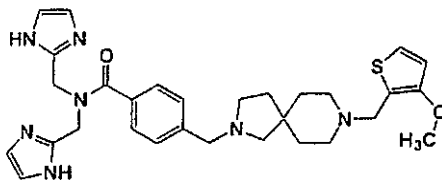
2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-3-tiofenocarboxamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,45 (amoniaco acuoso al 28%:metanol:cloroformo = 2:13:90);

25 RMN (CD₃OD) δ 1,54-1,68 (m, 6H), 2,34-2,50 (m, 6H), 2,52-2,65 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,61-4,80 (m, 4H), 7,00 (s, 4H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,43-7,51 (m, 2H).

Ejemplo 8 (43)

30 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-[[3-metoxi-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida

35 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (amoniaco acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,65 (m, 6H), 2,31-2,46 (m, 6H), 2,49-2,58 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,58-4,72 (m, 4H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,89-7,04 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H).

40 Ejemplo 8 (53)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(2-nitrobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida

Descripción: amorfo;

45 TLC: Fr 0,60 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,61 (m, 6H), 2,26-2,36 (m, 6H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,61 (s a, 4H), 6,99 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

50 Ejemplo 8 (54)

4-[[8-(2-cianobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

55 TLC: Fr 0,53 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 50:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,63 (m, 6H), 2,35-2,44 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 4,63 (s a, 4H), 7,02 (s a, 2H), 7,09 (s a, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (55)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[2-(trifluorometoxi)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

- 5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,50 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,66 (m, 6H), 2,33-2,40 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,71 (s a, 2H), 7,01 (s a, 2H), 7,04 (s a, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H).

10 Ejemplo 8 (56)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[2-(metiltio)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

- 15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,51 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,63 (m, 6H), 2,35-2,42 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,72 (s a, 2H), 6,99 (s a, 2H), 7,04 (s a, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

20 Ejemplo 8 (57)

4-{{8-[2-(2-hidroxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- 25 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,55 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,58-1,66 (m, 6H), 2,33-2,37 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,67 (s a, 2H), 4,71 (s a, 2H), 6,73-6,81 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (s a, 2H), 7,05 (s a, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

30 Ejemplo 8 (59)

4-{{8-[(3-fluoro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- 35 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,20 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);
 RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,65 (m, 6H), 2,31-2,45 (m, 6H), 2,51-2,62 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 4H), 4,61-4,72 (m, 4H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 4H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H).

40 Ejemplo 8 (60)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(5-nitro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

- 45 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,11 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);
 RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,68 (m, 6H), 2,35-2,49 (m, 6H), 2,51-2,65 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 4H), 4,62-4,76 (m, 4H), 6,76-6,86 (m, 1H), 6,90-7,04 (m, 4H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,71-7,84 (m, 1H).

50 Ejemplo 8 (62)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida

- 55 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,58 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:9:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,41-1,55 (m, 8H), 2,28-2,46 (m, 8H), 3,47 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,88 (dd, J = 3,6, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

60 Ejemplo 8 (63)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida

- 65 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,52 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,46-1,81 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,31-2,48 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18-7,32 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 11,04 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

5 Ejemplo 8 (64)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

10 TLC: Fr 0,13 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,65 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,27-2,43 (m, 6H), 2,57-2,67 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H).

15 Ejemplo 8 (65)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,18 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,23-1,36 (m, 2H), 1,46-1,61 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H).

25 Ejemplo 8 (66)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,18 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,23-1,36 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 6H), 2,14-2,28 (m, 7H), 2,31-2,42 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,72-6,80 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 5H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 8 (67)

35 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,28 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,36 (m, 2H), 1,46-1,61 (m, 6H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,27-2,43 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,60-4,75 (m, 4H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,95-7,08 (m, 4H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,46-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 8 (68)

45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,24-1,38 (m, 2H), 1,46-1,61 (m, 6H), 2,05-2,20 (m, 5H), 2,27-2,43 (m, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,60-4,75 (m, 4H), 6,71-6,78 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 5H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 8 (69)

55 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (amoniacu acuoso al 28%:metanol:acetato de etilo = 2:8:90);

60 RMN (CDCl₃): δ 1,49-1,62 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 4H), 3,46-3,57 (m, 4H), 3,66-3,77 (m, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,96-7,11 (m, 5H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 2H).

Ejemplo 8 (70)

65 4-[(8-[(3-(1-hidroxietil)-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,57 (amoníaco acuoso al 28%:metanol:cloroformo = 2:13:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,49-1,63 (m, 9H), 2,33-2,56 (m, 8H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,57-4,70 (m, 4H), 4,85-4,93 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 6H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H).

5

Ejemplo 8 (71)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(3-metil-2-tienil)carbonil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)benzamida

10 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,67 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 80:20:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,65 (m, 4H), 1,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,60 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,60-4,78 (m, 4H), 6,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,98-7,14 (m, 4H), 7,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

15

Ejemplo 8 (73)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]benzamida

20 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,73-1,92 (m, 4H), 2,32-2,67 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 5,00, 3,50 Hz, 1H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,19 (dd, J = 5,00, 1,50 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,00 Hz, 2H).

25

Ejemplo 8 (74)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]benzamida

30 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,60 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,32-2,41 (m, 4H), 2,49-2,58 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67-3,72 (m, 4H), 4,59-4,71 (m, 4H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,97-7,10 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 5,1, 1,50 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

35

Ejemplo 8 (75)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil)benzamida

40 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,46-1,59 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,67-3,74 (m, 2H), 4,59-4,71 (m, 4H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,97-7,09 (m, 4H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

45

Ejemplo 8 (76)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]benzamida

50 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,59 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,70-1,76 (m, 4H), 2,22-2,36 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,59-4,69 (m, 4H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,96-7,10 (m, 4H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

55

Ejemplo 8 (77)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}metil)benzamida

60 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,61 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,70-1,76 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,22-2,36 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,59-4,68 (m, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98-7,10 (m, 4H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

65

Ejemplo 8 (78)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil)benzamida

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,65 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,73-1,92 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,55 (d, 8H), 3,56 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,60-4,71 (m, 4H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

10

Ejemplo 8 (79)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil)benzamida

15 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,64 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,43-1,53 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 4H), 2,38-2,45 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,59-4,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,97-7,09 (m, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

20

Ejemplo 8 (80)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il}metil}benzamida

25 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,59 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,76 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,29-2,42 (m, 4H), 2,99 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,57-4,69 (m, 4H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,96-7,10 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

30

Ejemplo 8 (81)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il}metil)benzamida

35 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 40:9:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,75 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,30-2,41 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,58-4,69 (m, 4H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,96-7,10 (m, 4H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

40

Ejemplo 8 (82)

4-{{8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

45 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,14 (s, 6H), 1,52-1,65 (m, 6H), 2,26 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,44-2,60 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

50 Ejemplo 8 (83)

4-{{8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

55 TLC: Fr 0,31 (diclorometano:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,20 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 8H), 2,20-2,61 (m, 10H), 3,56 (s, 2H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,95-7,09 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

60 Ejemplo 8 (84)

4-{{8-(4-hidroxi-4-metilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

65 TLC: Fr 0,32 (diclorometano:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,19 (s, 6H), 1,54-1,70 (m, 10H), 2,20-2,58 (m, 10H), 3,56 (s, 2H), 4,60-4,75 (m, 4H), 6,94-7,10 (m,

4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (86)

5 4-[[8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,33-1,48 (m, 4H), 1,52-1,65 (m, 6H), 2,25 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,42-2,60 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,63-4,75 (m, 4H), 6,94-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (87)

15 4-((8-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

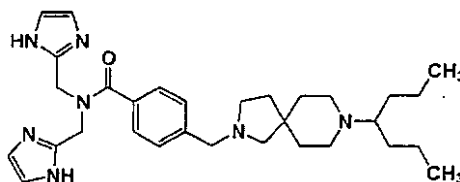
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,71 (m, 16H), 2,25 (s, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,41-2,60 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 4,62-4,78 (m, 4H), 6,92-7,10 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (88)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(1-propilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida



25

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,32 (acetato de etilo:metanol: amoniaco acuoso al 28% = 90:8:2);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,82-0,94 (m, 6H), 1,13-1,22 (m, 2H), 1,26-1,34 (m, 4H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,48-1,62 (m, 6H), 2,27-2,43 (m, 7H), 2,48-2,60 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,59-4,73 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 2H).

Ejemplo 8 (89)

35 4-((8-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,13 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:13:2);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,65 (m, 6H), 2,25 (s, 2H), 2,55-2,69 (m, 6H), 2,74-2,85 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 4,56-4,69 (m, 4H), 6,95-7,08 (m, 4H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 2H).

Ejemplo 8 (90)

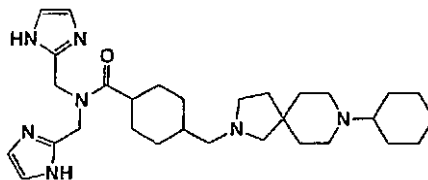
45 4-[[8-(2-hidroxi-2-propilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,19-1,43 (m, 8H), 1,48-1,65 (m, 6H), 2,25 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,62-4,75 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (95)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida

5

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);

10 RMN (DMSO- d_6): δ 0,59-1,85 (m, 27H), 2,01-2,64 (m, 10H), 4,51-4,62 (m, 2H), 4,64-4,74 (m, 2H), 6,62-7,41 (m, 4H), 11,78-13,36 (m, 2H).

Ejemplo 8 (96)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

15

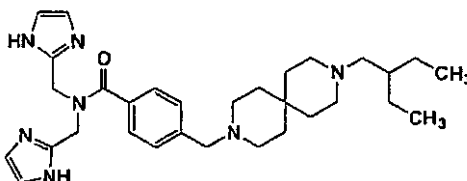
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,65 (m, 6H), 2,39 (s, 2H), 2,50-2,64 (m, 6H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,41-3,55 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 4,61-4,76 (m, 4H), 6,97-7,08 (m, 4H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H).

20

Ejemplo 8 (97)

4-[[9-(2-etilbutil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

25

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,19-1,52 (m, 13H), 2,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,24-2,39 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,94-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

30

Ejemplo 8 (98)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]benzamida

35

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42-1,53 (m, 8H), 1,76 (m, 1H), 2,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,24-2,42 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 4,60-4,75 (m, 4H), 6,94-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

40

Ejemplo 8 (99)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida

45

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,16 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,42-1,67 (m, 10H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,30-2,51 (m, 9H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,60-4,74 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

50

Ejemplo 8 (100)

4-[(9-ciclobutil-3,9-diazaespiro [5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,40-1,53 (m, 8H), 1,58-1,74 (m, 2H), 1,78-2,17 (m, 4H), 2,19-2,40 (m, 8H), 2,67 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

10 Ejemplo 8 (101)

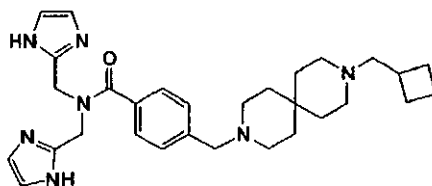
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]benzamida

TLC: Fr 0,39 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

15 RMN (CDCl₃) δ 0,84 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 1,21-1,63 (m, 8H), 1,64-1,80 (m, 1H), 1,99 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,04-2,41 (m, 8H), 3,42 (s, 2H), 4,56-4,71 (m, 4H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 9,83-11,12 (m, 1H), 11,78-12,90 (m, 1H).

20 Ejemplo 8 (102)

4-[(9-(ciclobutilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida



25

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,19 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃) δ 1,37-1,59 (m, 8H), 1,60-2,45 (m, 16H), 2,53 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 4,61-4,75 (m, 4H), 6,97-7,12 (m, 4H), 7,35(d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (103)

4-[(9-[(3-cloro-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

35

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,42-1,54 (m, 8H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 4H), 6,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,94-7,10 (m, 4H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35(d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (104)

3-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

45

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,01-1,32 (m, 6H), 1,48-2,00 (m, 10H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,38-2,55 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,72-2,83 (m, 2H), 4,55-4,86 (m, 4H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,22-7,37 (m, 4H), 10,49-12,72 (m, 2H).

Ejemplo 8 (105)

4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro [5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

55 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,65 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,43-1,61 (m, 2H), 1,65-1,84 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,00-2,49 (m, 10H), 3,42 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,87-7,06 (m,

2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (106)

5 4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida TLC: Fr 0,58 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

10 RMN (CDCl₃) δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,50-1,64 (m, 6H), 1,67-1,85 (m, 1H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,31 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,88-7,07 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (107)

15 4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro [5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H- imidazol-2-il)metil]benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,58 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

20 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,33-1,60 (m, 8H), 1,68-1,87 (m, 1H), 2,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,46 (m, 8H), 3,33-3,59 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,87-7,06 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (108)

25 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

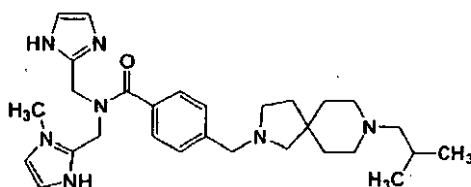
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,58 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,64-1,83 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,15-2,52 (m, 8H), 3,34-3,94 (m, 7H), 4,50-4,83 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,98-7,19 (m, 3H), 7,30-7,65 (m, 4H), 13,73-14,01 (m, 1H).

Ejemplo 8 (109)

35 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida



Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,49-1,64 (m, 6H), 1,69-1,85 (m, 1H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,31 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,33-3,62 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,50-4,82 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,29-7,61 (m, 4H), 13,69-14,02 (m, 1H).

45 Ejemplo 8 (110)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

50 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

55 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,39-1,52 (m, 8H), 1,68-1,87 (m, 1H), 2,05 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,21-2,40 (m, 8H), 3,34-3,51 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 4,48-4,82 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,28-7,65 (m, 4H), 13,67-14,03 (m, 1H).

Ejemplo 8 (111)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]benzamida

- 5 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 1,69-1,82 (m, 5H), 1,99 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,17-2,31 (m, 4H), 2,99 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,58-4,73 (m, 4H), 6,95-7,13 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 9,92-11,03 (m, 1H), 12,02-12,86 (m, 1H).

10 Ejemplo 8 (112)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)metil]benzamida

- TLC: Fr 0,27 (diclorometano: metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 15 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 1,50-1,66 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 4H), 2,19-2,36 (m, 4H), 2,23 (d, J = 6,96 Hz, 2H), 2,94 (s, 4H), 3,43 (s, 2H), 4,58-4,74 (m, 4H), 6,90-7,15 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 10,09-10,82 (m, 1H), 12,21-12,87 (m, 1H).

Ejemplo 8 (113)

20

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]benzamida

- TLC: Fr 0,35 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 25 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 1,46-1,78 (m, 7H), 2,13 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,24-2,40 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,49 (t, J = 6,87 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,58-4,77 (m, 4H), 6,95-7,16 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 10,09-10,79 (m, 1H), 12,12-12,88 (m, 1H).

Ejemplo 8 (114)

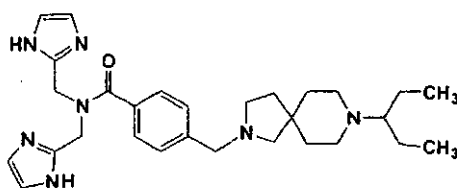
30 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- TLC: Fr 0,40 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 35 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (s, 9H), 1,44-1,65 (m, 6H), 2,16 (s, 2H), 2,22-2,40 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 2,63 (t, J = 6,96 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,57-4,76 (m, 4H), 6,94-7,16 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,49-7,60 (m, J = 8,24 Hz, 2H), 9,91-10,99 (m, 1H), 11,99-13,03 (m, 1H).

Ejemplo 8 (115)

40

4-[[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida



- TLC: Fr 0,41 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1).
 45 RMN (CDCl₃): δ 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,31-1,65 (m, 10H), 1,92-2,05 (m, 1H), 2,24-2,43 (m, 4H), 2,38 (s, 2H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,55-4,74 (m, 4H), 6,93-7,14 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (116)

50 4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- TLC: Fr 0,46 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,12-1,63 (m, 12H), 2,00-2,15 (m, 3H), 2,22-2,49 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,55-4,74 (m, 4H), 6,95-7,14 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

55 Ejemplo 8 (117)

4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,59 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,81 (s, 9H), 1,20-1,63 (m, 8H), 1,95 (s, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,21-2,47 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,56-4,73 (m, 4H), 6,93-7,15 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,98-11,02 (m, 1H), 11,88-12,89 (m, 1H).

5 Ejemplo 8 (118)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(4-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil]benzamida

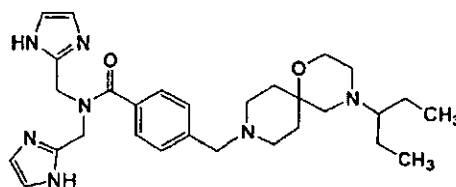
TLC: Fr 0,46 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,47-2,03 (m, 5H), 1,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,26-2,54 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,62-3,76 (m, 2H), 4,50-4,76 (m, 4H), 6,91-7,19 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 9,88-11,07 (m, 1H), 11,98-12,96 (m, 1H).

Ejemplo 8 (119)

15

4-[[4-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida



TLC: Fr 0,50 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

20 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,15-1,63 (m, 6H), 1,74-2,12 (m, 3H), 2,27-2,52 (m, 8H), 3,50 (s, 2H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,57-4,72 (m, 4H), 6,95-7,12 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57-7,65 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 9,78-10,92 (m, 1H), 11,82-13,17 (m, 1H).

Ejemplo 8 (120)

25

4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,65-1,76 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,20-2,37 (m, 4H), 2,98 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 4,57-4,77 (m, 4H), 6,93-7,13 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43-7,55 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 9,97-10,84 (m, 1H), 12,01-12,97 (m, 1H).

Ejemplo 8 (121)

35

4-[[2-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,41 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

40 RMN (CDCl₃): δ 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,21-1,44 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,23-2,37 (m, 4H), 2,93 (s, 4H), 3,43 (s, 2H), 4,59-4,74 (m, 4H), 6,95-7,11 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 10,04-10,97 (m, 1H), 12,04-12,94 (m, 1H).

Ejemplo 8 (122)

45

4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,39 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

50 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 2,30-2,42 (m, 4H), 2,98 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,53-4,76 (m, 4H), 6,91-7,15 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,62 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 10,11-11,11 (m, 1H), 11,97-13,06 (m, 1H).

Ejemplo 8 (123)

55

4-[[7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,15-1,54 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 4H), 2,01-2,17 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 4H), 2,99 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,52-4,71 (m, 4H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (124)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil]benzamida

- 5 TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,17-1,64 (m, 8H), 1,64-1,82 (m, 1H), 1,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99-2,49 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 4,47-4,77 (m, 4H), 6,89-7,18 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (125)

10

4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,13-1,67 (m, 8H), 1,94 (s, 2H), 2,16-2,47 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 4,54-4,70 (m, 4H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15

Ejemplo 8 (126)

20

4-[[2-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

TLC: Fr 0,45 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,08-1,64 (m, 12H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 4,51-4,71 (m, 4H), 6,92-7,18 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 8 (127)

25

4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,34-1,55 (m, 8H), 2,00 (s, 2H), 2,25-2,50 (m, 8H), 3,47 (s, 2H), 4,54-4,81 (m, 4H), 6,88-7,17 (m, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

30

Ejemplo 8 (128)

35

4-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

- TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,98-1,34 (m, 6H), 1,49-2,10 (m, 10H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,44-2,55 (m, 4H), 2,54-2,67 (m, 4H), 2,74-2,86 (m, 2H), 4,53-4,78 (m, 4H), 6,94-7,15 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,26-10,83 (m, 1H), 12,29-12,85 (m, 1H).

40

Ejemplo de Preparación 9

- 45 4-[[[bis(1-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-imidazol-2-il)metil]amino]carbonil]amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En una atmósfera de argón, a una solución en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) de ácido triclorometil-3,3,3-tricloro-2-oxopropanoico (519 mg), se le añadieron secuencialmente trietilamina (4,9 ml) y una solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) del compuesto (1,53 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 3 a -40 °C. Después de agitar la solución de reacción a 0 °C durante una hora, se añadió una solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) de 4-(aminometil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), seguido de agitación durante 5 minutos. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin purificar el residuo, se obtuvo el compuesto del título (3,03 g), teniendo las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1).

