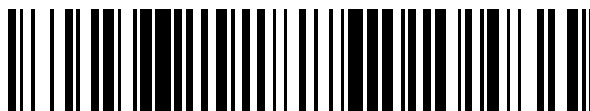


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 109**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2009 E 09740860 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2356101**

54 Título: **Derivados de pirimidina- y triazina-sulfonamida como inhibidores del receptor de la bradiquinina b1 (b1r) para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

23.10.2008 EP 08018514

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

25.06.2013

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**SCHUNK, STEFAN;
REICH, MELANIE;
HENNIG, KAMILA;
ENGELS, MICHAEL;
GERMANN, TIENO;
JOSTOCK, RUTH y
HEES, SABINE**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 409 109 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina- y triazina-sulfonamida como inhibidores del receptor de la bradiquinina b1 (b1r) para el tratamiento del dolor

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina y triazina sustituidos, a su procedimiento de preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de pirimidina y triazina sustituidos para la preparación de medicamentos.

10 A diferencia de la expresión constitutiva del receptor de la bradiquinina 2 (B2R), en la mayoría de los tejidos no se expresa o apenas se expresa el receptor de la bradiquinina 1 (B1R). Sin embargo, pueden inducirse la expresión de B1R en diferentes células. Por ejemplo, durante una reacción inflamatoria se produce una inducción rápida y pronunciada de B1R en las células neuronales, pero también en otras células periféricas, como fibroblastos, células endoteliales, granulocitos, macrófagos y linfocitos. Así, durante una reacción inflamatoria se produce un cambio de la dominancia de B2R a una dominancia de B1R en las células en cuestión. En esta regulación de incremento de B1R participan de forma esencial las citoquinas interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Passos y col., J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Después de una activación con ligandos específicos, las propias células que expresan B1R pueden segregar a continuación citoquinas inflamatorias como IL-6 e IL-8 (Hayashi y col., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Esto conduce a una inmigración de otras células inflamatorias, por ejemplo granulocitos neutrófilos (Pesquero y col., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Mediante estos mecanismos, el sistema de la bradiquinina-B1R puede contribuir a la cronicación de enfermedades. Esto ha sido demostrado en numerosas investigaciones de experimentación animal (resúmenes en Leeb-Lundberg y col., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 y Pesquero y col., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). En humanos también se observa un incremento de la expresión de B1R, por ejemplo en enterocitos y macrófagos de tejidos afectados de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias (Stadnicki y col., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) o en linfocitos T de pacientes con esclerosis múltiple (Prat y col., Neurology, 1999; 53, 2087-2092), o una activación del sistema bradiquinina-B2R-B1R en el curso de infecciones por *Staphylococcus aureus* (Bengtson y col., Blood 2006, 108, 2055-2063). Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son responsables de cuadros clínicos que van desde infecciones superficiales de la piel hasta shock séptico.

30 En base a las relaciones fisiopatológicas arriba descritas, la utilización de antagonistas de B1R tiene gran potencial terapéutico en caso de enfermedades inflamatorias agudas y, en particular, crónicas. Éstas incluyen enfermedades de las vías respiratorias (asma bronquial, alergias, EPOC/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, etc.), enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerosa, EC/enfermedad de Crohn, etc.), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, neurodegeneración, etc.), inflamaciones de la piel (dermatitis atópica, psoriasis, infecciones bacterianas, etc.) y de las mucosas (M. Behcet, pelvitis, prostatitis, etc.), enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.), shock séptico y síndrome de reperfusión (tras infarto de miocardio, ataque de apoplejía).

35 Además, el sistema de la bradiquinina (receptor) también interviene en la regulación de la angiogénesis (potencial inhibidor de la angiogénesis en caso de cáncer y de la degeneración macular ocular): ratones *knockout* B1R están protegidos frente a la inducción de sobrepeso por una alimentación especialmente rica en grasas (Pesquero y col., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Así, los antagonistas de B1R también son adecuados para el tratamiento de la obesidad.

40 Los antagonistas de B1R son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, principalmente dolor inflamatorio y dolor neuropático (Calixto y col., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), en particular neuropatías diabéticas (Gabra y col., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Además son adecuados para el tratamiento de migrañas.

45 Sin embargo, cuando se desarrollan moduladores de B1R se plantea el problema de que el receptor de B1 humano y el receptor de B1 de rata se diferencian tanto entre sí que muchos compuestos que son buenos moduladores de B1R en el receptor humano presentan muy poca o ninguna afinidad por el receptor de rata. Esto dificulta considerablemente las investigaciones farmacológicas en animales, ya que muchas de las investigaciones se realizan habitualmente con ratas. Si no se produce ninguna actividad en el receptor de rata, no se puede investigar el efecto ni los efectos secundarios en la rata. Esto ya ha conducido a la producción de animales transgénicos con receptores B1 humanos para las investigaciones farmacológicas en animales (Hess y col., Biol. Chem 2006; 387(2):195-201). Sin embargo, el trabajo con animales transgénicos es más caro que el trabajo con animales no modificados.

50 En las solicitudes de patente WO 2008/040492 y WO 2008/046573 se describen compuestos que tienen un efecto antagonista en ensayos *in vitro* tanto en el receptor de B1 humano como en el receptor de B1 de rata.

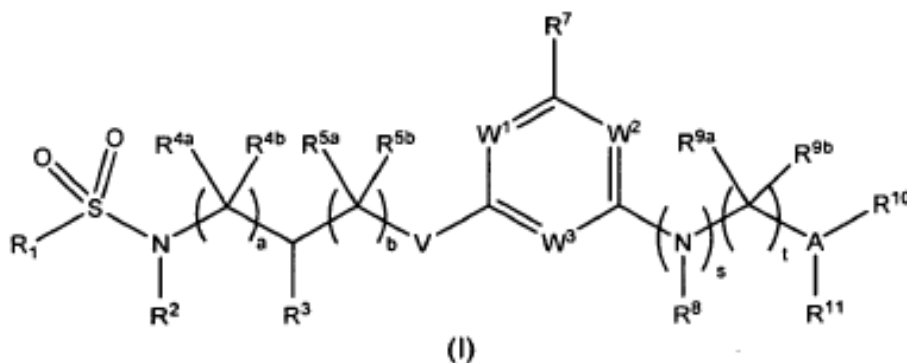
En las solicitudes de patente WO 2007/140383 y WO 2007/101007 se describen compuestos que presentan un efecto antagonista en el receptor Makak-B1 en ensayos *in vitro*. No se proporcionan datos experimentales sobre la actividad en el receptor de B1 humano o de rata.

55 Sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de B1R, siendo especialmente interesantes los moduladores de B1R que se unen tanto al receptor de rata como al humano.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proponer nuevos compuestos que sean especialmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los receptores B1R.

Este objeto se resuelve mediante los derivados de pirimidina y triazina sustituidos según la invención.

5 Así, un objeto de la invención son los compuestos de fórmula general I



donde

a representa 0, 1 o 2;

b representa 0, 1 o 2;

10 R¹ representa arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);

R² y R³ tienen el significado descrito bajo (i) o (ii):

15 (i) R² representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o R² representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido mediante un grupo alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆); R³ representa H, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o R³ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆);

o

20 (ii) R² y R³, junto con el grupo -N-(CR^{4a}R^{4b})_a-CH- que los une, forman un heterociclo que, en uno o más de sus miembros de anillo de carbono, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, =O, -O-CF₃, -OH, -SH, -O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo y/o puede estar condensado con un arilo o heteroarilo y/o dos de sus miembros de anillo de carbono están unidos entre sí a través de un puente alquileo(C₁₋₃), pudiendo ser el heterociclo saturado o insaturado al menos de forma simple, pero no aromático, de 4, 5, 6 o 7 miembros y que puede contener, junto al heteroátomo N al que está unido el grupo R², uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en N, NR⁵⁰, O, S, S=O o S(=O)₂; siendo R⁵⁰ H, alquilo(C₁₋₆), -C(=O)-R⁵¹, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), y donde R⁵¹ es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);

V representa C(R^{6a})(R^{6b}), NR^{6c}, O o un enlace simple, siendo R^{6c} un grupo seleccionado de entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆);

35 R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -CF₃, O-CF₃, OH, SH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆); y R^{6a} y R^{6b} juntos pueden significar además =O;

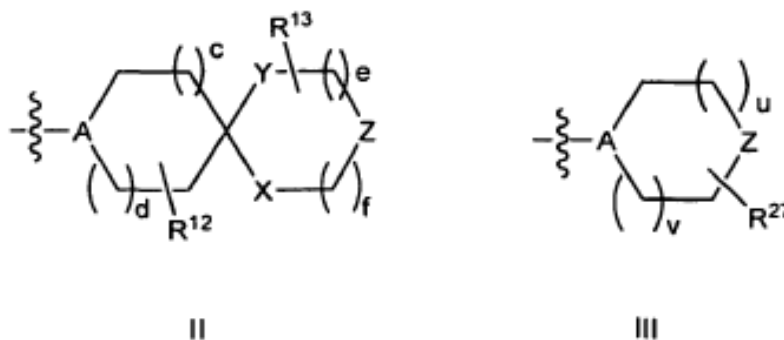
y/o

40 R^{4a} y R^{4b}, junto con el átomo de C que los une, forman un anillo saturado no sustituido o sustituido en uno o más miembros, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, miembros del anillo de carbono, con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí entre el grupo consistente en F, CF₃, alquilo(C₁₋₆), O-