55

Ejemplo de Preparación 10

60

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-(piperidin-4-ilmetil)urea

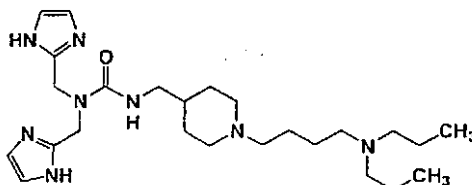
Al compuesto (3,00 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 9, se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N/dioxano (15 ml). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió una resina de carbonato (nombre comercial: MP-

65

Carbonate, fabricado por Argonaut Co., número de producto: 800267, 10 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la resina se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo sin purificación del residuo.

5 Ejemplo de Preparación 11

N'-({1-[4-(dipropilamino)butil]-4-piperidinil}metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea



10

En una atmósfera de argón, a una solución en metanol (2,3 ml) del compuesto (73 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 10, se le añadieron 4-(dipropilamino)butanal (39 mg) y ortoformiato de trimetilo (49 mg) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió borohidruro sódico (17 mg) a 0 °C, seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml) al residuo. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo (30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 10:1:0 → 80:10:1) para obtener el compuesto del título (37 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15

20

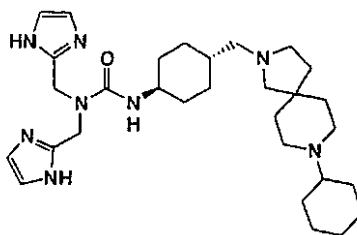
TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CD₃OD) δ 0,92 (t, J = 7,50 Hz, 6H), 1,04-1,35 (m, 2H), 1,38-1,74 (m, 11 H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,30-2,48 (m, 2H), 2,49-2,69 (m, 6H), 2,89-3,11 (m, 4H), 4,55 (s, 4H), 6,95-7,03 (m, 4H).

25

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 9 → Ejemplo de Preparación 10 → Ejemplo de Preparación 11, con la excepción de que se usó la amina correspondiente en lugar de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el Ejemplo de Preparación 9 y el aldehído correspondiente en lugar de 4-(dipropilamino)butanal en el Ejemplo 11, para obtener el siguiente compuesto.

30 Ejemplo 11 (2)

N'-[*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea

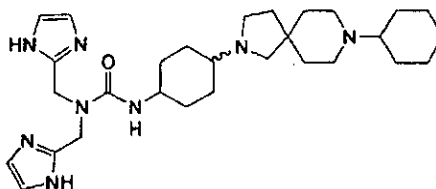


35 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 50:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 0,85-0,96 (m, 2H), 1,08-1,36 (m, 8H), 1,56-2,00 (m, 14H), 2,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 4,58 (s a, 4H), 6,11 (m, 1H), 6,95 (s a, 4H).

40 Ejemplo 11 (3)

N'-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)ciclohexil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);

5 RMN (CDCl₃): δ 1,12-1,51 (m, 8H), 1,69-1,99 (m, 16H), 2,25 (s a, 2H), 2,52-2,81 (m, 8H), 3,79 (m, 1H), 4,61 (s a, 4H), 6,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,96 (s a, 4H).

Ejemplo 11 (4)

10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}urea

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:2);

15 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,49-1,65 (m, 6H), 1,68-1,83 (m, 1H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 4H), 2,31 (s, 2H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 6,91 (s, 4H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H).

Ejemplo 11 (5)

20 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-{4-[(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro [4,5]dec-2-il]metil}fenil}urea

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:2);

25 RMN (CDCl₃): δ 1,51-1,64 (m, 6H), 2,32 (s, 2H), 2,33-2,43 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 6,84-6,98 (m, 6H), 7,17-7,34 (m, 5H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo 11 (6)

30 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N'*-{4-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}fenil}urea

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,39 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:2);

35 RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,66 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,34-2,45 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 6,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,82-7,00 (m, 4H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 11 (9)

40 *N*-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-*N,N'*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

45 RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,32 (m, 6H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 4,28-4,30 (m, 2H), 4,40-4,52 (m, 4H), 6,71 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 11(10)

50 *N'*-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:2);

55 RMN (CDCl₃): δ 0,95-1,92 (m, 16H), 2,11-2,28 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,74 (s, 4H), 6,89 (s, 4H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,53-12,50 (m, 2H).

Ejemplo 11 (11)

60 4-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,14 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,65 (m, 6H), 2,23-2,46 (m, 9H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,60-4,78 (m, 4H), 6,96-7,12 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 12

1-[4-(dietoximetil)fenil]-N-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]metil]metanamina

- 5 Con 4-(dietoximetil)benzaldehído (957 mg) y 1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-1H-imidazol-2- il)metanamina (1,05 g), se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título (2,05 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

- 10 RMN (CDCl₃): δ 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,52 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 0,88 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 13

15 [4-(Dietoximetil)bencil][[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]metil]carbamato de bencilo

- A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto (3,65 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 12 y trietilamina (2,64 g), se le añadió cloroformiato de bencilo (2,97 g) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (100 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 0:1) para obtener el compuesto del título (1,80 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,16(n-hexano:acetato de etilo = 3:1);

- 20 RMN (CDCl₃): δ 7,32 (m, 9H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), -5,45-(s, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,74 (m, 4H), 3,58 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 0,90 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 14

30 (4-Formilbencil)(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamato de bencilo

- Una solución en ácido trifluoroacético al 50%/diclorometano (12 ml) del compuesto (1,79 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 13 se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (75 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1 → 0:1) para obtener el compuesto del título (875 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,38(acetato de etilo);

- 35 RMN (CDCl₃): δ 9,99 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,28 (m, 7H), 6,99 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).

Ejemplo 15

{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamato de bencilo

- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (643 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 14 y 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decano (500 mg), el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:10%-amoniacuoso saturado-metanol = 1:0 → 7:3) para obtener el compuesto del título (806 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

- 50 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,35 (m, 5H), 1,51-1,67 (m, 6H), 1,67-1,90 (m, 7H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,39-2,61 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,28-7,48 (m, 5H), 9,63-10,14 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 19

2,2'-[[[(4-formilfenil)sulfonil]imino}bis(metileno)]bis(N,N-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida)

- 60 A una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 3 y trietilamina (0,27 ml), se le añadió cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (340 mg) se añadió a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua (30 ml), seguido de la extracción de la capa acuosa dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo y después se purificó para obtener el compuesto del título (606 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,67(acetato de etilo);

RMN (DMSO- d_6): δ 2,83 (s, 12H), 5,01 (s, 4H), 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,06 (s, 1H).

5 Ejemplo de Preparación 20

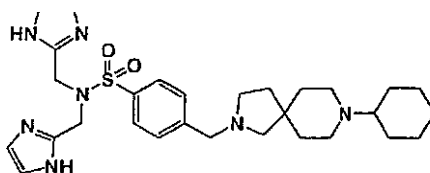
4-formil-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)bencenosulfonamida

- 10 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 5, con la excepción de que se usaron el compuesto (600 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 19, para obtener el compuesto del título (373 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28% = 80:10:1); RMN (CD₃OD) δ 4,59 (s, 4H), 6,91 (s, 4H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 21

15

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)bencenosulfonamida



- 20 Con el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20 y diclorhidrato de 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decano, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,49 (diclorometano:metanol:amoniac acuoso al 28% = 50:10:1);

- 25 RMN (CDCl₃): δ 1,10-1,30 (m, 6H), 1,60-1,68 (m, 8H), 1,79-1,92 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 4,52 (s, 4H), 6,91 (s, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

30 Excepto porque se usó el aldehído correspondiente en el Ejemplo 21 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20 y se usó la sal de amina o la amina correspondiente en lugar de diclorhidrato de 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decano, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 21 (5)

- 35 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil)bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,47 (cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28% = 80:10:1);

- 40 RMN (DMSO- d_6): δ 1,37-1,65 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,51 (s, 4H), 6,67-7,10 (m, 5H), 7,25 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 12,03-12,82 (m, 2H).

Ejemplo 21 (6)

- 45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-([2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,33 (cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28% = 80:10:1);

- 50 RMN (DMSO- d_6): δ 1,19-1,33 (m, 2H), 1,33-1,62 (m, 6H), 2,03-2,21 (m, 4H), 2,21-2,42-(m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,51 (s, 4H), 6,62-7,16 (m, 6H), 7,23-7,34 (m, J = 8,10 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 5,10, 1,50 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 12,04-12,65 (m, 2H).

Ejemplo 21 (7)

- 55 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,31 (cloroformo:metanol:amoniac acuoso al 28% = 80:10:1);

- 60 RMN (DMSO- d_6): δ 1,17-1,32 (m, 2H), 1,32-1,59 (m, 6H), 2,02-2,20 (m, 7H), 2,21-2,40 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,50 (s, 4H), 6,70-7,06 (m, 5H), 7,26 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,70 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,70 Hz, 2H),

12,01-12,73 (m, 2H).

Ejemplo 21 (8)

5 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

10 RMN (DMSO- d_6): δ 1,13-1,34 (m, 2H), 1,36-1,63 (m, 6H), 1,92-2,12 (m, 2H), 2,17-2,39 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,52 (s, 4H), 6,71-6,85 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,94-7,11 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 12,14-12,58 (m, 2H).

Ejemplo 21 (9)

15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

20 RMN (DMSO- d_6): δ 1,19-1,35 (m, 2H), 1,36-1,60 (m, 6H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,19-2,40 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,52 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 6,82-6,99 (m, 4H), 7,25 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 11,80-13,16 (m, 2H).

Ejemplo 21 (10)

25 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

30 RMN (DMSO- d_6): δ 1,39-1,59 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,17-2,44 (m, 6H), 3,16 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,56-3,65 (m, 2H), 4,51 (s, 4H), 6,66-7,13 (m, 5H), 7,29 (d, J = 5,10 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 12,08-12,65 (m, 2H).

Ejemplo 21 (11)

35

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,65 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 40:9:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,45-1,55 (m, 8H), 2,31-2,37 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,44 (s, 4H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 7,22 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplos 21(12)

45

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,65 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 40:9:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,45-1,55 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,44 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 21 (17)

55

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencenosulfonamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 90:10:1);

60 RMN (CDCl₃): δ 1,62-1,98 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,34-2,76 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,43 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,58-11,24 (m, 2H).

Ejemplo 21 (21)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencenosulfonamida

- 5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,66-1,95 (m, 4H), 2,34-2,74 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,43 (s, 4H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 4H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,59-11,36 (m, 2H).

10 Ejemplo de Preparación 22

[*trans*-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo

- 15 A una solución en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) de ácido *trans*-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (2,17 g), se le añadió lentamente una solución 1 N de complejo borano-tetrahidrofurano/tetrahidrofurano (17,8 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y después, la capa acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin purificar el residuo, se obtuvo el compuesto del título (1,6 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 20 TLC: Fr 0,60(acetato de etilo);
 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,16 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,80-1,84 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,37 (m, 1H).
- 25

Ejemplo de Preparación 23

(*trans*-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

- 30 A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto (1,6 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 22, se le añadió un reactivo de Dess-Martin (3,97 g) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), y después la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 8:2) para obtener el compuesto del título (1,60 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 35 TLC: Fr 0,80(acetato de etilo);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,09-1,24 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,00-2,20 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 4,40 (m, 1H). 9,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H).
- 40

Ejemplo de Preparación 24

{*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (402 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 23 y 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decano (500 mg), para obtener el compuesto del título (806 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.
- TLC: Fr 0,55(diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 50 RMN (CDCl₃): δ 0,91-1,86 (m, 24H), 1,45 (s, 9H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,46-2,51 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 4,35 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 25

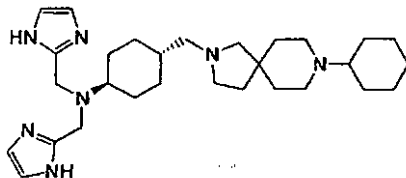
- 55 Triclorhidrato de *trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexanoamina

A una solución en metanol (3 ml) del compuesto (806 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 24, se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano (6 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (749 mg), que tenía las siguientes propiedades físicas sin purificación del residuo.

60 TLC: Fr 0,17(diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CD₃OD) δ 1,19-2,24 (m, 24H), 3,00-4,00 (m, 12H).

Ejemplo 26

trans-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina



5

Con el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 25 y 1H-imidazol-2-carbaldehído, se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 Descripción: amorfo; TLC: Fr 0,55 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 50:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 0,79-0,90 (m, 2H), 1,10-1,31 (m, 8H), 1,54-1,65 (m, 7H), 1,81-1,90 (m, 8H), 2,15 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 7H), 3,77 (s a, 4H), 6,98 (s a, 4H).

Ejemplo 26 (1) a Ejemplo 26 (16)

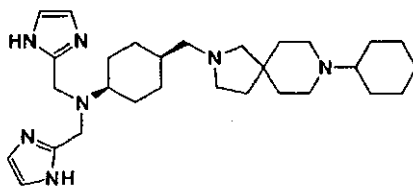
15

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 26, excepto porque se usó la amina correspondiente en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25 en el Ejemplo 26, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 26 (1)

20

cis-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

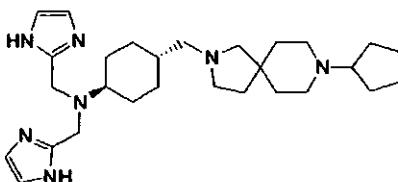


25 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,70 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,94 (m, 25H), 2,18-2,63 (m, 12H), 3,71 (s, 4H), 7,02 (s, 4H).

Ejemplo 26 (2)

30

trans-4-[(8-ciclopentil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina



35 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,69 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,75-0,98 (m, 4H), 1,14-1,96 (m, 19H), 2,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,29-2,59 (m, 8H), 3,77 (s, 4H), 6,98 (s, 4H).

Ejemplo 26 (3)

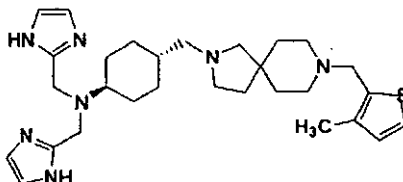
trans-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexanamina

45 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,69 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,75-1,96 (m, 16H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,20-

2,58 (m, 9H), 3,78 (s, 4H), 6,99 (s, 4H).

Ejemplo 26 (4)

5 *trans*-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)ciclohexanamina

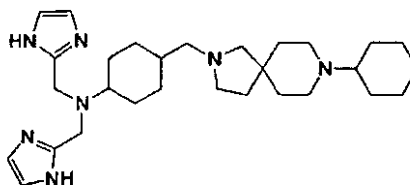


Descripción: amorfo;

10 TLC: Fr 0,69 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,77-1,98 (m, 15H), 2,05-2,63 (m, 14H), 3,58 (s, 2H), 3,68-3,79 (m, 4H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 4H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 26 (5)

15 4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

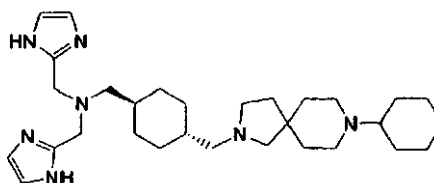


20 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 50:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,00-2,02 (m, 24H), 2,04-2,68 (m, 9H), 2,41 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 7,02 (s, 4H).

Ejemplo 26 (6)

25 1-{*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



30 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,76-1,94 (m, 26H), 2,14-2,38 (m, 2H), 2,19 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,32 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,42-2,56 (m, 5H), 3,58 (s, 4H), 7,05 (s, 4H).

35 Ejemplo 26 (7)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinilmetil)ciclohexanamina

Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 0,85 (m, 1H), 1,00-1,98 (m, 24H), 2,12-2,38 (m, 5H), 2,42-2,60 (m, 7H), 3,80-3,94 (m, 4H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,62 (m, 1H).

Ejemplo 26 (8)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]ciclohexanamina

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,32 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,85 (m, 1H), 1,00-2,00 (m, 24H), 2,10-2,34 (m, 5H), 2,40-2,57 (m, 7H), 2,62 (s, 3H), 3,78-3,94 (m, 4H), 6,97-7,11 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 12,55 (m, 1H).

Ejemplo 26 (9)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(3-metil-2-piridinil)metil]ciclohexanamina

15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (m, 1H), 1,00-1,97 (m, 24H), 2,12-2,34 (m, 5H), 2,38-2,60 (m, 10H), 3,70-3,90, (m, 4H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 12,28 (m, 1H).

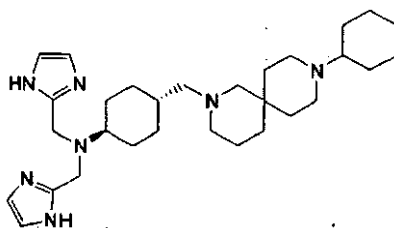
Ejemplo 26 (10)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

25 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (m, 1H), 1,00-1,97 (m, 24H), 2,12-2,35 (m, 5H), 2,42-2,61 (m, 7H), 3,87-3,92, (m, 4H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 10,89 (m, 1H).

Ejemplo 26 (11)

trans-4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina



35 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,65-2,10 (m, 29H), 2,16-2,33 (m, 4H), 2,39-2,59 (m, 6H), 3,80 (s, 4H), 7,01 (s, 4H).

Ejemplo 26 (12)

trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

45 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,43 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,72-2,07 (m, 23H), 2,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27-2,79 (m, 10H), 3,79 (s, 4H), 7,01 (s, 4H).

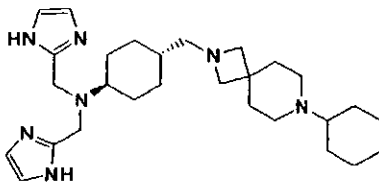
Ejemplo 26 (13)

50 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

55 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,85 (m, 1H), 1,00-1,96 (m, 24H), 2,10-2,34 (m, 5H), 2,38-2,60 (m, 7H), 3,85-3,93, (m, 2H), 4,00-4,06 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 10,07-10,21 (m, 1H).

Ejemplo 26 (14)

trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina



5

Descripción: amorfo;

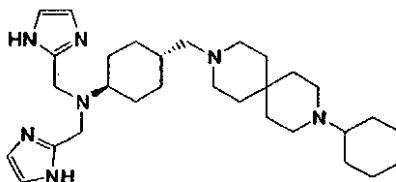
TLC: Fr 0,60 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,74-1,95 (m, 23H), 2,16-2,29 (m, 3H), 2,36-2,55 (m, 5H), 2,93 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 7,00 (s, 4H).

10

Ejemplo 60 (1) a Ejemplo 60 (93)

trans-4-[(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina



15

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

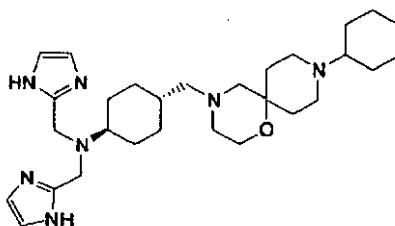
RMN (CDCl₃): δ 0,72-1,96 (m, 27H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,16-2,33 (m, 5H), 2,40-2,60 (m, 5H), 3,78 (s, 4H), 7,01 (s, 4H).

20

Ejemplo 26 (16)

trans-4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

25



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,58 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,64-2,03 (m, 25H), 2,11 (s, 2H), 2,22-2,35 (m, 3H), 2,43-2,65 (m, 5H), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 4H), 7,01 (s, 4H).

30

Ejemplo de Preparación 27

35 2,2'-[[4-(dietoximetil)bencil]imino]bis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida)

Con 4-(dietoximetil)benzaldehído (250 mg) y el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 3 (470 mg), se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:10%-amoniaco acuoso saturado-metanol = 1:0 → 10:1) para obtener el compuesto del título (580 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

TLC: Fr 0,56 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 80:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,80 (s, 12H), 1,23 (m, 3H).

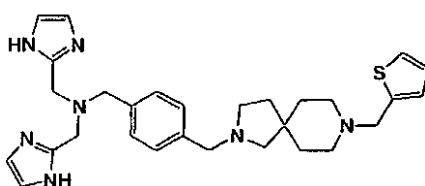
Ejemplo de Preparación 28

4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]benzaldehído

- 5 Excepto porque se usó el compuesto (575 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 27, se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 5 para obtener el compuesto del título (290 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.
 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 80:20:4);
 10 RMN (CDCl₃): δ 9,92 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,62 (s, 2H).

Ejemplo 29

- 15 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[[8-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]metanamina



- 20 Con el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 28 (80 mg) y 8-(2-tienil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano (160 mg), se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoniaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 7:3) para obtener el compuesto del título (122 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.
 Descripción: amorfo;
 25 TLC: Fr 0,29 (amoniaco acuoso al 28%:metanol = 2:98);
 RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,67 (m, 6H), 2,32-2,46 (m, 6H), 2,54-2,65 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 8H), 3,67 (s, 2H), 6,86-6,97 (m, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,18-7,31 (m, 5H).