ES 2 409 109 T3

alquilo(C₁₋₆), OH, OCF₃, arilo y heteroarilo, teniendo el anillo 3, 4, 5 o 6 miembros y pudiendo éste contener en caso dado uno o más, por ejemplo 1 o 2, átomos de oxígeno;

- R⁷ representa un sustituyente de entre el grupo consistente en H, alquilo(C₁₋₆), -CN, -CF₃, OH, alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃;
- 5 W¹, W² y W³ representan, independientemente entre sí, N o CR⁶⁰, con la condición de que al menos dos de W¹, W² y W³ representen N y R⁶⁰ represente H, alquilo(C₁₋₆), halógeno, -CN, CF₃, OH, alcoxi(C₁₋₆) o -O-CF₃;
- s es igual a 0 o 1,
- t es igual a 0, 1, 2 o 3,
- R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);
- 10 R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);
- A representa N o CH,
- con la condición de que, cuando s represente 1 y t represente 0, A sea igual a CH; y
- 15 con la condición de que, cuanto tanto s como t representen 0, A represente N;
- los grupos R¹⁰ y R¹¹, bajo inclusión de A, representan un grupo espirocíclico o cíclico según una de las fórmulas generales II o III,



donde

- 20 c, d, e, f, u y v representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;
- R¹², R¹³ y R²⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);
- 25 y/o en cada caso dos sustituyentes R²⁷ juntos representan un puente alquileno(C₁₋₃), de modo que el anillo representado en la fórmula general III adopta una forma puenteadada bicíclica;
- y/o dos sustituyentes R¹³ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado;
- y/o dos sustituyentes R²⁷ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado;
- X representa CR^{14a}R^{14b}, NR¹⁵ u O;
- Y representa CR^{16a}R^{16b}, NR¹⁷ u O;
- 30 con la condición de que X no represente NR¹⁵ cuando Y represente NR¹⁷; y
- con la condición de que X e Y no signifiquen a la vez O;
- donde R^{14a}, R^{14b}, R^{16a} y R^{16b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); y/o en cada caso R^{14a} y R^{14b} juntos pueden representar =O
- 35 y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O;
- donde R¹⁵ y R¹⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);

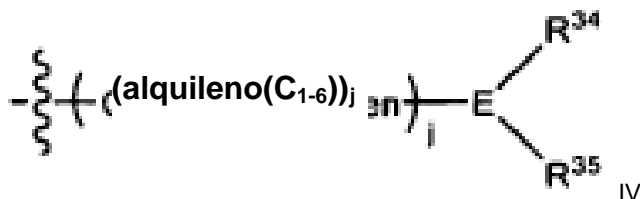
Z en la fórmula general II representa CR^{11a}R^{18b}, NR¹⁹ u O;

Z en la fórmula general II representa $-(C(R^{124})-C(R^{125}))_o$ cuando X representa O y f es 0, y donde R^{124} y R^{125} , junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo unido por condensación;

Z en la fórmula general II representa $=N-(CR^{126})_o$ cuando X representa O y f es 0, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, y donde R^{126} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆);

Z en la fórmula general III representa $CR^{18a}R^{18b}$, NR^{19} , O, S, S(=O) o S(=O)₂; donde

R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); o R^{18a} representa un grupo de fórmula general IV



donde

i y j representan en cada caso, independientemente entre sí, 0 o 1;

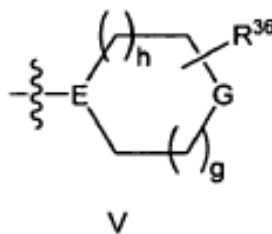
E representa N o CH,

con la condición de que, cuando i sea 1 y j sea 0, E es igual a CH;

R^{34} y R^{35} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃);

R^{34} y R^{35} , bajo inclusión de E, forman un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; o

o R^{34} y R^{35} , bajo inclusión de E, forman un heterociclo saturado de fórmula general V,



donde

h y g representan, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;

G representa $CR^{37a}R^{37b}$, NR^{38} , O, S, S=O o S(=O)₂, con la condición de que, cuando E represente CH, G no sea igual a $CR^{37a}R^{37b}$;

R^{36} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆);

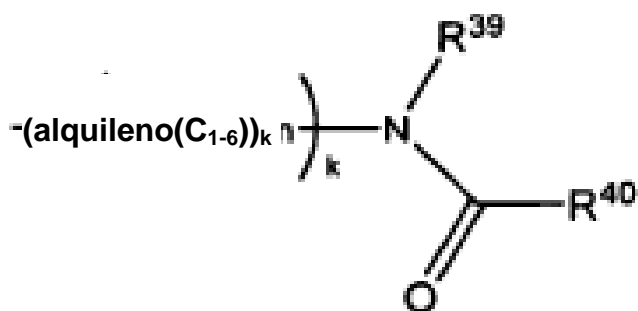
y/o dos sustituyentes R^{36} adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;

R^{37a} y R^{37b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆);

R^{38} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃);

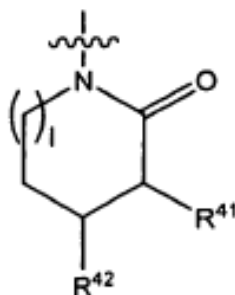
y donde

R^{18b} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), O-alquilo(C₁₋₆), O-cicloalquilo(C₃₋₈), (alquilen(C₁₋₆))-O-alquilo(C₁₋₆); (alquilen(C₁₋₆))-O-(cicloalquilo(C₃₋₈)), arilo o heteroarilo, O-arilo u O-heteroarilo; arilo, O-arilo, heteroarilo u O-heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); o R^{18b} representa un grupo de fórmula general VI,



VI

en la que k representa 0 o 1; R³⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃); y R⁴⁰ representa alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); o R³⁹ y R⁴⁰, junto con el grupo N-C(=O) que los une, forman un anillo de fórmula general VII,

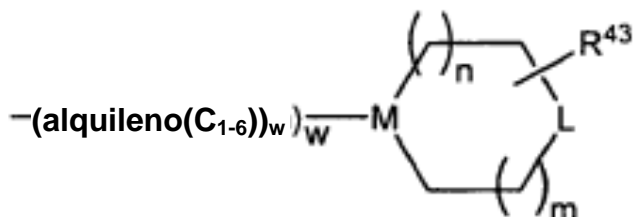


VII

donde l representa 0, 1 o 2 y R⁴¹ y R⁴², junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo condensado;

R¹⁹ representa H, o (P)_z-R²², con z 0 o 1; representando P (C=O), S(=O)₂ o C(=O)-N(R²⁴), estando el átomo de nitrógeno del grupo C(=O)-N(R²⁴) enlazado con R²²; R²⁴ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃); R²² representa alquilo(C₁₋₆), arilo o heteroarilo; arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); o

R²² representa un grupo de fórmula general VIII,



VIII

donde n representa 0, 1 o 2; m representa 0, 1 o 2; w representa 0 o 1; M representa CH o N; con la condición de que, cuando P represente C(=O)-NR²⁴ y w represente 0, M sea igual a CH; y con la condición de que, cuando z y w representen al mismo tiempo 0, M sea igual a CH;

L representa CR^{44a}R^{44b}, NR⁴⁵, O, S, S=O o S(=O)₂; R⁴³ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); y/o dos grupos R⁴³ adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado; R^{44a} y R^{44b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); o R^{44a} y R^{44b} juntos pueden representar =O; R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃);

donde cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquileno(C₁₋₃), alquileno(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆), alquinileno(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo arriba mencionados estar sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no estar sustituido, y donde cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquileno(C₁₋₃), alquileno(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆), alquinileno(C₂₋₆) arriba mencionados puede ser lineal o ramificado;

en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales, de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, y en cada caso también en forma de sus bases y/o sales fisiológicamente compatibles.

5 En la fórmula general IV arriba citada, los enlaces mostrados entre E y los grupos R³⁴ y R³⁵ no deben interpretarse exclusivamente como enlaces simples, sino que también pueden formar parte de un sistema aromático. En el sentido de la presente invención, el concepto "halógeno" representa preferentemente un grupo F, Cl, Br e I, en particular F y Cl.

10 En el sentido de esta invención, la expresión "alquilo(C₁₋₆)" incluye grupos hidrocarburo saturados no cíclicos de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos. Preferentemente, los grupos alquilo se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. Grupos alquilo especialmente preferentes se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

15 En el sentido de esta invención, la expresión "alqueno(C₂₋₆)" incluye grupos hidrocarburo insaturados no cíclicos de 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos. Los grupos alqueno presentan al menos un enlace doble C=C. Preferentemente, los grupos alqueno se seleccionan de entre el grupo consistente en vinilo, prop-1-enilo, alilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, but-1,3-dienilo, 2-metilprop-1-enilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-2-ilo, pentenilo y hexenilo. Grupos alqueno especialmente preferentes se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en vinilo, prop-1-enilo, alilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, but-1,3-dienilo, 2-metilprop-1-enilo, but-2-en-2-ilo y but-1-en-2-ilo.