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 27 → Ejemplo de Preparación 28 → Ejemplo 29, excepto porque se usó un aldehído correspondiente y una amina correspondiente en lugar de 4-(dióximetil)benzaldehído y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3 en el Ejemplo de Preparación 27, y una amina correspondiente en lugar de 8-(2-tienil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano en el Ejemplo 29, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 35 Ejemplo 29 (1)

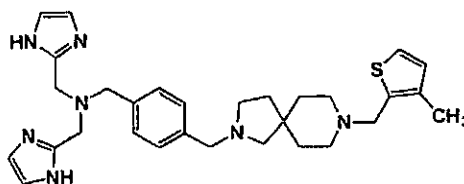
N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-N-[4-(2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-ilmetil)bencil]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina

- Descripción: amorfo;
 40 TLC: Fr 0,24 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 80:10:1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 1,29-1,43 (m, 4H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,82-2,05 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53-2,70 (m, 5H), 2,70-2,87 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,83-4,01 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 1H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44-7,57 (m, 3H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 12,20-12,92 (m, 1H).

- 45 Ejemplo 29 (2)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[[8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]metanamina

- 50



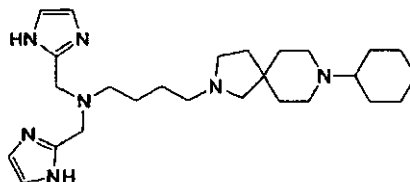
- Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,23 (amoniaco acuoso al 28%:metanol = 2:98);

RMN (CDCl₃): δ 1,54-1,67 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,32-2,47 (m, 6H), 2,54-2,67 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 10H), 6,73-6,80 (m, 1 H), 7,00-7,08 (m, 4H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 4H).

Ejemplo 29 (3)

5

4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)butan-1-amina

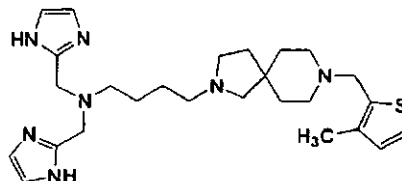


TLC: Fr 0,91 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

10 RMN (CD₃OD) δ 1,14-1,33 (m, 5H), 1,36-1,52 (m, 4H), 1,55-1,68 (m, 6H), 1,79-2,03 (m, 5H), 2,23-2,46 (m, 8H), 2,49-2,63 (m, 5H), 3,68 (s, 4H), 6,99 (s, 4H).

Ejemplo 29 (4)

15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}butan-1-amina



TLC: Fr 0,91 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

20 RMN (CD₃OD): δ 1,34-1,52 (m, 5H), 1,52-1,72 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,25-2,61 (m, 12H), 3,62 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 4H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 29 (5)

25 *N*-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,43 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);

30 RMN (DMSO-*d*₆): δ 0,96-1,29 (m, 5H), 1,33-1,55 (m, 8H), 1,59-1,74 (m, 4H), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 4H), 2,26-2,46 (m, 5H), 2,56-2,89 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,70 (d, J = 13,50 Hz, 1H), 3,82-4,13 (m, 4H), 7,00-7,16 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 7,80, 4,80 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,42-7,56 (m, 3H), 8,50-8,65 (m, 1H), 12,48 (s, 1H).

Ejemplo 29 (6)

35 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}propan-1-amina

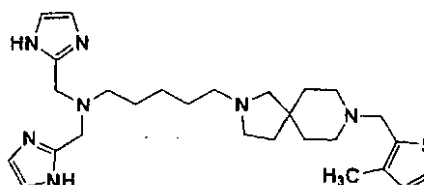
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,70 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

40 RMN (CD₃OD) δ 1,48-1,69 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,26-2,61 (m, 12H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 6,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 4H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 29 (7)

45 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}-1-pentanamina



Descripción: amorfo;

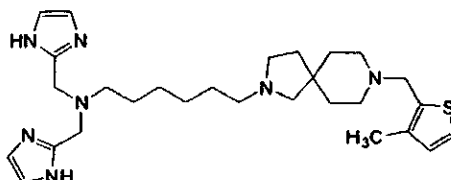
TLC: Fr 0,70 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD): δ 1,16-1,30 (m, 2H), 1,33-1,51 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,29-2,51 (m, 10H), 2,53-2,66 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 4H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

5

Ejemplo 29 (8)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}hexano-1-amina



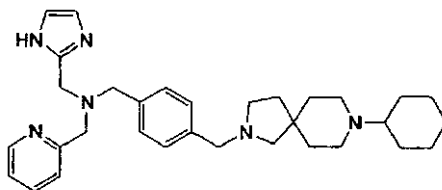
10

TLC: Fr 0,75 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,11-1,32 (m, 4H), 1,34-1,50 (m, 4H), 1,54-1,72 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,26-2,53 (m, 10H), 2,53-2,63 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 4H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

15 Ejemplo 29 (9)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinilmetil)metanamina



20

TLC: Fr 0,80 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,04-1,31 (m, 6H), 1,55-1,67 (m, 6H), 1,74-1,92 (m, 4H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,46-2,63 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,16-7,39 (m, 5H), 7,54-7,66 (m, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,41-8,50 (m, 1H).

25 Ejemplo 29 (10)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-piridinilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

30 TLC: Fr 0,78 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD): δ 1,11-1,33 (m, 6H), 1,54-1,68 (m, 6H), 1,74-1,92 (m, 4H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,48-2,63 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,79-7,87 (m, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

35 Ejemplo 29 (11)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-piridinilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,78 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

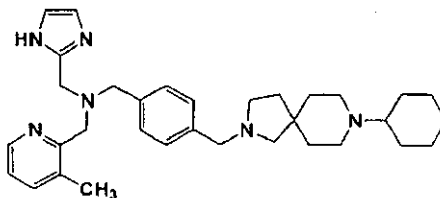
RMN (CD₃OD) δ 1,01-1,32 (m, 6H), 1,52-1,68 (m, 6H), 1,72-1,91 (m, 4H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,46-2,64 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,68 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

45

Ejemplo 29 (12)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(3-metil-2-piridinil)metil]metanamina

5



TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,06-1,42 (m, 6H), 1,55-1,69 (m, 6H), 1,74-1,92 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,48-2,62 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,11-7,29 (m, 5H), 7,46-7,60 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H).

10

Ejemplo 29 (13)

N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(1-piperidinil)etanamina

15

TLC: Fr 0,85 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD): δ 1,14-1,31 (m, 6H), 1,50-1,70 (m, 12H), 1,77-1,96 (m, 4H), 2,21-2,67 (m, 17H), 3,56 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,19-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 29 (14)

N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(4-morfolinil)etanamina

20

TLC: Fr 0,83 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,15-1,32 (m, 6H), 1,53-1,68 (m, 6H), 1,73-1,96 (m, 4H), 2,19-2,64 (m, 17H), 3,56 (s, 2H), 3,59-3,65 (m, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,16-7,39 (m, 4H).

25

Ejemplo 29 (15)

N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-2-(1H-imidazol-1-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina

30

TLC: Fr 0,74 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,03-1,39 (m, 6H), 1,59-1,74 (m, 6H), 1,79-2,04 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,48-2,68 (m, 3H), 2,68-2,85 (m, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,91-7,06 (m, 3H), 7,10-7,37 (m, 4H), 7,50 (t, J = 1,2 Hz, 1H).

35

Ejemplo 29 (16)

N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-2-(1H-imidazol-4-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina

40

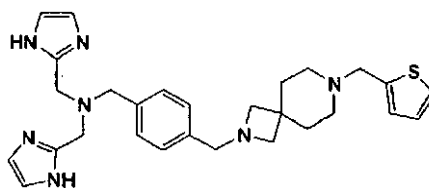
TLC: Fr 0,72 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CD₃OD) δ 1,08-1,36 (m, 6H), 1,51-1,69 (m, 6H), 1,74-1,99 (m, 4H), 2,19-2,43 (m, 3H), 2,49-2,79 (m, 10H), 3,56 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H), 7,51 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

Ejemplo 29 (17)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]bencil)metanamina

50



Descripción: amorfo;

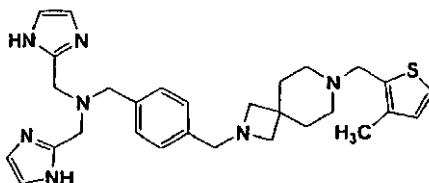
TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃) δ 1,73-1,80 (m, 4H), 2,29-2,42 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (18)

5

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)-metil}bencil]metanamina



10

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,39 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

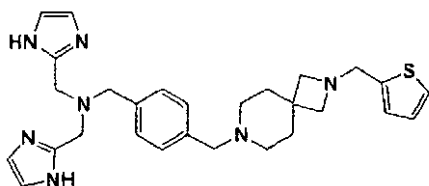
RMN (CDCl₃): δ 1,72-1,80 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,27-2,43 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 6,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15

Ejemplo 29 (19)

20

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}metil}bencil)metanamina



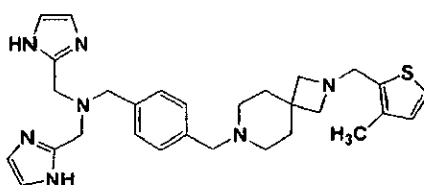
Descripción: amorfo;

25 TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,70-1,78 (m, 4H), 2,24-2,38 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

30 Ejemplo 29 (20)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)-metil}bencil]metanamina



35

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,70-1,79 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,23-2,41 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

40

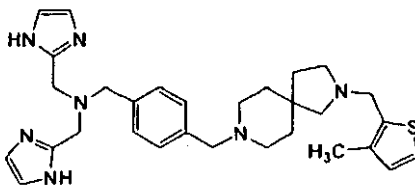
Ejemplo 29 (21)

N-bencil-1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

- 5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,59 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CD₃OD) δ 1,13-1,36 (m, 6H), 1,53-1,72 (m, 6H), 1,74-1,99 (m, 4H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,49-2,66 (m, 6H), 3,52 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,15-7,46 (m, 9H).

10 Ejemplo 29 (22)

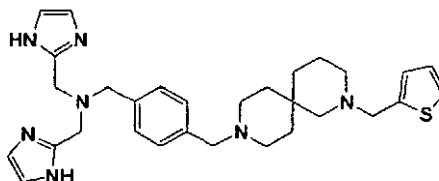
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)-metil]bencil]metanamina



- 15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,66 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (23)

- 25 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)-bencil]metanamina



- 30 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,37 (m, 2H), 1,41-1,64 (m, 6H), 2,08-2,47 (m, 8H), 3,41 (s, 2H); 3,59 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,16-7,32 (m, 5H).

35 Ejemplo 29 (24)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil)-bencil]metanamina

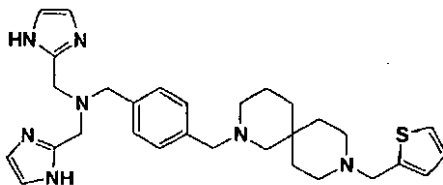
- 40 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,37 (m, 2H), 1,40-1,67 (m, 6H), 2,12-2,45 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

45

Ejemplo 29 (25)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-bencil) metanamina

5



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,38 (m, 2H), 1,45-1,64 (m, 6H), 2,01-2,16 (m, 2H), 2,25-2,45 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (26)

15

N-{4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:2);

20 RMN (CD₃OD) δ 1,00-1,44 (m, 12H), 1,56-1,70 (m, 7H), 1,75-1,93 (m, 4H), 2,21-2,34 (m, 1H), 2,34-2,66 (m, 10H), 3,23-3,40 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,27 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9,00 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (27)

25

1-{4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil) metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,49 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:2);

30 RMN (CD₃OD) δ 1,08-1,32 (m, 6H), 1,53-1,67 (m, 6H), 1,74-1,95 (m, 4H), 2,16-2,31 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,43-2,63 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

35

Ejemplo 29 (28)

1-{4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,51 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:2);

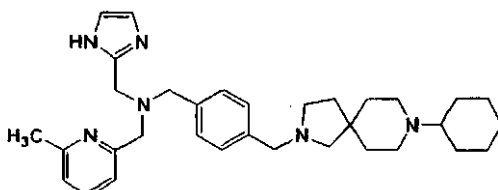
40 RMN (CD₃OD) δ 0,94-1,35 (m, 6H), 1,42-1,68 (m, 6H), 1,70-1,93 (m, 4H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,45-2,65 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

45

Ejemplo 29 (29)

1-{4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-((6-metil-2-piridinil)metil)metanamina

50



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,60 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:2);

RMN (CD₃OD): δ 1,12-1,32 (m, 6H), 1,52-1,69 (m, 6H), 1,71-1,98 (m, 4H), 2,19-2,33 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,48-2,66 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo 29 (30)

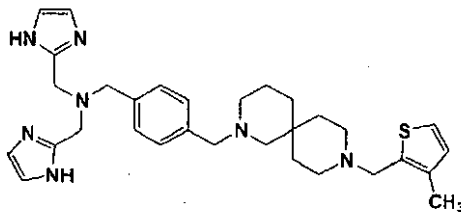
1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N,N-bis(2-piridinilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,53 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CD₃OD): δ 1,03-1,35 (m, 6H), 1,46-1,70 (m, 6H), 1,73-1,99 (m, 4H), 2,26 (s, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,46-2,68 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,75 (s, 4H), 7,09-7,48 (m, 6H), 7,52-7,73 (m, 2H), 7,74-7,87 (m, 2H), 8,26-8,53 (m, 2H).

Ejemplo 29 (31)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)bencil]metanamina



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,38 (m, 2H), 1,44-1,64 (m, 6H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,24-2,47 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 6,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H).

Ejemplo 29 (32)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,19 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,47-1,63 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,28-2,55 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (33)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil)-bencil]metanamina

Descripción: amorfo;

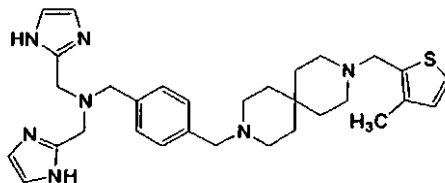
TLC: Fr 0,21 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,41-1,54 (m, 8H), 2,31-2,45 (m, 8H), 3,45 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (34)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({4-[(9-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil)bencil]metanamina

5



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,16 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,41-1,53 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,46 (m, 8H), 3,45 (s, 2H), 3,57-3,61 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (35)

15 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil)bencil]metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,45-1,60 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,28-2,43 (m, 4H), 2,49-2,61 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,85-6,89 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 4,8, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,19 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (36)

25

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil)bencil]metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,42-1,60 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,29-2,45 (m, 4H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 6,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 4H).

Ejemplo 29 (37)

35

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({7-[(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil)bencil]metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,71-1,93 (m, 4H), 2,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,49-2,71 (m, 6H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,75 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 4H), 7,17 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H).

45

Ejemplo 29 (38)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil)bencil]metanamina

50

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,31 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

55 RMN (CDCl₃): δ 1,71-1,94 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,49-2,73 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 6,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 4H), 7,07 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (41)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]metanamina

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,54 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CD₃OD): δ 1,10-1,38 (m, 6H), 1,54-1,71 (m, 6H), 1,74-1,95 (m, 4H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,49-2,68
 10 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 5,87-5,94 (m, 1H), 5,95-6,01 (m, 1H), 6,45-
 6,59 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,25 (s, 4H).

Ejemplo 29 (42)

1-{4-[(1'-ciclohexilspiro[indolo-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)metil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,96-1,35 (m, 6H), 1,51-2,09 (m, 8H), 2,20-2,40 (m, 3H), 2,81-2,97 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,61 (s,
 20 4H), 3,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 6,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,63-6,72 (m, 1H), 6,97-7,16 (m, 6H), 7,22-7,42 (m, 4H).

Ejemplo 29 (43)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(8-fenil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}metanamina

25 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,62-1,77 (m, 6H), 2,42 (s, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 3,07-3,17 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,66
 (s, 2H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,07 (s, 4H), 7,19-7,37 (m, 6H).

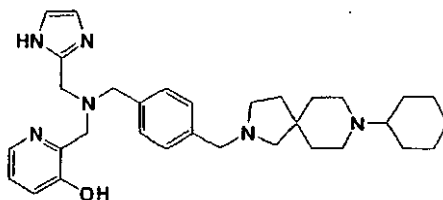
Ejemplo 29 (44)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(4-[[2-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]bencil)metanamina

35 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,30 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:8:2);
 RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,66 (m, 6H), 2,30-2,45 (m, 6H), 2,58-2,67 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,77
 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,19-7,34 (m, 5H).

Ejemplo 29 (45)

2-[[{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-3-piridinol



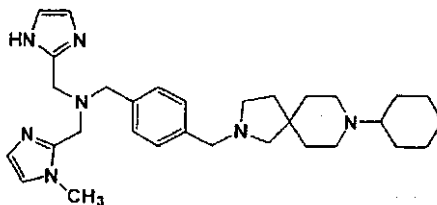
45 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,28 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CD₃OD) δ 1,02-1,37 (m, 6H), 1,58-1,72 (m, 6H), 1,72-2,01 (m, 4H), 2,24-2,44 (m, 3H), 2,52-2,65 (m, 6H), 3,55
 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,10-7,22 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 5H), 7,83-7,96 (m, 1H).

50

Ejemplo 29 (46)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

5



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,41 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CD₃OD): δ 1,02-1,33 (m, 6H), 1,53-1,68 (m, 6H), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,43-2,61 (m, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,25 (s, 4H).

Ejemplo 29 (47)

15

4-[[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,14 (s, 6H), 1,52-1,65 (m, 6H), 2,26 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,44-2,60 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (48)

25

4-[[8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

Descripción: amorfo;

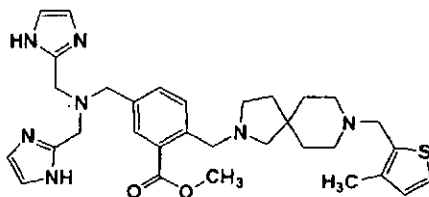
TLC: Fr 0,31 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,20 (s, 6H), 1,50-1,65 (m, 8H), 2,20-2,61 (m, 10H), 3,56 (s, 2H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,95-7,09 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (49)

35

5-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]-2-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil}benzoato de metilo



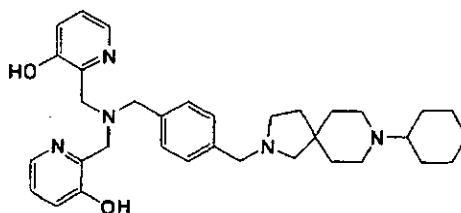
40 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);

45 RMN (DMSO-d₆): δ 1,37-1,54 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,18-2,35 (m, 6H), 2,40 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,81-7,20 (m, 4H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 11,81-12,28 (m, 2H).

Ejemplo 29 (50)

2,2'-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]imino)bis(metileno)]di(3-piridinol)



5

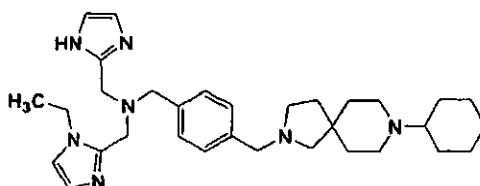
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,34 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CD₃OD) δ 0,95-1,36 (m, 6H), 1,48-1,68 (m, 6H), 1,71-1,96 (m, 4H), 2,20-2,46 (m, 3H), 2,48-2,63 (m, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 6,86-7,44 (m, 8H), 7,81-8,09 (m, 2H).

Ejemplo 29 (51)

15 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-[(1-etil-1H-imidazol-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-il)metil)metanamina



Descripción: amorfo;

20 TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CD₃OD) δ 1,17 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,62-1,70 (m, 6H), 1,78-2,02 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,67-2,82 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,88 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 4H).

25 Ejemplo 29 (52)

1-[4-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-il)metil)metanamina

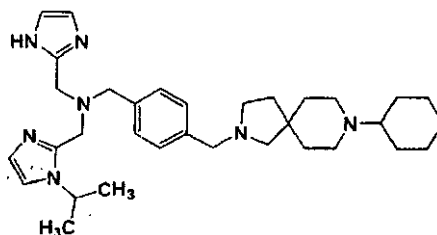
30 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,67 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,53-1,65 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,31-2,43 (m, 6H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 7,07 (s, 4H), 7,21-7,35 (m, 4H).

35 Ejemplo 29 (53)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-il)metil)-N-[(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina



40

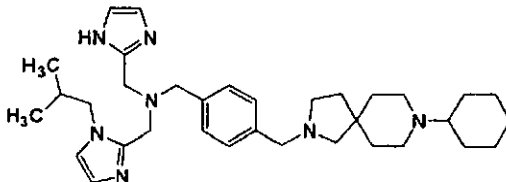
TLC: Fr 0,80 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

45 RMN (CDCl₃): δ 1,02-1,28 (m, 6H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,52-1,68 (m, 6H), 1,69-1,96 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,43-2,51 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05-7,17 (m, 2H), 7,25-7,62 (m, 4H), 12,43 (m, 1H).