25 En el sentido de esta invención, la expresión "cicloalquilo(C₃₋₈)" se refiere a hidrocarburos saturados cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple en uno o más miembros del anillo, por ejemplo con 2, 3, 4 o 5 grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos. Preferentemente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se puede seleccionar de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30 En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, en particular fenilos y naftilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo con 2, 3, 4 o 5 grupos, o no sustituidos.

35 En el sentido de la presente invención, la expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes, y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituido. Los sustituyentes pueden estar unidos en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico, en particular puede consistir en un sistema mono-, bi- o tricíclico que puede presentar en total más de 7 miembros, preferentemente hasta 14 miembros. Heteroátomos preferentes se seleccionan entre el grupo consistente en N, O y S. Preferentemente, el heteroarilo se selecciona de entre el grupo consistente en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, imidazotiazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridinilo (piridilo), piridazinilo, pirimidinilo (pirimidilo), pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo y oxadiazolilo, en particular de entre tienilo (tiofenilo), piridinilo (piridilo), pirimidinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con la estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del heteroarilo.

50 De forma especialmente preferente, el heteroarilo se selecciona de entre el grupo consistente en piridinilo, pirimidinilo, imidazoilo, tienilo, tiazolilo y triazolilo.

55 En el sentido de la presente invención, la expresión "grupo alquileo(C₁₋₃)" o "grupo alquileo(C₁₋₆)" incluye grupos hidrocarburo saturados no cíclicos de 1, 2 o 3 o de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, respectivamente, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes, y que enlazan un grupo correspondiente con la estructura general superior. Preferentemente, los grupos alquileo se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -

CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- y -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-. De forma especialmente preferente, los grupos alquileo se seleccionan entre el grupo consistente en -CH₂-, -CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-.

- 5 En el sentido de la presente invención, la expresión “grupo -(O)_{0/1}-alquileo(C₁₋₆)” incluye, además de los grupos alquileo(C₁₋₆) arriba descritos, grupos donde están enlazados con la estructura superior a través de un átomo de oxígeno.

- 10 En el sentido de la presente invención, la expresión “grupo alqueni(C₂₋₆)” incluye grupo hidrocarburo no cíclicos insaturados de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos, y que enlazan un grupo correspondiente con la estructura general superior. Los grupos alqueni(C₂₋₆) presentan al menos un enlace doble C=C. Preferentemente, los grupos alqueni(C₂₋₆) se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH=CH-CH₂-CH₂- y -CH=CH₂-CH-CH=CH₂-.

- 15 En el sentido de la invención, la expresión “grupo alquini(C₂₋₆)” incluye grupo hidrocarburo no cíclicos insaturados de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos, y que enlazan un grupo correspondiente con la estructura general superior. Los grupos alquini(C₂₋₆) presentan al menos un enlace triple C≡C. Preferentemente, los grupos alquini(C₂₋₆) se seleccionan de entre el grupo consistente en -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH₂- y -C≡C-CH₂-C≡C-.

- 20 En el sentido de la presente invención, la expresión “grupo alquini(C₂₋₆)” incluye grupo hidrocarburo no cíclicos insaturados de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos, y que enlazan un grupo correspondiente con la estructura general superior. Los grupos alquini(C₂₋₆) presentan al menos un enlace triple C≡C. Preferentemente, los grupos alquini(C₂₋₆) se seleccionan de entre el grupo consistente en -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH₂- y -C≡C-CH₂-C≡C-.

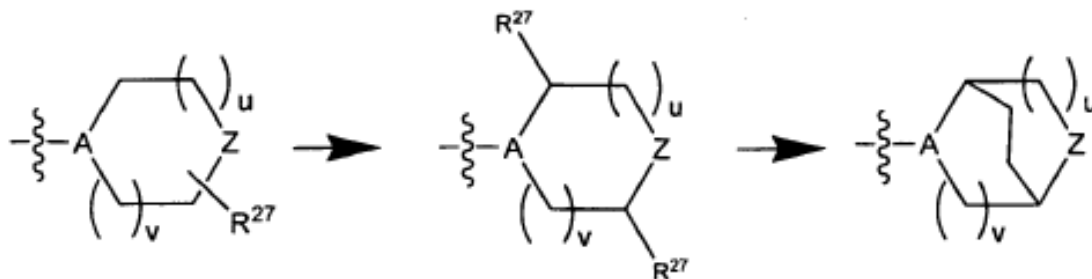
- 25 En el sentido de la presente invención, la expresión “arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆), alqueni(C₂₋₆) o alquini(C₂₋₆)” significa que los grupos alquileo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alqueni(C₂₋₆), alquini(C₂₋₆) y también el arilo o heteroarilo tienen los significados arriba definidos y que el arilo o heteroarilo está unido a la estructura general superior a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alqueni(C₂₋₆), alquini(C₂₋₆). Como ejemplos se mencionan bencilo, fenilo y fenilpropilo.

- 30 En el sentido de la presente invención, la expresión “cicloalquilo(C₃₋₈) y heterocicloalquilo unidos a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alqueni(C₂₋₆), alquini(C₂₋₆)” significa que el grupo alquileo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alqueni(C₂₋₆), alquini(C₂₋₆), el cicloalquilo(C₃₋₈) y el heterocicloalquilo tienen los significados arriba definidos y que el cicloalquilo(C₃₋₈) y el heterocicloalquilo están unidos a la estructura general superior a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alqueni(C₂₋₆), alquini(C₂₋₆).
- 35 En el sentido de esta invención, por el concepto “sustituido” en relación con “alquilo”, “alqueni”, “alquileo”, “alqueni(C₂₋₆)”, “alquini(C₂₋₆)” y “cicloalquilo” se entiende la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alqueni(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alqueni(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alqueni(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo, debiendo entenderse por “grupos sustituidos de forma múltiple” aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del CH(Cl)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes, como por ejemplo en el caso del CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. En particular, por dicha expresión se ha de entender la sustitución de uno o más hidrógenos por F, Cl, NH₂, OH, O-CF₃ u O-alquilo(C₁₋₆), en particular metoxi.

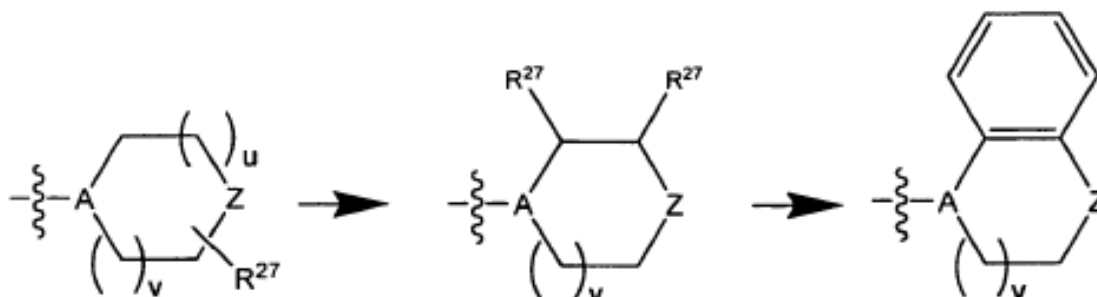
- 40 En el sentido de esta invención, por el término “sustituido” en relación con “arilo” y “heteroarilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo correspondiente por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alqueni(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alqueni(C₁₋₆)-OH)₂, NH-arilo¹, N(arilo¹)₂, N(alquil(C₁₋₆))arilo¹, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo; (alqueni(C₁₋₃))-azetidínilo, -pirrolinilo o -piperidinilo, azepanilo, diazepanilo; NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), NHSO₂alquilo(C₁₋₆), NHCOalquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-C(CH₃)₂-CH₂-, alquilo(C₁₋₆) no sustituido; pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, naftilo, piridinilo, tiazolinilo, -alqueni(C₁₋₃)-arilo¹, bencilo, tienilo, furilo, siendo arilo¹ igual a fenilo, tiazolilo, tienilo o piridinilo, en un átomo o en átomos diferentes, pudiendo los sustituyentes arriba mencionados - siempre que no se indique otra cosa - estar sustituidos a su vez en caso dado con los sustituyentes mencionados. La sustitución múltiple de arilo y heteroarilo puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Sustituyentes preferentes para arilo y heteroarilo se seleccionan de entre el grupo consistente en -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆) no sustituido, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, OH, SH, -CH₂-azetidínilo, -CH₂-pirrolidinilo, -CH₂-piperidinilo, -CH₂-morfolinilo, fenilo, naftilo, tiazolilo, tienilo y piridinilo, en particular de entre F, Cl, CN, CF₃, CH₃; OCH₃, OCF₃ y -CH₂-azetidínilo.

En las fórmulas químicas estructurales aquí utilizadas para describir los compuestos según la invención también se emplea el símbolo "R^a" para describir uno o más patrones de sustitución. A diferencia de la presentación de una unión a un átomo determinado, este grupo no está unido a un átomo determinado dentro de la fórmula estructural química (R^a representa aquí a modo de ejemplo un sustituyente R con una numeración representada por la variable "a").