Ejemplo 29 (54)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

5



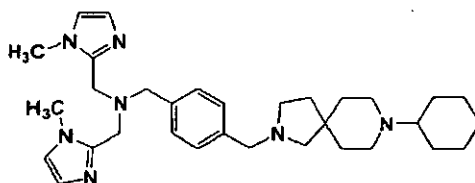
TLC: Fr 0,78 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07-1,29 (m, 6H), 1,52-1,68 (m, 6H), 1,73-2,01 (m, 5H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,40-2,51 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02-7,16 (m, 2H), 7,22-7,36 (m, 4H), 12,47 (m, 1H).

10

Ejemplo 29 (55)

15 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina



TLC: Fr 0,76 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,04-1,25 (m, 6H), 1,52-1,65 (m, 6H), 1,70-1,88 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,25-3,26 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 6,77-6,79 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H).

20

Ejemplo 29 (56)

25 1-{3-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,21 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 80:20:1);

RMN (CDCl₃): δ 0,99-1,30 (m, 6H), 1,41-2,01 (m, 10H), 2,13-2,82 (m, 13H), 3,66 (s, 6H), 6,94-7,13 (m, 5H), 7,13-7,24 (m, 3H), 11,33-11,91 (m, 2H).

30

Ejemplo 29 (57)

35 2-(2-[[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil](1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil)-1H-imidazol-1-il)etanol

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,72 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,94-1,38 (m, 6H), 1,53-1,66 (m, 6H), 1,70-1,93 (m, 4H), 2,19-2,33 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 2,42-2,52 (m, 4H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,28-7,42 (m, 4H), 12,19 (m, 1H).

40

Ejemplo 29 (59)

45 [2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-3-il]metanol

TLC: Fr 0,33 (amoniaco acuoso al 28%:metanol: cloroformo = 2:13:90);

RMN (CDCl₃): δ 1,10-1,24 (m, 5H), 1,48-1,64 (m, 5H), 1,69-1,85 (m, 6H), 2,12-2,27 (m, 2H), 2,37-2,51 (m, 4H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 7H), 3,84 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H).

50

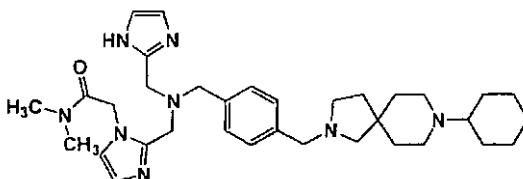
Ejemplo 29 (60)

1-[4-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

- 5 TLC: Fr 0,53 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 8:2:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 1,01-1,33 (m, 6H), 1,49-2,00 (m, 10H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,44-2,56 (m, 4H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 29 (61)

- 10 2-(2-[[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil] bencil](1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil)-1H-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida



- 15 TLC: Fr 0,74 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 RMN (CD₃OD) δ 0,84-1,40 (m, 6H), 1,37-1,71 (m, 6H), 1,72-1,99 (m, 4H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,44-2,73 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,40-3,72 (m, 8H), 4,61-4,94 (m, 2H), 6,76-7,05 (m, 4H), 7,11-7,40 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 30

- 20 6-([bis(1-[(dimetilamino)sulfonil]-1H-imidazol-2-il)metil)amino]carbonil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo

- 25 A una solución en diclorometano diclorometano (3 ml) de ácido 2-[(benciloxi)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico (188 mg), se le añadieron diisopropiletilamina (0,21 ml) y hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (345 mg). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos. A esta solución, se le añadió el compuesto (284 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 3. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato sódico anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoniacu acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 → 10:1) para obtener el compuesto del título (219 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,70 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);
 35 RMN (CDCl₃) δ 2,65 (s, 6H), 2,80 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,27 (m, 8H).

Ejemplo de Preparación 36

- 40 1-[4-(dietoximetil)fenil]-*N*-[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, excepto porque se usó 4-(dietoximetil)benzaldehído en lugar de 2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida y 1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metanamina en lugar de bencilamina, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 45 TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (J=7,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,52 (m, 6H), 1,24 (m, 6H), 0,88 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 37

N-[4-(dietoximetil)bencil]-*N*-[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1H-imidazol-2-carboxamida

- 55 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 30, con la excepción de que se usaron el compuesto (1,93 g) obtenido en el Ejemplo de Preparación 36 y ácido 1 H-imidazol-2-carboxílico (773 mg) y después el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:0 → 10:1) para obtener el compuesto del título (977 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 7,41 (m, 4H), 7,15 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,37 (s,

1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,51 (m, 6H), 1,25 (m, 6H), 0,82 (t, J = 8,1 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 38

5 *N*-(4-formilbencil)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida

Al compuesto (970 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 37, se le añadió una solución al 50% de ácido trifluoroacético-diclorometano (10 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido

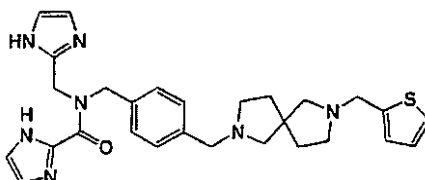
10 sódico (20 ml) al residuo. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para concentrar. Sin purificar el residuo, el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 80:10:1);

15 RMN (CDCl₃): δ 9,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,08 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,87 (s, 2H).

Ejemplo 39

20 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida



Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (107 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 8 en lugar de 2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida y 2-(2-tienil-metil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano (86 mg) en lugar de bencilamina, para obtener el compuesto del título (97 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,65 (cloroformo:metanol:amoniacuoso al 28% = 40:9:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,69-1,92 (m, 4H), 2,38-2,67 (m, 8H), 3,57 (s, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,50 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 11,39 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 39, excepto porque se usó una amina correspondiente en lugar de 2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano en el Ejemplo 39, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 39 (1)

40 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil}bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,56 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

45 RMN (CDCl₃): δ 1,53-1,75 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 4H), 2,41 (s, 2H), 2,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (2)

50 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 50:10:1);

55 RMN (CDCl₃): δ 1,26-1,36 (m, 2H), 1,42-1,65 (m, 6H), 2,10-2,46 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 3,6, 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (3)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,25-1,36 (m, 2H), 1,43-1,65 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,20-2,47 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (4)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-{{9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida

15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,63 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,26-1,38 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 6H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,6, 5,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (5)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida

25 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,67 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,25-1,37 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 6H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,26-2,44 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (6)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida

35 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 50:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,65 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,22-2,40 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (10)

N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida

45 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,46 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 80:20:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,03-1,58 (m, 7H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 6H), 1,98-2,61 (m, 7H), 2,69-2,89 (m, 2H), 2,93-3,07 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 39 (13)

N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto poco polar)

60 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,75 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,82-2,08 (m, 25H), 2,03-2,69 (m, 11 H), 4,00-4,33 (m, 1H), 4,44-5,13 (m, 2H), 5,48-7,31 (m, 4H), 9,96-10,60 (m, 1H), 12,13-12,66 (m, 1H).

65

Ejemplo 39 (14)

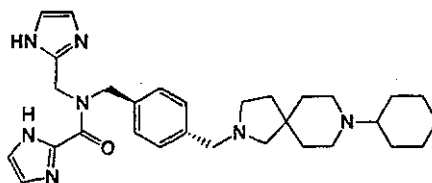
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto altamente polar)

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,75 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,80-2,04 (m, 25H), 2,09-2,68 (m, 11 H), 4,14-4,45 (m, 1H), 4,54-5,14 (m, 2H), 5,47-7,28 (m, 4H)
 9,93-10,50 (m, 1H), 12,31-12,71 (m, 1H).

Ejemplo 39 (18)

N-({*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil}metil)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida

15 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);
 20 RMN (CDCl₃): δ 0,63-1,98 (m, 26H), 2,09-2,32 (m, 5H), 2,37-2,57 (m, 6H), 3,37-4,40 (m, 2H), 4,61-5,09 (m, 2H),
 6,89-7,07 (m, 2H), 7,14-7,35 (m, 2H), 11,95-12,26 (m, 2H).

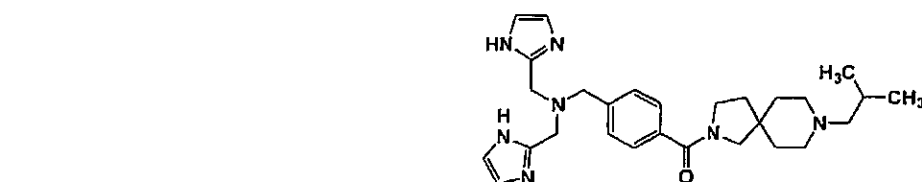


Ejemplo 40 (1) a Ejemplo 40 (79)

25 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 → Ejemplo de Preparación 2 → Ejemplo de Preparación 5, excepto porque se usó un ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 4-formilbenzoico y una amina correspondiente en lugar de 2,2'-[iminobis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida) en Ejemplo de Preparación 4, y una amina correspondiente se usó en lugar de bencilamina en Ejemplo de Preparación 2, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 40 (1)

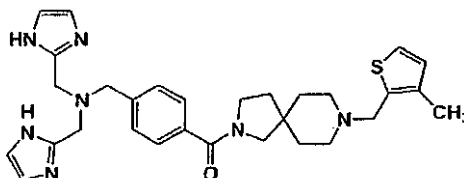
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil]metanamina



40 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33-1,83 (m, 7H), 1,86-2,45 (m, 6H), 3,15-3,63
 (m, 10H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 4H), 11,95-12,09 (m, 2H).

Ejemplo 40 (2)

45 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-carbonil]bencil]metanamina



Descripción: amorfo;

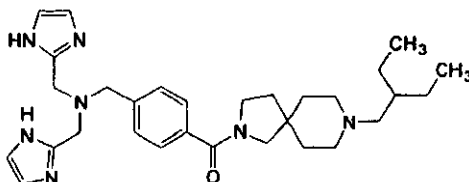
TLC: Fr 0,35 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

5 RMN (DMSO- d_6): δ 1,35-1,81 (m, 6H), 2,04-2,57 (m, 7H), 3,17-3,65 (m, 12H), 6,73-6,83 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 4H), 12,03 (s, 2H).

Ejemplo 40 (3)

10

1-(4-[[8-(2-etilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



Descripción: amorfo;

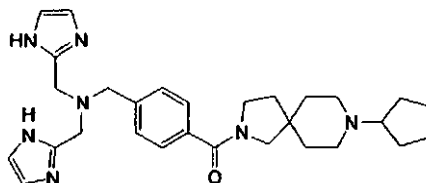
TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

15 RMN (DMSO- d_6): δ 0,72-0,86 (m, 6H), 1,13-1,80 (m, 11H), 1,95-2,46 (m, 6H), 3,16-3,66 (m, 10H), 6,77-6,94 (m, 2H), 7,06-7,18 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 4H), 11,97-12,12 (m, 2H).

Ejemplo 40 (4)

20

1-{4-[[8-(ciclopentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



Descripción: amorfo;

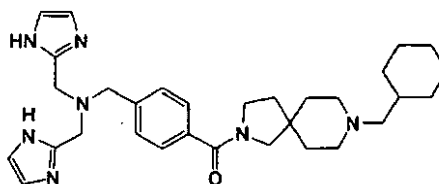
25 TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 1,09-1,85 (m, 14H), 2,06-2,58 (m, 5H), 3,14-3,62 (m, 10H), 6,77-6,92 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 4H), 12,00-12,18 (m, 2H).

Ejemplo 40 (5)

30

1-(4-[[8-(ciclohexilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



35 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 0,62-1,79 (m, 17H), 1,92-2,44 (m, 6H), 3,14-3,71 (m, 10H), 6,78-6,94 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 11,94-12,12 (m, 2H).

40 Ejemplo 40 (6)

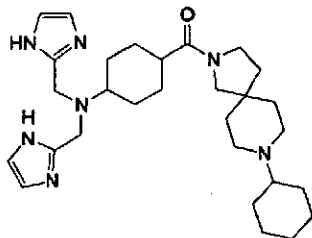
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]-bencil)metanamina

45 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,44 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO- d_6): δ 1,34-1,82 (m, 6H), 2,07-2,66 (m, 7H), 3,18-3,66 (m, 12H), 6,77-7,28 (m, 8H), 7,38-7,51 (m, 4H), 11,96-12,08 (m, 2H).

Ejemplo 40 (7)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina

5

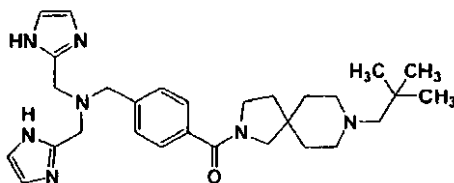
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:13:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,14-1,92 (m, 24H), 2,24-2,67 (m, 7H), 3,21-3,56 (m, 4H), 3,79-4,41 (m, 4H), 6,83-7,05 (m, 4H).

10

Ejemplo 40 (8)

1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

15

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,31 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 0,74-0,88 (m, 9H), 1,34-1,79 (m, 6H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,15-2,60 (m, 4H), 3,16-3,66 (m, 10H), 6,79-6,91 (m, 2H), 7,06-7,18 (m, 2H), 7,37-7,51 (m, 4H), 11,97-12,11 (m, 2H).

20

Ejemplo 40 (9)

1-{4-[(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,34 (m, 6H), 1,35-1,70 (m, 8H), 1,70-1,92 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 4H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,64-3,80 (m, 2H), 7,01 (s, 4H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 11,20-12,11 (m, 2H).

30

Ejemplo 40 (10)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil]-bencil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,34-1,68 (m, 8H), 2,40-2,52 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,67-3,80 (m, 4H), 6,89 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 7,22 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

40

Ejemplo 40 (11)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil]bencil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,34-1,68 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,39-2,52 (m, 4H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,65-3,80 (m, 2H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 4H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

50

7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (12)

5 1-{*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]ciclohexil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

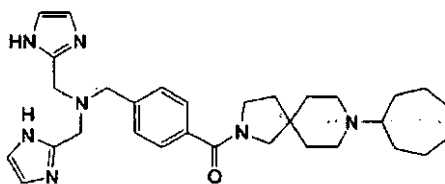
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,47 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,75-2,10 (m, 25H), 2,16-2,72 (m, 8H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 7,03 (s, 4H).

Ejemplo 40 (13)

15 1-{4-[(8-cicloheptil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



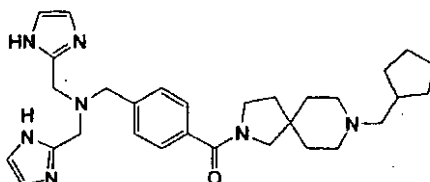
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,14 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (DMSO-d₆): δ 1,16-1,78 (m, 18H), 2,12-2,60 (m, 5H), 3,15-3,62 (m, 10H), 6,82-6,88 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 4H), 11,97-12,09 (m, 2H).

Ejemplo 40 (14)

25 1-(4-[[8-(ciclopentilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



Descripción: amorfo;

30 TLC: Fr 0,15 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 0,96-1,81 (m, 15H), 1,95-2,59 (m, 6H), 3,17-3,65 (m, 10H), 6,82-6,88 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 4H), 11,99-12,11 (m, 2H).

Ejemplo 40 (15)

35 1-(4-[[8-(ciclopropilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,15 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

40 RMN (DMSO-d₆): δ -0,06-0,12 (m, 2H), 0,32-0,51 (m, 2H), 0,61-0,93 (m, 1H), 1,35-1,81 (m, 6H), 2,03-2,62 (m, 6H), 3,16-3,66 (m, 10H), 6,78-6,91 (m, 2H), 7,05-7,19 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 12,00-12,14 (m, 2H).

Ejemplo 40 (16)

45 1-{4-[(2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

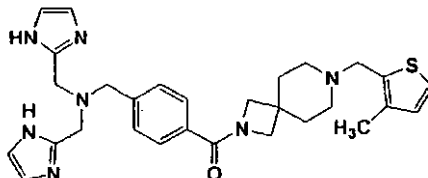
TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 0,88-1,30 (m, 6H), 1,50-1,90 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 3,04 (s, 4H), 3,24-3,42 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,60-3,77 (m, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (17)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il}carbonil)encil]metanamina

5



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,76-1,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,28-2,52 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (18)

15

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}carbonil)encil]metanamina

Descripción: amorfo;

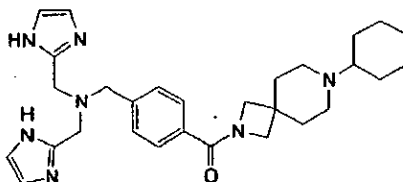
TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,64-1,92 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 3,11 (s, 4H), 3,24-3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,60-3,80 (m, 4H), 6,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (19)

25

1-{4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



30

Descripción: amorfo;

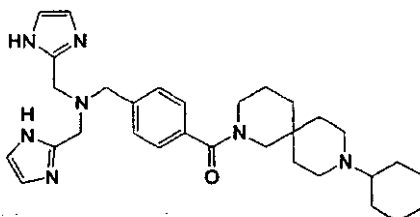
TLC: Fr 0,25 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

35 RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,32 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 7H), 2,26 (m, 1H), 2,40-2,57 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (20)

35

1-{4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



40

Descripción: amorfo;

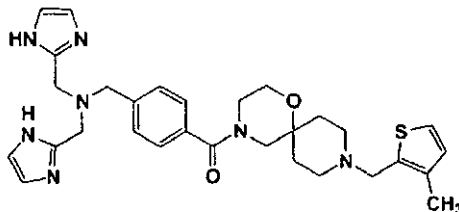
TLC: Fr 0,25 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

45 RMN (CDCl₃): δ 0,96-2,78 (m, 23H), 3,17 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,48-3,80 (m, 8H), 7,03 (s, 4H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 11,30-12,11 (m, 2H).

Ejemplo 40 (21)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-((9-((3-metil-2-tienil)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]un-dec-4-il)carbonil)bencil]metanamina

5



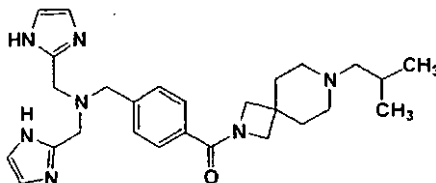
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,48 (m, 2H), 1,60-1,98 (m, 2H), 2,08-2,63 (m, 7H), 3,18-3,85 (m, 14H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (22)

15 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-((7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil)bencil]metanamina



Descripción: amorfo;

20 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,70-1,88 (m, 5H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,18-2,40 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (23)

25

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-((2-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)carbonil)bencil]metanamina

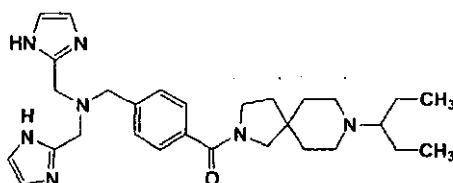
Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,50-1,90 (m, 5H), 2,24-2,30 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,50-3,74 (m, 8H), 7,04 (s, 4H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (24)

35 1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,58 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 0,73-0,91 (m, 6H), 1,09-1,82 (m, 10H), 1,97-2,65 (m, 5H), 3,13-3,67 (m, 10H), 6,78-6,91 (m, 2H), 7,04-7,19 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 4H), 11,97-12,13 (m, 2H).

Ejemplo 40 (25)

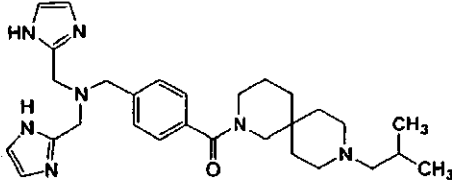
1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(8-isopropil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil}metanamina

5 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,98-1,10 (m, 6H), 1,50-1,88 (m, 6H), 2,25-2,80 (m, 5H), 3,22-3,74 (m, 10H), 7,03 (s, 4H), 7,32-7,44 (m, 4H).

Ejemplo 40 (26)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}-metanamina

15



20 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,25 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,98 (m, 6H), 1,20-2,54 (m, 15H), 3,12-3,40 (m, 2H), 3,45-3,80 (m, 8H), 7,04 (s, 4H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (27)

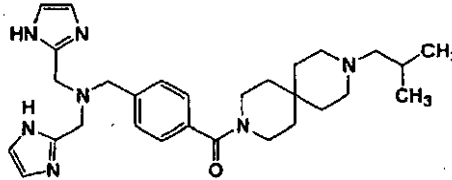
25 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil}metanamina

30 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,72 (m, 8H), 2,00-2,65 (m, 7H), 3,10-3,80 (m, 12H), 6,76 (m, 1H), 7,04 (s, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (28)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]bencil}-metanamina

40

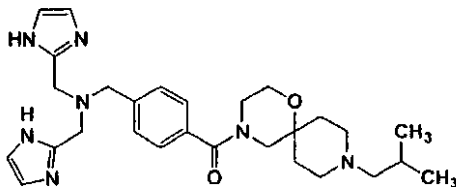


45 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,32-1,68 (m, 8H), 1,77 (m, 1H), 2,06 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,26-2,43 (m, 4H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1

Hz, 2H).