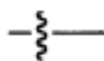
- 5 Esto se explica a modo de ejemplo con el grupo "R²⁷" de la fórmula general III arriba mostrada: la definición de R²⁷ indica que R²⁷ puede representar de 0 a 4 sustituyentes. También es posible que R²⁷ no esté presente o que 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno unidos a C dentro de la estructura parcial representada por la fórmula general III estén sustituidos con uno de los sustituyentes previstos en la definición de R²⁷, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes de forma independiente entre sí, es decir, que también pueden tener significados diferentes y pueden
- 10 sustituir átomos de hidrógeno unidos a C en uno o más átomos de C. Tal como se explica en la definición de R²⁷, en cada caso dos de los sustituyentes R²⁷ juntos también pueden representar un grupo alqueno(C₁₋₃) o un arilo o heteroarilo condensado (también denominado arilo o heteroarilo unido por condensación), de modo que R²⁷ en la fórmula general III también tiene los significados mostrados a continuación a modo de ejemplo, en los que R²⁷ representa dos sustituyentes en átomos de C respectivamente diferentes, que en estos casos, indicados únicamente a modo de ejemplo, forman juntos un puente de alqueno de dos carbonos o un grupo benzo condensado, y en el
- 15 segundo ejemplo la variable u es igual a 1:



o



- 20 En el marco de la presente invención, el símbolo



utilizado en las fórmulas representa un enlace de un grupo correspondiente con su respectiva estructura general superior.

- 25 Los especialistas entenderán que los grupos iguales utilizados para la definición de sustituyentes diferentes son en cada caso independientes entre sí.

- En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible" se entienden sales de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de ácidos adecuados se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico,
- 30 láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y ácido aspártico. Las sales de ácido clorhídrico (clorhidratos) y de ácido cítrico (citratos) son especialmente preferentes.

- 35 En formas de realización preferentes de los compuestos según la invención representados por la fórmula general I, W¹ y W³ representan N y W² representa CR⁶⁰. Alternativamente, W¹ y W² representan N y W³ representa CR⁶⁰. En una variante alternativa de los compuestos según la invención, W¹, W² y W³ representan N. R⁶⁰ puede representar principalmente H o alquilo(C₁₋₆), en particular metilo.

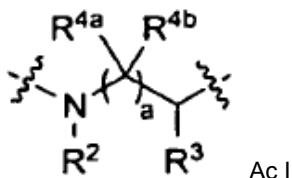
En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención, V representa O. En formas de realización preferentes alternativas, V representa NR^{6c}. R^{6c} puede representar en particular H, metilo o ciclopropilo.

En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, V representa CR^{6a}R^{6b}. R^{6a} y R^{6b} pueden representar en particular H.

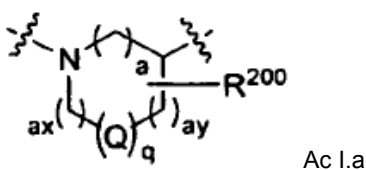
- 5 En los compuestos según la invención, R¹ representa preferentemente fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (benzotienilo); benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo (dibenzotienilo), quinolinilo, isoquinolinilo; fenilo o naftilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), o CH(fenilo)₂; preferiblemente fenilo, naftilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tienilo, de forma especialmente preferente fenilo, naftilo o benzotiofenilo (benzotienilo), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en particular entre -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, OH, fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo y piridinilo, y pudiendo los grupos alquileo arriba mencionados estar sustituidos en cada caso de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no estar sustituidos, seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en -O-alquilo(C₁₋₃), F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, OH, fenilo, fenoxi, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo.
- 10
- 15 El grupo R¹ puede representar en particular fenilo o naftilo, estando el fenilo o naftilo sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes seleccionados entre metilo, metoxi, CF₃, OCF₃, F y Cl, o no sustituido.

- En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención, R¹ se selecciona de entre 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilo, 4-metoxi-2,6-dimetilfenilo, 4-metoxi-2,3,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 1,3-dicloro-5-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-cloro-6-(trifluorometil)fenilo, 2,6-dicloro-4-metoxifenilo, 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-1-naftilo, 2-cloro-1-naftilo, 2-fluor-1-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo, 2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-2,5-dimetilfenilo, 2,6-dicloro-3-metilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo; en particular 4-metoxi-2,6-dimetilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo y 2-(trifluorometil)fenilo.
- 20

- 25 En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención correspondientes a la fórmula general I, la estructura parcial Ac I mostrada a continuación