Ejemplo 40 (29)

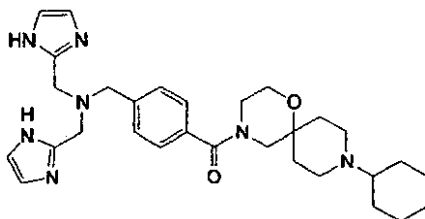
- 5 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]-bencil}metanamina



- 10 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 0,78-0,98 (m, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,64-1,92 (m, 4H), 1,98-2,58 (m, 6H), 3,18-3,88 (m, 12H), 7,05 (s, 4H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15 Ejemplo 40 (30)

1-{4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



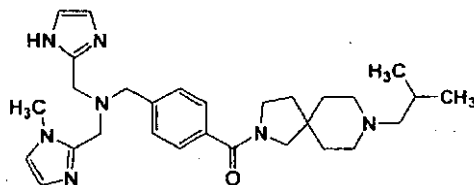
- 20 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,98 (m, 14H), 2,25 (m, 1H), 2,40-2,68 (m, 4H), 3,15-3,84 (m, 12H), 7,06 (s, 4H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,91-11,62 (m, 2H).

25

Ejemplo 40 (31)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil}-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]metanamina

30



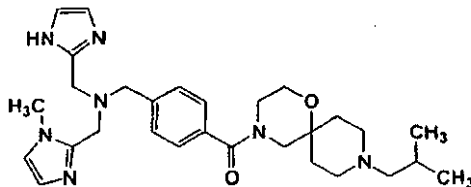
Descripción: amorfo;

- 35 TLC: Fr 0,55 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40-1,91 (m, 7H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,12-2,56 (m, 4H), 3,26 (s, 1H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 5H), 3,65-3,76 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,38-7,55 (m, 4H), 12,28-12,50 (m, 1H).

Ejemplo 40 (32)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-[4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

5



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,78-0,92 (m, 6H), 1,13-1,90 (m, 5H), 1,94-2,58 (m, 6H), 3,08-3,85 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 12,29-12,50 (m, 1H).

Ejemplo 40 (33)

15

1-(1H-imidazol-2-il)-N-[4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]bencil]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

Descripción: amorfo;

20 TLC: Fr 0,66 (acetato de etilo:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,32-1,64 (m, 8H), 1,67-1,84 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 4H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,59-3,60 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 4H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 40 (34)

25

1-[4-[(9-ciclopentil-2,9-diazaespiro [5,5]undec-2-il)carbonil]fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

30 TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,19-1,96 (m, 16H), 2,09-2,78 (m, 5H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,47-3,80 (m, 8H), 7,04 (s, 4H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (35)

35

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[[9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]-carbonil]bencil] metanamina

Descripción: amorfo;

40 TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,83 (m, 12H), 2,10-2,78 (m, 5H), 3,10-3,80 (m, 12H); 3,85-4,08 (m, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (36)

45

1-[4-[[8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil) metanamina

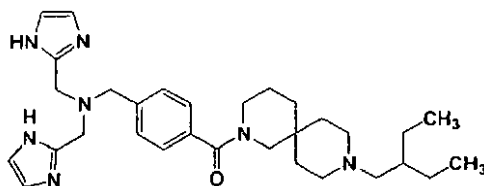
Descripción: amorfo;

50 TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,33-1,80 (m, 6H), 2,11-2,59 (m, 10H), 3,18-3,64 (m, 12H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 4H), 12,00-12,10 (m, 2H).

Ejemplo 40 (37)

1-(4-[[9-(2-etilbutil)-2,9-diazaespiro [5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



5

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,70-0,90 (m, 6H), 1,10-1,72 (m, 13H), 1,80-2,52 (m, 6H), 3,18 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,45-3,80 (m, 8H), 7,04 (s, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (38)

1-(4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

15

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 0,70-0,90 (m, 9H), 1,20-1,70 (m, 8H), 1,82 (m, 1H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,42-2,60 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,45-3,78 (m, 8H), 7,03 (s, 4H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H).

20

Ejemplo 40 (39)

1-(4-[[9-(ciclohexilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

25

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,70-0,95 (m, 2H), 1,05-1,80 (m, 17H), 1,85-2,20 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,48-3,80 (m, 8H), 7,03 (s, 4H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (40)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(2-metilbencil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]-bencil)metanamina

35

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,18-1,75 (m, 8H), 1,95-2,59 (m, 7H), 3,10-3,80 (m, 12H), 7,02 (s, 4H), 7,04-7,18 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 40 (41)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-((9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro [5,5]undec-2-il]carbonil) bencil]metanamina

45

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,72 (m, 8H), 2,08-2,35 (m, 2H), 2,40-2,64 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,40-3,75 (m, 10H), 3,79 (s, 3H), 6,79 (m, 1H), 7,03 (s, 4H), 7,09 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (42)

1-(4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

55

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 0,68-0,95 (m, 6H), 1,05-1,72 (m, 12H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 7H), 3,72 (m, 1H), 7,01 (s, 4H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (43)

1-{4-[(9-cicloheptil-2,9-diazaespiro [5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

- 5 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,20-2,04 (m, 20H), 2,24-2,83 (m, 5H), 3,15 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,50-3,78 (m, 8H), 7,03 (s, 4H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

10 Ejemplo 40 (44)

(2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]benzoil)-2,9-diazaespiro [5,5]undec-9-il]metil]-3-tienil)metanol

- 15 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,05-1,72 (m, 8H), 2,10-2,80 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 3,25-3,75 (m, 11 H), 4,45-4,65 (m, 2H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 4H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

20 Ejemplo 40 (45)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]- undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina

- 25 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,11 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,20-2,70 (m, 18H), 2,90-3,78 (m, 13H), 7,04 (s, 4H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

30 Ejemplo 40 (46)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina

- 35 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,21 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,80 (m, 12H), 1,90 (m, 1H), 2,05-2,28 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,50-2,76 (m, 5H), 3,17 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 7H), 3,72 (m, 1H), 7,04 (s, 4H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

40 Ejemplo 40 (47)

1-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- 45 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,49 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,43-1,85 (m, 7H), 1,94-2,58 (m, 6H), 3,21 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,62-3,75 (m, 7H), 6,80 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H).

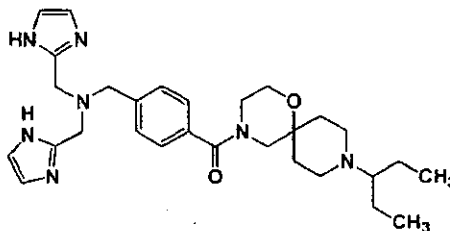
Ejemplo 40 (48)

- 50 1-{4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,49 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);
RMN (CDCl₃): δ 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,30-1,64 (m, 8H), 1,69-1,86 (m, 1H), 2,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26-2,42 (m, 4H), 3,33 (s, 8H), 3,69 (s, 8H), 6,80 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (49)

1-(4-{{9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



5

Descripción: amorfo;

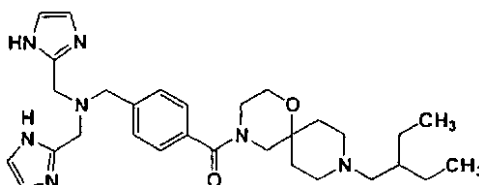
TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

10 RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,97 (m, 6H), 1,15-1,90 (m, 8H), 2,00-2,65 (m, 5H), 3,22 (m, 1H), 3,35-3,88 (m, 11 H), 7,05 (s, 4H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,70-12,06 (m, 2H).

Ejemplo 40 (50)

1-(4-{{9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

15



Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

20 RMN (CDCl₃): δ 0,75-0,93 (m, 6H), 1,16-1,45 (m, 7H), 1,60-1,90 (m, 2H), 2,00-2,53 (m, 6H), 3,23 (m, 1H), 3,67-3,85 (m, 11 H), 7,06 (s, 4H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (51)

25 1-(4-{{9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

30 RMN (CDCl₃): δ 0,73-0,95 (m, 9H), 1,24-1,45 (m, 2H), 1,40-1,90 (m, 2H), 1,94-2,12 (m, 2H), 2,30-2,63 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,35-3,88 (m, 11 H), 7,06 (s, 4H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (52)

35 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil)encil]metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 1,24-1,46 (m, 2H), 1,63-1,94 (m, 2H), 2,22-2,69 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 3,32-3,86 (m, 16H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (53)

45 (2-[[4-(4-{{bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino}metil}benzoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-3-tienil)metanol

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

50 RMN (CDCl₃): δ 1,08-1,30 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,25-2,70 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 3,35-3,85 (m, 13H), 4,55 (s, 2H), 6,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (54)

1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro [5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,93 (m, 16H), 2,34-2,65 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 3,33-3,85 (m, 11 H), 7,06 (s, 4H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,82-11,81 (m, 2H).

10 Ejemplo 40 (55)

1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro [5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

15 TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,22-1,98 (m, 12H), 2,26 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,35-3,88 (m, 11 H), 7,06 (s, 4H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

20 Ejemplo 40 (56)

1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]bencil)metanamina

Descripción: amorfo;

25 TLC: Fr 0,18 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,20-1,95 (m, 8H), 2,33-2,65 (m, 5H), 3,15-3,85 (m, 14H), 3,92-4,06 (m, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (57)

30 1-(4-[[9-(ciclohexilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

35 RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,94 (m, 2H), 1,05-1,90 (m, 13H), 1,98-2,52 (m, 6H), 3,22 (m, 1H), 3,30-3,85 (m, 11 H), 7,05 (s, 4H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (58)

40 1-{4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-metanamina

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,59 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 40:10:2);

45 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (s, 6H), 1,16-1,93 (m, 5H), 1,95-2,54 (m, 6H), 3,05-3,87 (m, 6H), 3,34 (s, 6H), 3,69 (s, 6H), 6,80 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,22-7,38 (m, 4H).

Ejemplo 40 (59)

50 1-{4-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

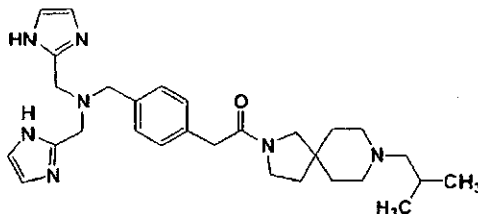
RMN (CDCl₃): δ 0,98-1,32 (m, 6H), 1,40-1,97 (m, 10H), 2,13-2,67 (m, 5H), 3,24-3,66 (m, 12H), 7,02 (s, 4H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 10,84-12,01 (m, 2H).

55

Ejemplo 40 (60)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]bencil}metanamina

5



TLC: Fr 0,43 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,83-0,91 (m, 6H), 1,48-1,86 (m, 7H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,11-2,51 (m, 4H), 3,25-3,66 (m, 12H), 7,02 (s, 4H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 10,60-12,03 (m, 2H).

10

Ejemplo 40 (61)

1-(4-[[7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

15 TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,19-1,50 (m, 4H), 1,68-1,82 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,32-2,50 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (62)

20

1-(4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

25 RMN (CDCl₃): δ 0,84 (s, 9H), 1,68-1,85 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 2,32-2,52 (m, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (63)

30

1-(4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,19 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,85 (s, 9H), 1,60-1,92 (m, 4H), 2,21 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 3,22-3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 7,01 (s, 4H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (64)

35

1-(4-[[9-(1-etilpropil)-3,9-diazaespiro [5,5]undec-3-il]carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

40 RMN (CDCl₃): δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,21-1,63 (m, 12H), 2,13 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,65-3,80 (m, 2H), 7,01 (s, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), , 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (65)

45

1-{3-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

TLC: Fr 0,41 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

50 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,34 (m, 6H), 1,44-1,92 (m, 10H), 2,15-2,73 (m, 5H), 3,24-3,76 (m, 10H), 7,03 (s, 4H), 7,28-7,43 (m, 3H), 7,66-7,72 (m, 1H).

Ejemplo 40 (66)

55

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{3-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]bencil}metanamina

TLC: Fr 0,46 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,47-1,88 (m, 7H), 1,97-2,56 (m, 6H), 3,25-3,75 (m, 10H), 7,03 (s, 4H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,66-7,72 (m, 1H).

Ejemplo 40 (67)

1-(4-{[9-(2,2-dimetilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

- 5 TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,85 (s, 9H), 1,35-1,64 (m, 8H), 2,03 (s, 2H), 2,40-2,52 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,65-3,80 (m, 2H), 7,00 (s, 4H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (68)

10

1-(4-{2-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

- 15 TLC: Fr 0,35 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,79-0,90 (m, 9H), 1,43-1,60 (m, 4H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,26-2,58 (m, 4H), 3,25-3,66 (m, 12H), 7,03 (s, 4H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 2H).

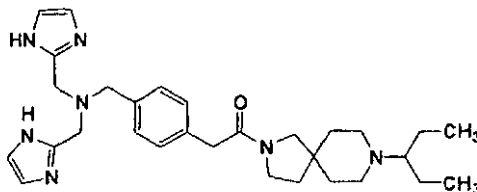
Ejemplo 40 (69)

20 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]bencil)metanamina

- 25 TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,75-0,90 (m, 6H), 0,96-1,84 (m, 13H), 1,90-2,42 (m, 6H), 2,59-3,59 (m, 4H), 3,59-3,69 (m, 6H), 7,03-7,10 (m, 4H), 7,16-7,41 (m, 4H).

Ejemplo 40 (70)

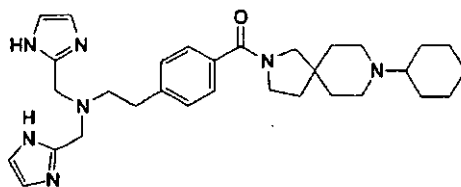
1-(4-{2-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina



- 30 TLC: Fr 0,25 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,18-1,57 (m, 8H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 1H), 2,26-2,57 (m, 4H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 40 (71)

2-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

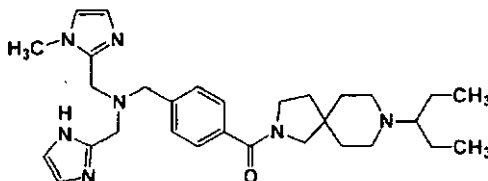


- 40 TLC: Fr 0,19 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,35 (m, 6H), 1,46-2,00 (m, 10H), 2,12-2,90 (m, 9H), 3,20-3,75 (m, 8H), 7,01 (s, 4H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H).

Ejemplo 40 (72)

1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

5



TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,80-0,96 (m, 6H), 1,18-1,82 (m, 10H), 2,13 (m, 1H), 2,26-2,60 (m, 4H), 3,21-3,74 (m, 13H), 6,88 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H).

10

Ejemplo 40 (73)

1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

15

TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,80-0,88 (m, 9H), 1,48-1,85 (m, 6H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,27-2,60 (m, 4H), 3,22-3,73 (m, 13H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H).

Ejemplo 40 (74)

1-(4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

25

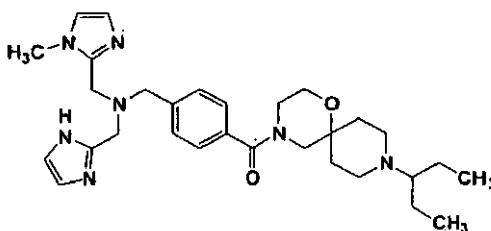
TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,92 (m, 9H), 1,60-1,85 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,27-2,62 (m, 4H), 3,15-3,85 (m, 15H), 6,89 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (75)

30

1-(4-[[9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina



35

TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,95 (m, 6H), 1,15-1,85 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 2,22-2,62 (m, 4H), 3,15-3,85 (m, 15H), 6,89 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 40 (76)

1-(4-[[8-(ciclohexil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

45

TLC: Fr 0,42 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,91-1,38 (m, 6H), 1,38-2,86 (m, 16H), 3,20-3,32 (m, 1H), 3,36-3,54 (m, 5H), 3,57-3,74 (m, 6H), 6,83-6,94 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,34-7,60 (m, 4H).

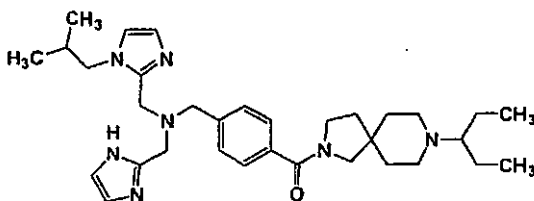
Ejemplo 40 (77)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-[4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil]-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- 5 TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,99 (m, 12H), 1,29-2,68 (m, 14H), 2,92-3,32 (m, 1H), 3,37-3,57 (m, 5H), 3,57-3,82 (m, 6H), 6,85-6,93 (m, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,33-7,56 (m, 4H).

10 Ejemplo 40 (78)

1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina



- 15 TLC: Fr 0,37 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,73-1,04 (m, 12H), 1,09-2,72 (m, 16H), 3,05-3,28 (m, 1H), 3,33-3,55 (m, 5H), 3,57-3,88 (m, 6H), 6,84-6,93 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,34-7,60 (m, 4H).

20 Ejemplo 40 (79)

1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- 25 TLC: Fr 0,50 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,65-0,97 (m, 15H), 1,29-1,89 (m, 6H), 1,89-2,17 (m, 3H), 2,20-2,68 (m, 4H), 3,17-3,32 (m, 1H), 3,34-3,55 (m, 5H), 3,57-3,82 (m, 6H), 6,85-6,93 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H).

Ejemplos 41 (1) a Ejemplo 41 (3)

- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 → Ejemplo de Preparación 2 → Ejemplo de Preparación 5, excepto porque se usó una amina correspondiente en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3 en Ejemplo de Preparación 19, y una amina correspondiente en lugar de bencilamina en Ejemplo de Preparación 2, para obtener el siguiente compuesto.

35 Ejemplo 41 (1)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]bencil]metanamina

- 40 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,35 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24-1,45 (m, 4H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63-1,78 (m, 1H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02-2,37 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 7,09 (s, 4H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

45 Ejemplo 41 (2)

1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-sulfonil]bencil]metanamina

- 50 Descripción: amorfo;
 TLC: Fr 0,36 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,27-1,46 (m, 4H), 1,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12-2,49 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 4H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
- 55

Ejemplo 41 (3)

1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,43 (m, 10H), 1,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68-1,84 (m, 4H), 2,12-2,57 (m, 5H), 3,08 (s, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,43-11,18 (m, 2H).

10

Ejemplo de Preparación 42

2-[4-(metoxicarbonil)bencil]-3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

15 En una atmósfera de argón, a una solución en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) de hidruro sódico (60%, 94 mg), se le añadió una solución en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) de 3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (514 mg) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante una hora. La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) de 4-(bromometil)benzoato de metilo (442 mg). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 0,5 N (20

20

ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se combinó con la capa orgánica, se lavó a su vez con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 1:2) para obtener el compuesto del título (553 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,51 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,49 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,43 (s,

30 Ejemplo de Preparación 43

2-[4-(hidroximetil)bencil]-3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

35 En una atmósfera de argón, a una solución en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) del compuesto (453 mg) obtenido mediante la reacción anterior, se le añadió borohidruro de litio (26 mg). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

40

sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 1:4) para obtener el compuesto del título (365 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,18(n-hexano:acetato de etilo = 4:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

45 Ejemplo de Preparación 44

2-(4-formilbencil)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una solución en dimetilsulfóxido (7,5 ml)-acetato de etilo (1,5 ml) del compuesto (332 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 43 y trietilamina (1,85 ml), se le añadió una solución en dimetilsulfóxido (1,5 ml) complejo trióxido de azufre-piridina (430 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se combinó con la capa orgánica, se lavó a su vez con agua, ácido clorhídrico 0,5 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 0:1) para obtener el compuesto del título (335 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55

TLC: Fr 0,38 (acetato de etilo);

60 RMN (CDCl₃): δ 10,01 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,44 (s,

Ejemplo de Preparación 45

2-(4-[[bis(1-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-imidazol-2-il)metil]amino]metil]bencil)-3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

5 Con el compuesto (330 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 44 y el compuesto (525 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 3, se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título (486 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

10 TLC: Fr 0,19 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,81 (s, 12H), 2,35 (s, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

15 Ejemplo de Preparación 46

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

20 Una solución en ácido clorhídrico 2 N (5 ml) del compuesto (480 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 45 se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 12 con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:amoníaco acuoso saturado al 10%-metanol = 1:0 →

25 7:3) para obtener el compuesto del título (277 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

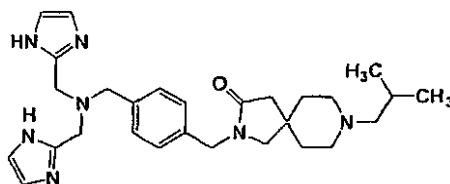
TLC: Fr 0,32(diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 70:30:3);

RMN (CDCl₃): δ 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (s, 4H), 4,42 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,77 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 2H), 1,52 (m, 4H).

30 Ejemplo 47

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

35 Con el compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 46 e isobutil aldehído (47 mg), se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2 para obtener el compuesto del título (29 mg, 51%) que tenía las siguientes propiedades físicas.



40 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,54-1,64 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 1H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,07 (s, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (1) a Ejemplo 48 (14)

50 Excepto porque se usó el carbonilo correspondiente en el Ejemplo 47 en lugar de isobutil aldehído, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 47 para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 48 (1)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

55 Descripción: amorfo;
TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28% = 90:10:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,33 (m, 6H), 1,54-1,68 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 4H), 2,17-2,31 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,38-2,59 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (2)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

5 Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,55-1,66 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,26-2,51 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

10

Ejemplo 48 (3)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

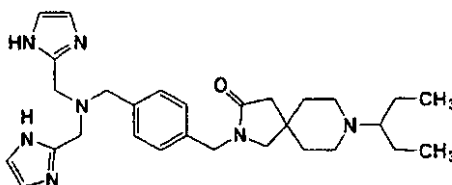
15 TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,82 (s, 9H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,36-2,46 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (4)

20

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona



TLC: Fr 0,16 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

25 RMN (CDCl₃): δ 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,16-1,49 (m, 4H), 1,49-1,65 (m, 4H), 2,05-2,17 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,36-2,47 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (5)

30

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

TLC: Fr 0,28 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

35 RMN (CDCl₃): δ 1,01-2,10 (m, 16H), 2,20-2,41 (m, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (6)

40

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

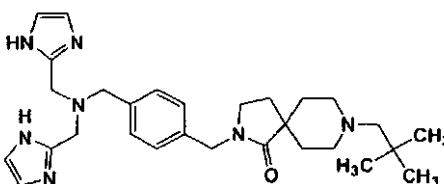
TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 1H), 1,86-2,13 (m, 8H), 2,76-2,86 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

45

Ejemplo 48 (7)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona



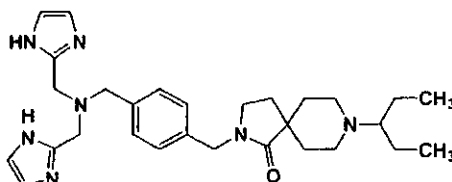
50

TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,87 (s, 9H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,72-2,84 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,07 (s, 4H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

5 Ejemplo 48 (8)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona



10 TLC: Fr 0,41 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
RMN (CDCl₃): δ 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,21-1,56 (m, 6H), 1,86-2,07 (m, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 2H), 3,13-3,21 (m, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15 Ejemplo 48 (9)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona

20 TLC: Fr 0,16 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,38 (m, 6H), 1,43-1,97 (m, 10H), 2,17-2,39 (m, 3H), 2,39-2,61 (m, 2H), 2,78-2,93 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,55 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

25 Ejemplo 48 (10)

2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona

30 TLC: Fr 0,26 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
RMN (CDCl₃): δ 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,45-1,58 (m, 2H), 1,70-1,88 (m, 4H), 2,03-2,42 (m, 7H), 2,66-2,78 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,02-7,10 (m, 6H), 7,21-7,28 (m, 2H).

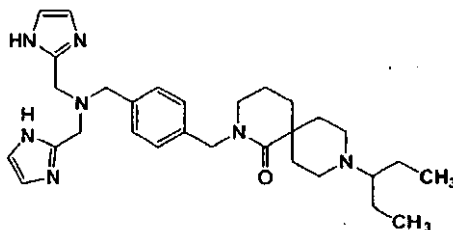
Ejemplo 48 (11)

35 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona

TLC: Fr 0,37 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
RMN (CDCl₃): δ 0,86 (s, 9H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,68-1,88 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 2,24-2,47 (m, 4H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (12)

45 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona



TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
RMN (CDCl₃): δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,18-1,89 (m, 10H), 2,08-2,33 (m, 3H), 2,39-2,55 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,04-7,09 (m, 6H), 7,21-7,27 (m, 2H).

50

Ejemplo 48 (13)

3-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-ciclohexil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

- 5 TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,99 (m, 14H), 2,23-2,40 (m, 1H), 2,49-2,77 (m, 4H), 3,13 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48 (14)

- 10 3-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-8-(1-etilpropil)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona

- TLC: Fr 0,27 (diclorometano:metanol:amoniacos acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 15 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,19-1,52 (m, 4H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,36-2,49 (m, 2H), 2,61-2,74 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 49

- 20 (dimetil)[2-(4-metilfenil)etoxi]silano de *terc*-butilo

- A una solución en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) de 2-(4-bromofenil)etanol (552 mg), se le añadieron imidazol (248 mg) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (453 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 97:3) para obtener el compuesto del título (829 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 25 TLC: Fr 0,51 (n-hexano:acetato de etilo = 50:1);
 30 RMN (CDCl₃): δ 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Ejemplo de Preparación 50

- 35 2-[4-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

- En una atmósfera de argón, una solución en tolueno anhidro (1 ml) de trisdibencilidenoacetona dipaladio (21 mg), bifenil-2-il(diciclohexil)fosfina (32 mg) y *terc*-butóxido potásico (306 mg) a temperatura ambiente durante una hora. A esta solución, se le añadió una solución en tolueno anhidro (2 ml) del compuesto (714 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 49 y 2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (594 mg). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante una hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se filtró a través de Celite (nombre comercial). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2 → 77:23) para obtener el compuesto del título (683 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 40 TLC: Fr 0,24(n-hexano:acetato de etilo = 19:1);
 45 RMN (CDCl₃): δ 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,87 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Ejemplo de Preparación 51

2-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo

- 55 A una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (657 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 50, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1,0 N, 2,8 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción, se le añadió salmuera saturada (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 67:33 → 36:67) para obtener el compuesto del título (423 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 60 TLC: Fr 0,44(n-hexano:acetato de etilo = 1:1);
 65 RMN (CDCl₃): δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,80 (dt, J = 6,6, 6,6 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,77 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,88 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 52

2-[4-(2-oxoetil)fenil]-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 44, con la excepción de que se usaron el compuesto (210 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 51 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 43, para obtener el compuesto del título (73 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,80(n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 10 RMN (CDCl₃): δ 9,69 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 1,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 53

- 15 2-(4-{2-[bis({1-[(dimetilamino)sulfonyl]-1H-imidazol-2-il)metil]amino}etil]fenil}-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (71 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 52 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1, y el compuesto (102 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 3 en lugar de bencilamina en Ejemplo de Preparación 2, para obtener el compuesto del título (131 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,43(diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

- 20 RMN (CDCl₃): δ 7,26 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,87(s, 12H), 2,76 (m, 2H), 1,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

25

Ejemplo de Preparación 54

2-[4-(2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina

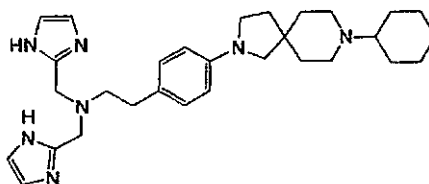
- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 46, con la excepción de que se usaron el compuesto (166 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 53 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 45 en el Ejemplo 46, para obtener el compuesto del título (92 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,21(diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 40:10:1);

- 35 RMN (CDCl₃): δ 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (s, 4H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,32 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,81 (m, 8H), 1,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,57 (m, 4H)

Ejemplo 55

- 40 2-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina



- 45 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (62 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 54 y ciclohexanona (21 mg), para obtener el compuesto del título (36 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,20 (diclorometano:metanol:amoniacu acuoso al 28% = 90:10:1);

- 50 RMN (CDCl₃): δ 1,03-1,35 (m, 6H), 1,53-1,95 (m, 10H), 2,19-2,88 (m, 9H), 3,09 (s, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,66 (s, 4H), 6,44-6,52 (m, 2H), 6,99 (s, 4H), 7,01-7,09 (m, 2H).

Ejemplo 55 (1)

2-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina

- 55 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 50 → Ejemplo de Preparación 51 → Ejemplo de Preparación 52 → Ejemplo de Preparación 53 → Ejemplo de Preparación 54 → Ejemplo 55, excepto porque se usó un alcohol correspondiente en lugar de 4-(2-hidroxiethyl)bromobenceno en Ejemplo de Preparación 49, para obtener el compuesto del título (36 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

Descripción: amorfo;

TLC: Fr 0,22 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 90:10:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,03-1,37 (m, 6H), 1,52-1,98 (m, 10H), 2,24-2,41 (m, 1H), 2,43-2,72 (m, 4H), 2,74-2,92 (m, 4H), 3,09 (s, 2H), 3,30 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 4H), 6,35-6,45 (m, 2H), 6,47-6,55 (m, 1H), 6,99 (s, 4H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 56

N,N-dimetil-2-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)metil)-1H-imidazol-1-sulfonamida

A una solución en ácido acético al 1%-dimetilformamida (40 ml) de bencilamina (2,32 g) y 2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (4,00 g) sintetizada en el Ejemplo 1, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,18 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción dos veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo: metanol = 9:1). A una solución en ácido acético al 1%-dimetilformamida (40 ml) del compuesto obtenido y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (2,38 g), se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,18 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción dos veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 9:1 → acetato de etilo:metanol: amoniaco acuoso al 28% = 29:1:0,2) para obtener un compuesto (3,10 g). Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 3, excepto porque se usó el compuesto obtenido, y después el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (1,66 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (acetato de etilo:metanol:amoniacuoso al 28% = 4:1:0,2);

RMN (CDCl₃) δ 2,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 57

4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro [4,5]dec-2-il]metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 → Ejemplo de Preparación 5 → Ejemplo de Preparación 8, excepto porque se usó la amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 56 en lugar de 2,2'-[iminobis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida) en Ejemplo de Preparación 4, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,80 (s, 9H), 1,37-1,57 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 2,23-2,55 (m, 6H), 2,27 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,57-3,77 (m, 2H), 4,36-4,80 (m, 4H), 6,77-6,96 (m, 2H), 7,00-7,14 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 12,07-12,44 (m, 1H).

Ejemplo 57 (1) a Ejemplo 57 (7)

Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 56 → Ejemplo 57, excepto porque se usó un aldehído correspondiente en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído en el Ejemplo de Preparación 56, y una amina correspondiente en lugar de 8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano en el Ejemplo 57, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 57 (1)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

TLC: Fr 0,24 (diclorometano:metanol:amoniacuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (DMSO-*d*₆): δ 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,36-1,55 (m, 6H), 1,55-1,72 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18-2,34 (m, 6H), 2,37-2,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,57-3,75 (m, 2H), 4,39-4,78 (m, 4H), 6,79-6,94 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35-7,50 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 12,05-12,47 (m, 1H).

Ejemplo 57 (2)

4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

TLC: Fr 0,23 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 0,83 (s, 9H), 1,36-1,58 (m, 6H), 2,14 (s, 2H), 2,17-2,35 (m, 4H), 2,40 (s, 2H), 2,54-2,65 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,52-3,77 (m, 2H), 4,34-4,80 (m, 4H), 6,78-6,94 (m, 2H), 7,01-7,16 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 12,09-12,48 (m, 1H).

5 Ejemplo 57 (3)

4-[[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

10 TLC: Fr 0,25 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (DMSO-d₆): δ 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,20-1,56 (m, 10H), 1,91-2,03 (m, 1H), 2,19-2,35 (m, 6H), 2,44-2,53 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,55-3,77 (m, 2H), 4,41-4,75 (m, 4H), 6,77-6,93 (m, 2H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37-7,47 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 12,13-12,46 (m, 1H).

15 Ejemplo 57 (4)

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

20 TLC: Fr 0,44 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,64-1,38 (m, 13H), 1,44-2,14 (m, 10H), 2,11-2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,40-2,66 (m, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,36-4,89 (m, 4H), 6,47-7,00 (m, 1H), 6,96-7,20 (m, 3H), 7,30-7,57 (m, 4H).

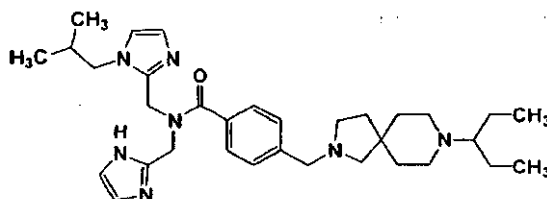
25 Ejemplo 57 (5)

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

30 TLC: Fr 0,39 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,37-1,90 (m, 7H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,16-2,44 (m, 6H), 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,33-4,93 (m, 4H), 6,79-6,95 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 3H), 7,28-7,56 (m, 4H).

35 Ejemplo 57 (6)

4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida



40 TLC: Fr 0,40 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,16-1,68 (m, 7H), 1,79-1,93 (m, 4H), 1,97-2,15 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,33-2,45 (m, 4H), 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,97 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,29-5,00 (m, 4H), 6,73-6,97 (m, 1H), 6,98-7,19 (m, 3H), 7,28-7,59 (m, 4H).

45 Ejemplo 57 (7)

4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

50 TLC: Fr 0,45 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);
 RMN (CDCl₃): δ 0,84 (s, 9H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,40-1,85 (m, 6H), 1,88-2,15 (m, 3H), 2,22-2,46 (m, 6H), 2,47-2,65 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,97 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,4 0-4,93 (m, 4H), 6,80-6,96 (m, 1H), 6,96-7,17 (m, 3H), 7,29-7,52 (m, 4H).

55

Ejemplo de Preparación 58

1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

- 5 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2 → Ejemplo de Preparación 3, excepto porque se usó 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído en lugar de 2-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida en Ejemplo de Preparación 2, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,63 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

RMN (CDCl₃): δ 3,63 (s, 6H), 3,87 (s, 4H), 6,82 (s, 2H), 6,93 (s, 2H).

10

Ejemplo 59

4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida

- 15 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 → Ejemplo de Preparación 8, excepto porque se usó la amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 58 en lugar de 2,2'-[iminobis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida) en Ejemplo de Preparación 4, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

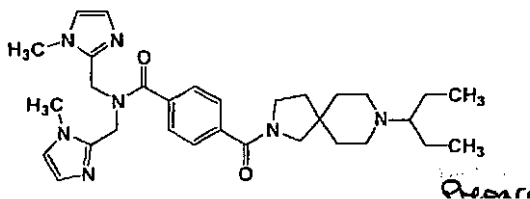
TLC: Fr 0,53 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

- 20 RMN (CDCl₃): δ 0,83 (s, 9H), 1,46-1,67 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,29-2,46 (m, 4H), 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,34-3,53 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,65-3,90 (m, 3H), 4,54-4,93 (m, 4H), 6,73-6,83 (m, 2H), 6,87-7,07 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 60

25

1-(4-[[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina



- 30 Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 → Ejemplo de Preparación 8, excepto porque se usó 8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano en lugar de 2,2'-[iminobis(metileno)]bis(*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida) en Ejemplo de Preparación 4, y la amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 58 en lugar de *trans*-4-piperidin-1-ilciclohexanoamina en Ejemplo de Preparación 8 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Fr 0,30 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,80-0,96 (m, 6H), 1,18-1,84 (m, 10H), 2,14 (m, 1H), 2,24-2,60 (m, 4H), 3,16-3,75 (m, 16H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 60 (1) a Ejemplo 60 (3)

40

La misma operación se realizó, excepto porque se usó una amina correspondiente en lugar de 8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano en el Ejemplo 60, para obtener el siguiente compuesto.

Ejemplo 60 (1)

45

1-(4-[[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

TLC: Fr 0,31 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

- 50 RMN (CDCl₃): δ 0,80-0,89 (m, 9H), 1,40-1,83 (m, 6H), 1,96-2,07 (m, 2H), 2,22-2,60 (m, 4H), 3,18-3,73 (m, 16H), 6,80 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H).

Ejemplo 60 (2)

55

1-(4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina

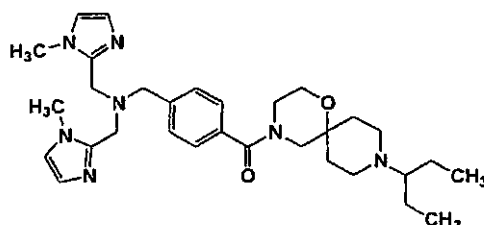
TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

RMN (CDCl₃): δ 0,72-0,90 (m, 9H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,28-2,62 (m, 4H), 3,12-3,80 (m, 18H),

6,79-6,81 (m, 2H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 4H).

Ejemplo 60 (3)

- 5 1-(4-[[9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]metanamina



TLC: Fr 0,34 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 9:1:0,1);

- 10 RMN (CDCl₃): δ 0,77-0,95 (m, 6H), 1,12-1,85 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 2,22-2,63 (m, 4H), 3,10-3,83 (m, 18H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 61

- 15 {4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}(oxo)acetato de etilo

Se añadió 4-[(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina (150 mg) a acetonitrilo (5 ml), y se añadieron gota a gota trietilamina (0,21 ml) y etilcloruro de oxalilo (0,11 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (235 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 20 TLC: Fr 0,48 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
 25 RMN (CDCl₃): δ 1,37 (t, J = 6,00 Hz, 3H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,59-3,75 (m, 2H), 4,26-4,44 (m, 3H), 4,58 (d, J = 7,32 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 62

- 30 ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}(oxo)acético

A una solución en etanol (3 ml) del compuesto (235 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 61, se le añadió hidróxido sódico 2 N en agua (0,75 ml). La solución de reacción se agitó durante 15 horas, y después se concentró añadiendo ácido clorhídrico 2 N para obtener el compuesto del título (240 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 35 TLC: Fr 0,20 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 RMN (CD₃OD): δ 1,28-1,53 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 1H), 4,18-4,37 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 63

- 40 {1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]piperidin-4-il}carbamato de *tert*-butilo

El compuesto (240 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 62, 8-(2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano (133 mg), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-orto-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (518 mg) y diisopropiletilamina (0,24 ml) se añadieron a dimetilformamida (5 ml), seguido de agitación durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió salmuera saturada, seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1 acetato de metilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 29:1:0,2 → 8:1:0,2) para obtener el compuesto del título (236 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 50 TLC: Fr 0,78 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,90 (d, J = 6,59 Hz, 6H), 1,32-1,87 (m, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,93-2,18 (m, 4H), 2,24-2,39 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 3,21-3,33 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,55 (t, J = 7,41 Hz, 2H), 3,64-3,77 (m, 2H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,48-4,60 (m, 1H).

55

Ejemplo de Preparación 64

1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]piperidin-4-amina

- 5 Excepto porque se usó el compuesto (236 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 63, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 25 se realizó para obtener el compuesto del título (144 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,29 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 10 RMN (CDCl₃): δ 0,81 (d, J = 6,59, 6H), 1,12-1,91 (m, 11 H), 1,99 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 2,08-2,46 (m, 4H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,97-3,12 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,53-3,76 (m, 2H), 4,23-4,42 (m, 1H).

Ejemplo 65

15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinamina

- Se realizó la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 2, con la excepción de que se usaron el compuesto (144 mg) obtenido en el Ejemplo de Preparación 64 en lugar de bencilamina y 1H-imidazol-2-carbaldehído (158 mg) en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1, para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 20 TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,84-0,94 (m, 6H), 1,32-2,00 (m, 11H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 2H), 2,35-2,53 (m, 2H), 2,59-2,85 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,15-3,91 (m, 9H), 4,42-4,56 (m, 1H), 7,03 (s, 4H).

Ejemplo 65 (1) a Ejemplo 65 (9)

- 25 Excepto porque se usó la amina correspondiente en lugar de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina en Ejemplo de Preparación 61 y usando usando la amina correspondiente en lugar de 8-(2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano en Ejemplo de Preparación 61, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 61 → Ejemplo de Preparación 62 → Ejemplo de Preparación 63 → Ejemplo de Preparación 64 → Ejemplo 65 se realizó para obtener el siguiente compuesto.

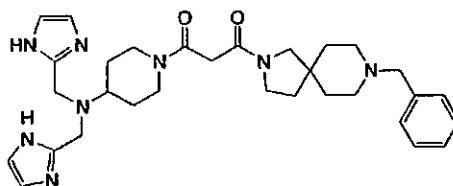
Ejemplo 65 (1)

- 35 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-{1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinil}metil)metanamina

TLC: Fr 0,40 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,84-0,91 (m, 6H), 0,97-1,21 (m, 2H), 1,46-1,97 (m, 10H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,17-2,52 (m, 6H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,17-3,38 (m, 2H), 3,41-3,71 (m, 7H), 4,39-4,53 (m, 1H), 7,04 (s, 4H).

Ejemplo 65 (2)

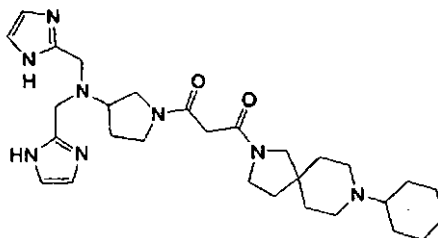
1-[3-(8-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina



- 45 TLC: Fr 0,43 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 1,21-1,98 (m, 10H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,42-2,64 (m, 3H), 2,69-2,82 (m, 1H), 2,96-3,13 (m, 1H), 3,24-3,63 (m, 8H), 3,66-3,83 (m, 4H), 3,83-3,97 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 7,01 (s, 4H), 7,20-7,37 (m, 5H).

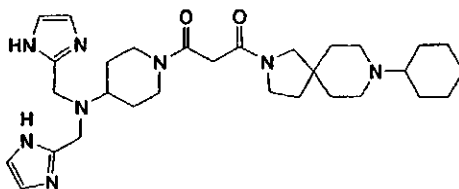
50

Ejemplo 65 (3)

1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinamina

5 TLC: Fr 0,50 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,84-1,92 (m, 16H), 1,97-2,21 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 1H), 2,36-2,52 (m, 2H), 2,55-2,68 (m, 2H), 3,09-4,02 (m, 15H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 4H).

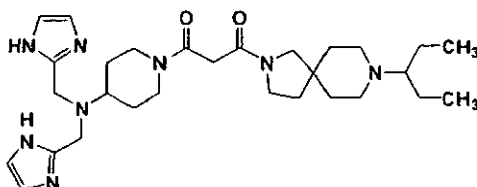
10 Ejemplo 65 (4)

1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

15 TLC: Fr 0,42 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,96-2,02 (m, 20H), 2,19-2,81 (m, 7H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,22-3,93 (m, 11 H), 4,46-4,62 (m, 1H), 7,06 (s, 4H).

Ejemplo 65 (5)

20

1-{3-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

25 TLC: Fr 0,33 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,83-0,95 (m, 6H), 1,19-1,99 (m, 14H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,32-2,64 (m, 5H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,22-3,66 (m, 6H), 3,67-3,82 (m, 4H), 3,82-3,94 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 7,01 (s, 4H).

Ejemplo 65 (6)

30 1-{3-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);
 35 RMN (CDCl₃): δ 0,84 (s, 9H), 1,19-1,98 (m, 10H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,30-2,65 (m, 5H), 2,65-2,83 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,22-3,64 (m, 6H), 3,65-3,82 (m, 4H), 3,81-3,94 (m, 1H), 4,45-4,62 (m, 1H), 7,01 (s, 4H).

Ejemplo 65 (7)

40 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinamina

TLC: Fr 0,70 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);
 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,21-1,98 (m, 11 H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 2H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 1H), 3,23-3,65 (m, 6H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,81-3,91 (m,

1H), 4,49-4,60 (m, 1H), 7,00 (s, 4H).

Ejemplo 65 (8)

- 5 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-({1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinil}metil)metanamina

TLC: Fr 0,41 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);

- 10 RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,02-1,95 (m, 12H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,13-2,51 (m, 6H), 2,52-2,67 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 1H), 3,24-3,57 (m, 6H), 3,60 (s, 4H), 3,80-3,93 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 1H), 7,03 (s, 4H).

Ejemplo 65 (9)

- 15 1-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-4-oxobutanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

TLC: Fr 0,46 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);

RMN (CDCl₃): δ 0,79-1,95 (m, 20H), 2,18-3,07 (m, 12H), 3,21-3,67 (m, 4H), 3,70-3,84 (m, 4H), 3,86-4,00 (m, 1H), 4,47-4,61 (m, 1H), 7,01 (s, 4H).

- 20 Ejemplo de Preparación 66

{4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}acetato de metilo

- 25 Se suspendieron 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidina (1,2 g) y carbonato potásico (1,2 g) en dimetilformamida (20 ml) y después se añadió bromoacetato de metilo (0,62 ml). La solución de reacción se agitó durante una hora y se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a su vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 0:1) para obtener el compuesto del título (1,36 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 30 TLC: Fr 0,79 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 8:1:0,2);

RMN (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 2,19-2,34 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,39-3,56 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,60 (d, J = 6,77 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 67

- 35 ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}acético

Excepto porque se usó el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 66 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 61, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 62 se realizó para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 40 TLC: Fr 0,10 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

RMN (DMSO-d₆): δ 1,37 (s, 9H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,29-3,43 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,14 Hz, 1H).

- 45 Ejemplo de Preparación 68

{1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]piperidin-4-il}carbamato de *tert*-butilo

- 50 Excepto porque se usó el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 67 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 62 y usando 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decano en lugar de 8-(2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 63 se realizó para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

- 55 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,98 (m, 20H), 1,44 (s, 9H), 2,12-2,34 (m, 3H), 2,36-2,68 (m, 4H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 3H), 4,40-4,53 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 69

- 60 1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]piperidin-4-amina

Excepto porque se usó el compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 68 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 63, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 64 se realizó para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,29 (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

- 65 RMN (CDCl₃): δ 0,96-1,94 (m, 20H), 2,16 (t, J = 11,44 Hz, 2H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,37-2,73 (m, 5H), 2,82-2,91 (m,

2H), 3,08 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,50 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 7,05 Hz, 1H).

Ejemplo 70

5 1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

Excepto porque se usó el compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 69 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 64, la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 65 se realizó para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Fr 0,80 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

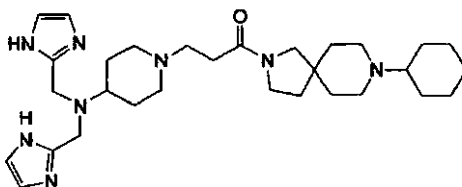
RMN (CDCl₃): δ 0,98-1,94 (m, 20H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 1H), 2,37-2,69 (m, 5H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,77 (s, 4H), 7,00 (s, 4H).

Ejemplo 70 (1) a Ejemplo 70 (2)

15 Excepto porque se usó la amina correspondiente en lugar de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina y usando un bromuro correspondiente en lugar de bromoacetato de metilo, se realizó la misma operación que en el Ejemplo 61 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 Ejemplo 70 (1)

1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina

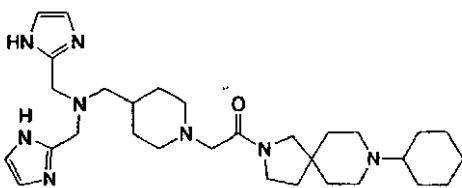


25 TLC: Fr 0,69 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

RMN (CDCl₃): δ 0,97-2,10 (m, 22H), 2,22-2,74 (m, 10H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,01 (s, 2H).

Ejemplo 70 (2)

30 1-{1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina.



TLC: Fr 0,38 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28% = 4:1:0,2);

35 RMN (CDCl₃): δ 0,97-1,91 (m, 21H), 1,94-2,10 (m, 2H), 2,19-2,68 (m, 5H), 2,34 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,45-3,68 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 7,03 (s, 4H).

[Ejemplos biológicos]

40 La eficacia del compuesto de la presente invención, por ejemplo el hecho de que el compuesto de la presente invención tenga actividad antagonista contra CXCR4, se ha demostrado mediante el siguiente experimento.

Para evaluar el compuesto de la presente invención, se modificó un procedimiento de medición de la presente invención para mejorar la precisión y/o la sensibilidad de las mediciones. A continuación se muestran los procedimientos experimentales detallados.

45 Como se ha mencionado anteriormente, un procedimiento más directo es realizar una exploración de un compuesto que impida la unión del VIH al CXCR4, que es un receptor en células CD4+, en un sistema de ensayo utilizando virus del VIH. Sin embargo, la utilización de virus del VIH para una exploración a gran escala no resulta práctica ya que es difícil de manipular. Por otro lado, tanto el VIH-1 dirigido contra linfocitos T (X4) como el SDF-1 se unen al CXCR4 y por lo tanto los sitios de unión del CXCR4 tanto en el lado del VIH como en el lado del SDF-1, así como

50 sitios de unión del SDF-1 y del VIH en el sitio CXCR4, pueden tener, presumiblemente, cualquiera de las características comunes. Por lo tanto, para encontrar un compuesto que inhiba la absorción de virus del VIH en una

célula que sea un mecanismo diferente al de los fármacos preexistentes contra el SIDA (inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa), en lugar del VIH, puede disponerse de un sistema de ensayo que utilice un ligando endógeno para CXCR4, SDF-1.

- 5 Específicamente, como un sistema de exploración puede ser operativo un compuesto que inhiba la unión entre el SDF-1 y el CXCR4, por ejemplo un sistema que mida la unión entre el SDF-1 marcado con yodo y una cepa de linfocitos T humanos, donde se sabe que se expresa el CXCR4. La misma idea es posible ya que el VIH y RANTES en macrófagos (R5), MIP-1 α y MIP-1 β se unen todos a CCR5.

10 [Procedimientos de ensayo]

Ejemplo de ensayo 1: Estudio de inhibición de la unión del SDF-1 humano a células CEM

- 15 Se añadieron células CEM de la cepa de linfocitos T humanos en un tampón de unión (que contenía HEPES y BSA), el compuesto de ensayo e ^{125}I -SDF-1 (NEN) y la mezcla se incubó a 4 °C durante 60 minutos. Las células CEM que reaccionaron se filtraron rápidamente con una placa de filtro de membrana GF/B (Packard) para su adsorción. La placa se lavó tres veces con PBS y después se secó. Se añadió Microscint+20 (Packard) a la misma. Se midió una cantidad de la radioactividad unida a las células CEM usando Top Count (Packard) y, de acuerdo con la siguiente ecuación, se calculó la inhibición (%) del compuesto de ensayo:

- 20
- $$\text{Inhibición} = \left\{ \frac{\text{Et}-\text{Ea}}{\text{Et}-\text{Ec}} \right\} \times 100$$
- donde
Et: cantidad de radioactividad cuando no se añade el compuesto de ensayo,
Ec: cantidad de radioactividad cuando se añade el SDF-1 no radioactivo (Pepro Tech) en una cantidad de 1000
25 veces tanto como ^{125}I -SDF-1 como compuesto de ensayo, y
Ea: cantidad de radioactividad cuando se añade el compuesto de ensayo.

- 30 Todos los compuestos de la presente invención presentados en el ejemplo mostraron una inhibición del 50% o más a una concentración de 10 μM . Por ejemplo, el valor de CI_{50} para el compuesto 8 (113) fue de 15 nM.

- Ejemplo de ensayo 2: Medición de la influencia de un compuesto de la presente invención sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca

- 35 Se anestesió una rata con uretano (1,2 g/kg, administración subcutánea). Después de diseccionar la línea media del cuello, se insertó un catéter para medir la presión sanguínea en una arteria carótida normal derecha. Después, tras diseccionar la región inguinal, en una vena femoral se insertó y se fijó un catéter para inyección química. Se conectó un catéter para medir la presión sanguínea a un transductor de presión y después la forma de onda de presión se registró en un registrador térmico de tipo pluma de escribir a través de un amplificador de compresión de tensión (AP-641G (fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION)). En este caso, en lo que respecta a la frecuencia
40 cardíaca, en un registrador térmico de tipo pluma de escribir se registró un valor a través de un cardiotaquímetro (AT-601G (fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION)) usando, como desencadenante, la forma de onda de presión obtenida del amplificador de compresión de tensión. Para preparar soluciones, el compuesto de ensayo se disolvió en una solución salina fisiológica/agente solubilizante al 10% (proporción de volumen de polioxietilén hidroxistearato:polietilenglicol:solución salina fisiológica = 7:3:190) para ajustar la concentración a 0,1, 0,3, 1, 3 o
45 10 mg/ml. Cada solución se administró por vía intravenosa a 1 mUKg a través de la vena caudal durante aproximadamente 10 segundos. Al individuo se le realizó una administración acumulativa de dosis en aumento gradual.

- 50 Ejemplo de ensayo 3: medición de nivel plasmático máximo (C_{max}) y biodisponibilidad (BA)

- Se pesó un compuesto de ensayo, se disolvió en Solutol (nombre comercial; fabricado por BASF-TAKEDA Vitamins Ltd.) / propilenglicol = 7/3 que se calentó a 60 °C y se ajustó a 20 mg/ml; después de esto, el compuesto de ensayo se diluyó 10 veces con agua destilada para inyección y posteriormente se diluyó 2 veces con solución salina, mediante lo cual se preparó eventualmente la solución administrada por vía intravenosa. El compuesto de ensayo se
55 pesó, se disolvió en Solutol (marca comercial; fabricado por BASF-TAKEDA Vitamins Ltd.) / propilenglicol = 7/3 que se calentó a 60 °C y se ajustó a 20 mg/ml; después de esto, el compuesto de ensayo se diluyó 10 veces con agua destilada por inyección, mediante lo cual se preparó eventualmente la solución administrada por vía oral. La administración intravenosa se realizó por administración sencilla rápida (n = 3) de la solución administrada por vía intravenosa (1 mg/kg) a partir de la vena de la cola de Ratas CrI:CD(SD) (macho, fabricadas por CHARLES RIVER LABORATORIES JAPÓN, INC). La administración oral se realizó por administración obligada (n = 3) de solución administrada por vía oral (10 mg/kg) en el estómago de ratas CrI:CD(SD) (macho, fabricadas por CHARLES RIVER LABORATORIES JAPÓN, INC.) usando una sonda. La administración se realizó en ayunas; el agua se administró sin restricción. Utilizando una jeringa heparinizada se extrajo una muestra sanguínea de 0,35 ml de la vena cervical a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración. La sangre obtenida se conservó en hielo y después de centrifugación a 12.000 rpm durante 5 minutos, el plasma sanguíneo se fraccionó. El plasma sanguíneo se conservó a una temperatura de -80 °C. La muestra de plasma
65

5 sanguíneo conservada a una temperatura de -80 °C se disolvió; se añadieron una solución patrón interna (100 µl) y acetonitrilo (2 ml) a la muestra de plasma sanguíneo de 100 µl y se agitó; y la muestra se centrifugó a 2.500 rpm durante 10 minutos. Después de evaporar el sobrenadante hasta la sequedad mediante un concentrador de centrífuga, al resto se le añadió solución de dimetilsulfóxido al 67% (150 ml) y se disolvió de nuevo; y mediante CL/EM/EM se analizaron 20 µl de la solución.

El análisis mediante CL/EM/EM debe realizarse, por ejemplo, en las siguientes condiciones:

[condiciones de CL]

10 Dispositivo de medición: Waters 2795 (fabricado por Waters Corporation)
 Columna analítica: Unison UK-C18, tamaño de partícula 3,0 µm, 2,0 mm x 30 mm (fabricado por Imtakt Corporation) Temperatura de la columna analítica: temperatura ambiente
 Caudal: 200 µl/min
 15 Lecho en movimiento: solución de IPC-PFAA-7 / acetonitrilo 5 mM (9/1 →1/9)

[Condiciones de EM/ EM]

20 Dispositivo de medición: API micro Quatro (fabricado por Micromass Communications Inc.)
 Método de ionización: ES+
 Potencial eléctrico capilar: 3,30 kV
 Temperatura de la fuente: 120 °C
 Temperatura de desolventización: 350 °C
 25 Multiplicador: 650 V

Se seleccionó la monitorización iónica adecuada para cada muestra.

30 La transición de la concentración en el plasma sanguíneo de la rata del compuesto de ensayo se analizó mediante un procedimiento de análisis no compartimental usando WinNonlin 4,0,1 (fabricado por Pharsight Corporation) para calcular la C_{max}, concentración sanguínea máxima y el área bajo la curva ABC de la concentración sanguínea.

La BA se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$BA(\%) = \{(ABC_{p.o.}/Dosis_{p.o.})/(ABC_{i.v.}/Dosis_{i.v.})\} \times 100$$

35 ABC_{po.}: ABC en administración oral
 Dosis_{po.}: Cantidad de fármaco administrado por vía oral
 ABC_{iv.}: ABC en administración intravenosa
 40 Dosis_{iv.}: Cantidad de fármaco administrado por vía intravenosa

La concentración sanguínea máxima, C_{max}, del compuesto de la presente invención indicó buenos valores. Por ejemplo, las concentraciones sanguínea máximas, C_{max}, del Ejemplo 8 (113), Ejemplo 40 (68), Ejemplo 40 (72) y Ejemplo 65 (4) fueron las mostradas en la Tabla 1,

Compuesto	C _{max} (ng/ml)
Ejemplo 8(113)	80
Ejemplo 8(114)	46
Ejemplo 40(68)	175
Ejemplo 40(72)	157
Ejemplo 65(4)	420

45 Ejemplo de ensayo 4: Investigación con un sistema detector de fosfolípidos usando análogos de fosfolípidos marcados con fluorescencia

(i) Medición de la acumulación de fosfolípidos

50 A una placa de 96 pocillos (placa de fondo transparente de 96 pocillos) se añadieron 100 µl/pocillo, según la necesidad (1 dosis 2 pocillos), de suspensión celular de CHL/IU (línea celular derivada de pulmón de hámster Chino) ajustada con medio de cultivo MEM (medio esencial mínimo) (7 x 10⁴ células/ml) y se cultivó durante aproximadamente 24 horas. Después del cultivo, se retiró el sobrenadante de la placa de 96 pocillos y se añadieron
 55 los 100 µl/pocillo de los compuestos de cada concentración disueltos y suspendidos en un medio esencial mínimo

(MEM) que incluía nitrobenzoxadiazol dipalmitoil fosfatidiletanolamina (NBD-PE) (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como medio NPD-PE) 25 mmol/l y se trataron durante aproximadamente 24 horas. Las concentraciones de tratamiento de cada compuesto se establecieron a 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 mmol/l. La sustancia de control positivo se estableció que era clorhidrato de amiodarona, y las concentraciones de tratamiento se establecieron a 1,25, 2,5, 5, 10 y 20 mmol/l. Además, se establecieron 5 controles no tratados (solo MEM) y 5 controles con NBD-PE (preparados añadiendo una cantidad de 1/100 de DMSO al medio de cultivo NBD-PE) por compuesto y se cultivaron de la misma manera. Después de finalizar el cultivo, los cultivos se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (en el presente documento abreviada como PBS) (-) 100 ml/pocillo, y el MEM (100 ml) se añadieron a todos los pocillos de tratamiento incluyendo 2 pocillos vacíos para controles de fondo con WST-1 y se cultivaron durante aproximadamente una media hora. Las intensidades de fluorescencia de cada pocillo se midieron usando un lector de microplaca (fabricado por Molecular Devices Inc., SPECTRA max M2; longitud de onda de excitación 485 nm/longitud de onda de fluorescencia 535 nm).

(ii) Análisis

Usando los valores promedio de cada dosis x 2 pocillos, se calculó una tasa de aumento fosfolipídica (%) con respecto al control con NBD-PE usando la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Tasa de aumento fosfolipídica (\%)} = 100 \times \left\{ \frac{\text{intensidad de fluorescencia del artículo de ensayo} - \text{intensidad de fluorescencia del control no tratado}}{\text{intensidad de fluorescencia del control con NBD-PE} - \text{intensidad de fluorescencia del control no tratado}} \right\}$$

(iii) Ensayo de citotoxicidad

La placa de 96 pocillos medida en la medición de acumulación fosfolipídica se midió con un Lector de Placa (fabricado por Molecular Devices Inc., SPECTRA max M2) con la longitud de onda principal de 450 nm y la longitud de onda correcta de 690 nm para calcular un valor Pre. A cada una de las placas de 96 pocillos se añadió una cantidad de 5 µl/pocillo de Premix WS T-1 para realizar la medición Pre. Después de cultivar durante 2 a 4 horas, la placa de 96 pocillos se midió así como la medición Pre para calcular un valor Aft. Después, el valor de control de fondo se restó de cada valor medido. Se usó un valor que se había calculado restando el valor Pre del valor Aft, después se calculó la tasa de crecimiento celular (%) usando la siguiente forma de cálculo:

$$\text{Tasa de crecimiento celular (\%)} = 100 \times \left\{ \frac{\text{DO del artículo de ensayo}}{\text{DO del control con NBD-PE}} \right\}$$

(iv) Determinación

Como positiva se determinó una dosis de ensayo que indicó un valor igual, o mayor, del 25% de la tasa de incremento de acumulación fosfolipídica máxima de amiodarona que era el control positivo. Además, la dosis cuya tasa de crecimiento celular era igual o menor del 50% en el ensayo de citotoxicidad no se usó para la determinación de la existencia o no existencia de un efecto inductor de fosfolipidosis.

Como resultado, se encontró que el compuesto de la presente invención tenía un bajo efecto inductor de fosfolipidosis en el sistema experimental *in vitro*

Compuesto	Tasa de aumento de acumulación fosfolipídica (%) (dosis del compuesto: 50 µM)	Valoración
Ejemplo 8(113)	10	negativa
Ejemplo 40(68)	18	negativa
Ejemplo 40(72)	16	negativa
Ejemplo 65(4)	12	negativa

Ejemplo de ensayo 5: Unión a membrana lipídica artificial determinada usando el sistema S51 de Biacore (marca registrada)

(i) Ajuste de liposomas

Utilizando un aspirador, una solución en cloroformo de 10 mM de sal monosódica de 1, 2-Dioleoil-sn-Glicero-3-Fosfato, (en lo sucesivo en el presente documento abreviada como DOPA) se evaporó hasta la sequedad y se añadieron 0,6 ml de PBS/dimetilsulfóxido al 5% (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como DMSO). La solución en cloroformo se suspendió por completo utilizando un mezclador vorticial y durante 5 veces se repitió la congelación y descongelación. Utilizando un instrumento de ajuste de liposomas (fabricado por Avestin Inc.) y 2 jeringas, se crearon liposomas y justo antes de la inmovilización se diluyó a 0,5 mM con PBS/DMSO al 5%.

(ii) Medición de ajuste del compuesto

Los 38 µl de 1 x PBS se añadieron a 2 µl de solución de DMSO (10 mM), y adicionalmente se añadieron los 360 µl de 1 x PBS/DMSO al 5%; los 50 µM de concentración final en el 1 x PBS/DMSO al 5% se ajustaron y se midieron.

(iii) Análisis

Todos los análisis siguientes usaron el sistema S51 de Biacore®; las condiciones de medición se establecieron mediante el programa informático de control S51 de Biacore.

La medición de la temperatura se estableció a 37 °C y como tampón se utilizó el 1 x PBS/DMSO al 5% (pH 7,4 o pH 6,0). Para una microplaca detectora se utilizó la microplaca detectora L1 de la Serie S. La DOPA se inmovilizó en una de las manchas de medición en la superficie detectora y como referencia se utilizó la mancha central.

La inmovilización de los liposomas se realizó a un caudal de 10 µl/min durante aproximadamente 3 minutos; después el compuesto se añadió a un caudal de 30 µl/min y se midió la interacción. Las condiciones de medición fueron las siguientes:

Tampón de ensayo: PBS/DMSO al 5% (pH 7,4 o pH 6,0)

Temperatura de medición: 37 °C

Microplaca Detectora: Microplaca Detectora L1 de la Serie S

Caudal: 10 µl/min en el momento de la inmovilización de los liposomas; 30 µl/min en el momento de la medición de la interacción con el compuesto

Regeneración: solución de CHAPS (3-[(3-Colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato) 20 mM, Isopropanol / hidróxido sódico 50 mM = mezcla 40/60 (proporción de volumen) (60 segundos)

(iv) Procesado de los datos

El procesado de los datos se realizó utilizando el procedimiento de Abdiche y col. (Analytical biochemistry, 328, 233-243 (2004)) utilizando el Programa informático de Evaluación S51 de Biacore.

Con respecto al valor de respuesta a la unión (RU), donde se restó el valor de referencia, este se dividió entre un peso molecular de la muestra después de corregir errores en minutos de la concentración de DMSO incluida en la solución de la muestra. Además, el valor aquí obtenido se dividió entre una cantidad de captura en el momento del ciclo porque el valor aquí obtenido fue proporcional a la cantidad de captura del liposoma; además, el valor se multiplicó por un millón para considerarse como un valor corregido (Valor corregido = 1000000 x RU (compuesto de ensayo) / RU cantidad molecular (compuesto de ensayo) (liposoma)).

Como controles, se añadieron Propranolol, Amiodarona, Desipramina, Imipramina y Procaína y se reconoció que la variación de la respuesta a la unión era aproximadamente del 10 al 15%.

(v) Determinación

Como positivo se determinó el compuesto cuyo valor de la respuesta a la unión después de la corrección era igual o mayor que 150.

Como resultado se encontró que el compuesto de la presente invención tenía un bajo efecto inductor de fosfolipidosis en el sistema experimental *in vitro*.

Compuesto	Valor corregido de respuesta a la unión (RU)	Valoración
Ejemplo 8(113)	66,6	negativa
Ejemplo 8(114)	80,7	negativa
Ejemplo 40(68)	77,6	negativa
Ejemplo 40(72)	72,0	negativa
Ejemplo 65(4)	36,0	negativa

[Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación 1

5 Se mezclaron N, N-bis (1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,8-diazaespiro [4,5]dec-8-il) metil]benzamida (200 g), carboximetil celulosa cálcica (disgregante, 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0 g) y celulosa microcristalina (870 g) mediante un procedimiento convencional y después se sometieron a compresión para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 20 mg de un principio activo.

10 Ejemplo de formulación 2

Se mezclaron N, N-bis (1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,8-diazaespiro [4,5]dec-8-il) metil]benzamida (100 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 l) mediante un procedimiento convencional y se filtraron con un filtro para polvos y después cada ampolla se rellenó con 5 ml de la mezcla obtenida y se sometió a esterilización térmica en un autoclave para obtener 10.000 ampollas, conteniendo cada una 10 mg de un principio activo.

Aplicabilidad industrial

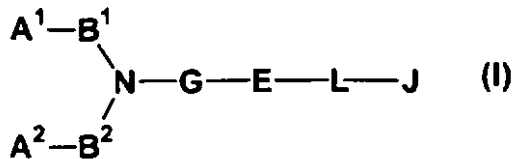
20 El compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista contra CXCR4 y es por lo tanto útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención puede estar disponible como un fármaco. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención es útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias e inmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis, lupus eritematoso sistémico, retinopatía, degeneración macular, fibrosis pulmonar, rechazo de órganos transplantados, etc.), enfermedades alérgicas, infecciones (por ejemplo, infección por el virus de la

25 inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.), enfermedades cancerosas (por ejemplo, cáncer, metástasis cancerosa, etc.), enfermedades cardíacas o vasculares (por ejemplo, arteriosclerosis, infarto de miocardio, estenocardio, infarto cerebral, enfermedad oclusiva crónica, etc.), enfermedades psiconeuróticas, enfermedades cerebrales y enfermedades metabólicas o como un agente para la terapia de regeneración.

30 Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es por lo tanto útil como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades cancerosas o infecciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



5 donde cada uno de A¹ y A² representa independientemente un grupo que tiene un grupo básico; cada uno de B¹ y B² representa independientemente un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;

E representa un espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos;

L representa un enlace o espaciador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;

10 J representa un grupo cíclico espiroenlazado que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener uno o más sustituyentes;

G representa un enlace, un átomo de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno que puede tener uno o más sustituyentes, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, o -átomo de carbono que puede tener uno o más átomos de nitrógeno como sustituyentes que puede tener uno o

15 más sustituyentes-; donde el compuesto de fórmula (I) se elige entre

4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetilbenzamida

3-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

20 4-[(8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-[(4-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)metil]benzamida

4-[(8-(3-hidroxiopropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

25 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metoxibenzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-(metoximetil)-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

4-[(8-[(3-cloro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)ciclohexanocarboxamida (compuesto poco polar)

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)ciclohexanocarboxamida (compuesto altamente polar)

30 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(3-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(4-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(2-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

35 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(3-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(4-metoxibencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[2-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[3-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[4-(trifluorometil)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

40 2,6-dicloro-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-(trifluorometil)-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

4-[(8-[(3-(hidroximetil)-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

ácido 2-[[2-(4-[(bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino)carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]-3-tiofenocarboxílico

45 2-[[2-(4-[(bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino)carbonil]bencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]-3-tiofenocarboxamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-(2-nitrobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

4-[(8-(2-cianobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

50 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[2-(trifluorometoxi)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[2-(metiltio)bencil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

4-[(8-(2-hidroxiobencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

4-[(8-[(3-fluoro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-[(5-nitro-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]benzamida

55 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]benzamida

N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-[(8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil]benzamida

60 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil]benzamida

N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil)benzamida
5 4-[[8-[(3-(1-hidroxietil)-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((8-[(3-metil-2-tienil)carbonil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil)benzamida
10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]benzamida
15 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil)benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(4-hidroxi-4-metilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(2-etil-2-hidroxibutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
20 4-[[8-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-(1-propilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(2-hidroxi-2-propilpentil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[8-(ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanocarboxamida
25 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((8-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)benzamida
4-[[9-(2-etilbutil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]benzamida
4-[[9-(ciclobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
30 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]benzamida
4-[[9-(ciclobutilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-((9-[(3-cloro-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
3-[[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]-*N,N*-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
35 4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-[[9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
40 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]benzamida
45 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
50 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[2-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[7-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]benzamida
4-[[2-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
55 4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
4-[[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N'-(*trans*-4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]ciclohexil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N'-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)ciclohexil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*'-[4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]urea
60 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*'-[4-[[8-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]urea
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*'-[4-[[8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]urea
N'-[4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
N'-[4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)urea
4-[[8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
65 4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]bencil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)carbamato de bencilo
4-[[8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)bencenosulfonamida

- N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil)bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil)bencenosulfonamida
5 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil)bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il)metil)bencenosulfonamida
10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil)bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil)bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il]metil]bencenosulfonamida
15 *trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
cis-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexanamina
trans-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)ciclohexanamina
20 4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
1-{*trans*-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinilmetil)ciclohexanamina
4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(6-metil-2-piridinil)metil]ciclohexanamina
25 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(3-metil-2-piridinil)metil]ciclohexanamina
4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
30 *trans*-4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
35 *trans*-4-[(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[(8-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil)metanamina
40 *N*-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-(2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-ilmetil)bencil]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil)bencil] metanamina
4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)butan-1-amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)butan-1-amina
45 *N*-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)propan-1-amina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-1-pentanamina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)hexano-1-amina
1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(2-piridinilmetil)metanamina
50 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(3-piridinilmetil)metanamina
1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-piridinilmetil)metanamina
1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(3-metil-2-piridinil)metil]metanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(1-piperidinil)etanamina
55 *N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(4-morfolinil) etanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-2-(1H-imidazol-1-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]-2-(1H-imidazol-4-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
60 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il]metil]bencil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-((7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]bencil] metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[2-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il]metil]bencil]metanamina
65 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-((2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-

- il]metil]bencil]metanamina
N-bencil-1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil]bencil]metanamina
 5 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil]bencil]metanamina
 10 *N*-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-oxazol-2-ilmetil)metanamina
 15 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(6-metil-2-piridinil)metil]metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis(2-piridinilmetil)metanamina
 20 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil]bencil]metanamina
 25 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil]bencil]metanamina
 30 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil]bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({7-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil]bencil]metanamina
 35 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(1'-ciclohexilspiro[indolo-3,4'-piperidin)-(2H)-il]metil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(8-fenil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil]metanamina
 40 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-(2-tienilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil]bencil]metanamina
 2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}-3-piridinol
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 45 4-{{8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 4-{{8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 5-{{bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}-2-{{8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil]benzoato de metilo
 2,2'-[{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}imino}bis(metileno)]di(3-piridinol)
 50 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-[(1-etil-1H-imidazol-2-il)metil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-[4-({8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil]fenil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 55 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{3-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)etil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 60 2-(2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil)-1H-imidazol-1-il)etanol
 2-(2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]bencil}(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil)-1H-imidazol-1-il)-*N,N*-dimetilacetamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-(2-tienilmetil)-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il}metil]bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida
 65 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il}metil]bencil]-1H-imidazol-2-

- carboxamida
N-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-{{2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}bencil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida
- 5 *N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}bencil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida
N-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-{{9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}bencil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida
- 10 *N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{4-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}bencil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida
N-[4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil}bencil}-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida
N-[4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil}ciclohexil}-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida (compuesto poco polar)
- 15 *N*-[4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil}ciclohexil}-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida (compuesto altamente polar)
N-({*trans*-4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil}ciclohexil}metil)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida
- 20 1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{8-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{8-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(4-{{8-(2-etilbutil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 25 1-{{4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}fenil}-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-{{8-(8-ciclohexilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{8-(2-metilbencil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}bencil}metanamina
4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
- 30 1-(4-{{8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-{{4-{{9-(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil}fenil}-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(2-tienilmetil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil}bencil}metanamina
- 35 1-{{*trans*-4-{{8-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}ciclohexil}-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-{{4-{{8-(8-cicloheptil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}fenil}-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-{{8-(8-ciclopropilmetil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 40 1-(4-{{2-(2-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}carbonil}bencil}metanamina
- 45 1-{{4-{{7-(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-{{4-{{9-(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{7-(7-isobutil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil}bencil}metanamina
- 50 1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{2-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(4-{{8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{8-(8-isopropil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}bencil}metanamina
- 55 1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-{{3-(3-metil-2-tienil)metil}-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil}bencil}metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil}bencil}metanamina
- 60 1-{{4-{{9-(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1*H*-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1*H*-imidazol-2-il)-*N*-[4-{{8-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil}bencil}-*N*-[1-metil-1*H*-imidazol-2-il]metil}metanamina
- 65

- 1-(1H-imidazol-2-il)-N-4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]bencil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
- 5 1-{4-[(9-ciclopentil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
 1-[4-({8-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 10 1-(4-[(9-(2-etilbutil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(ciclohexilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(2-metilbencil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
- 15 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(3-metoxi-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-cicloheptil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 20 (2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]benzoil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-3-tienil)metanol
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
- 25 1-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[(9-isobutil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-metanamina
- 30 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(3-metoxi-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil)metanamina
 (2-[[4-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]benzoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-3-tienil)metanol
- 35 1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-ciclopentil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[(9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil)metanamina
- 40 1-(4-[(9-(ciclohexilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-{4-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]bencil)metanamina
- 45 1-(4-[(7-(1-etilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(2-(2,2-dimetilpropil)-2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)carbonil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
- 50 1-{3-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-3-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil)metanamina
 1-(4-[2-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-[2-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]bencil)metanamina
- 55 1-(4-[2-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-2-oxoetil]fenil)-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 2-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-[(8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
- 60 1-(4-[(9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-[(9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-
- 65

imidazol-2-il)metil]metanamina
1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]fenil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
5 1-(1H-imidazol-2-il)-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]bencil}-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
1-(4-{[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil}fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
10 1-(4-{[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil}fenil)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]bencil}-metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]bencil]metanamina
15 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)sulfonil]fenil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
20 2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
2-(4-{[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil}bencil)-8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona
25 2-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
2-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)fenil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)etanamina
4-{[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(2-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
30 4-{[2-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-{[2-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il]metil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
35 N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-{[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
40 4-{[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil}-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
4-{[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil}-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
1-(4-{[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil}fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
45 1-(4-{[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]carbonil}fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
1-(4-{[9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil}fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
50 1-(4-{[9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il]carbonil}fenil)-N,N-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinamina
1-(1H-imidazol-2-il)-N-(H-imidazol-2-ilmetil)-N-({1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinil}metil)metanamina
55 1-[3-(8-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinamina
1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
1-[3-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
1-[3-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
60 N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinamina
1-(1H-imidazol-2-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-({1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinil}metil)metanamina
1-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-4-oxobutanoil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropil]-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
65 1-{1-[2-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-2-oxoetil]-4-piperidinil}-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre

- 5 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil}benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}metil}benzamida
 4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N*-[(1-metil-1H-imidazol-2-
 10 il)metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-
 il}metil)bencenosulfonamida
trans-4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-
 il}metil)bencil]metanamina
 15 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(2-tienilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 il}metil}bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 il}metil}bencil]metanamina
 20 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({4-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]-1H-
 imidazol-2-carboxamida
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 il}carbonil)bencil]metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 25 il)carbonil]bencil]metanamina
 1-{4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-[4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]bencil]-*N*-[(1-metil-1H-
 imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-{{9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-
 30 ilmetil)metanamina
 1-(4-{{9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{{9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-il-
 metil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-
 35 4-il}carbonil}bencil]metanamina
 (2-[[4-(4-{{bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino}metil}benzoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-3-
 tienil)metanol
 1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-ciclopentil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-{{9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 40 il}carbonil}bencil]metanamina
 1-(4-{{9-(ciclohexilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-
 ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-
 45 il)metil]metanamina
 1-(4-{{9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-
 metil-1H-imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-{{9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[(1-metil-1H-
 imidazol-2-il)metil]metanamina
 1-(4-{{9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-
 50 il)metil]metanamina
 1-(4-{{9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-
 il)metil]metanamina
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos.

55 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre

- N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil}benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-{{9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil}benzamida
 60 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]benzamida
 4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]benzamida
 4-[[2-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
 65 4-[[2-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)benzamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencenosulfonamida

- N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencenosulfonamida
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)bencenosulfonamida
5 *trans*-4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]metanamina
10 1-(H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)bencil]metanamina
15 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[2-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({2-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
20 *N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(2-tienilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]metil]bencil)-1H-imidazol-2-carboxamida
N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}metil)bencil]-1H-imidazol-2-carboxamida
25 1-{4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-[[9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil]metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil)bencil]metanamina
1-{4-[(9-ciclopentil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
30 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina
1-(4-[[9-(2-etilbutil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-[[9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-[[9-(ciclohexilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
35 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(2-metilbencil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-[4-({9-[(3-metoxi-2-tienil)metil]-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil)bencil]metanamina
1-(4-[[9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
1-(4-[[9-(cicloheptil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
40 (2-[[2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]benzoi)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-9-il]metil]-3-tienil)metanol
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina
1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-(4-[[9-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il]carbonil]bencil)metanamina
45 2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona
2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona
2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona
2-(4-[[bis(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]metil]bencil)-9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona
50 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre
trans-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
cis-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
55 *trans*-4-[(8-ciclopentil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[[8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]metil]ciclohexanamina
trans-N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il}metil)ciclohexanamina
4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
60 *trans*-4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(7-ciclohexil-2,7-diazaespiro[3,5]non-2-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(9-ciclohexil-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
trans-4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)metil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
65 *N*-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-carboxamida (compuesto poco polar)
N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)metil]ciclohexil]-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-

carboxamida (compuesto altamente polar)

- 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)carbonil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)ciclohexanamina
N,N-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)(oxo)acetil]-4-piperidinamina
 5 1-[3-(8-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-pirrolidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-{3-[8-(1-etilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-{3-[8-(2,2-dimetilpropil)-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il]-3-oxopropanoil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-
 piperidinamina
 10 *N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[3-(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropanoil]-4-piperidinamina
 1-[4-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-4-oxobutanoil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 1-[3-(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-il)-3-oxopropil]-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-piperidinamina
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-{4-[(9-isobutil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 il)carbonil]bencil}metanamina
 1-{4-[(9-ciclohexil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 20 1-(4-{9-(1-etilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-
 ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(2,2-dimetilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-il-
 metil)metanamina
 25 1-{4-[(9-cicloheptil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-{4-[(9-ciclopentil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(ciclohexilmetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-
 ilmetil)metanamina
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se elige entre
 1-{4-[(9-ciclohexil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(1H-imidazol-2-il)-*N*-(1H-imidazol-2-ilmetil)-*N*-{4-[(9-isobutil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-
 il)carbonil]bencil}metanamina
 35 1-{4-[(9-ciclopentil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(2-etilbutil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(2,2-dimetilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(ciclohexilmetil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 1-(4-{9-(1-etilpropil)-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 40 1-{4-[(9-cicloheptil-2,9-diazaespiro[5,5]undec-2-il)carbonil]fenil}-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-(4-{9-(2-etilbutil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undec-4-
 il}carbonil}fenil)-*N,N*-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)metanamina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que es un antagonista de CXCR4.
- 50 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e
 inmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas o enfermedades
 cancerosas, o en el tratamiento de terapia de regeneración.