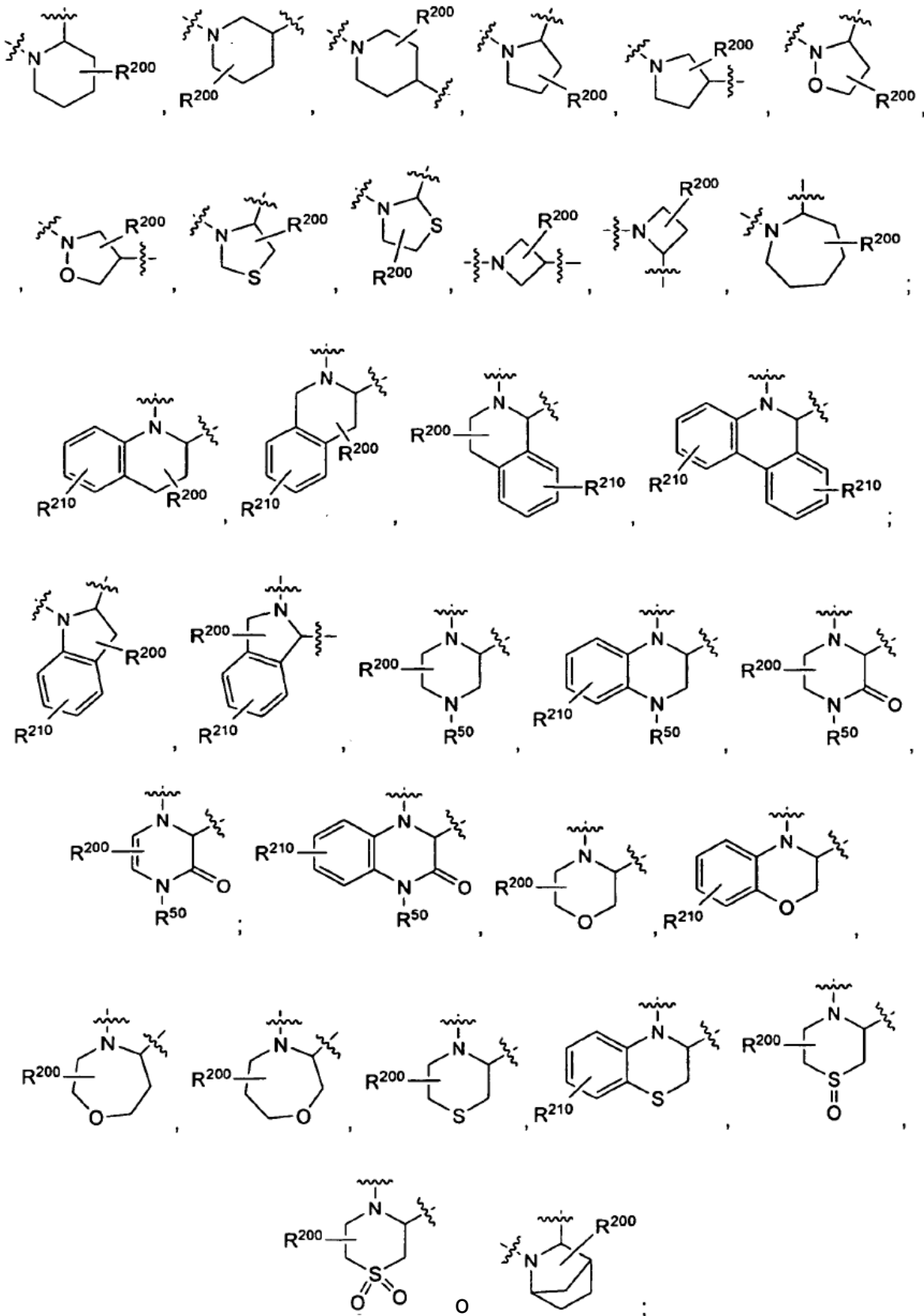


representa un grupo de fórmula general Ac I.a



- 30 donde
- a representa 0 o 1; ax representa 0, 1, 2 o 3; ay representa 0, 1 o 2; q representa 0 o 1; con la condición de que a + ax + ay + q ≥ 2;
- Q representa CH₂, NR⁵⁰, O, S, S=O o S(=O)₂, y
- R²⁰⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, -CF₃, =O, -O-CF₃, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆), en particular F o CF₃, o dos de los grupos R²⁰⁰ juntos representan un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo. Por consiguiente, si la estructura del heterociclo que contiene N lo permite, R²⁰⁰ también puede representar dos arilos condensados en el heterociclo, en particular grupos benzo. En determinadas formas de realización, R²⁰⁰ representa 0 sustituyentes, es decir, no está presente.
- 35

En particular, la estructura parcial Ac I puede representar uno de los siguientes grupos:



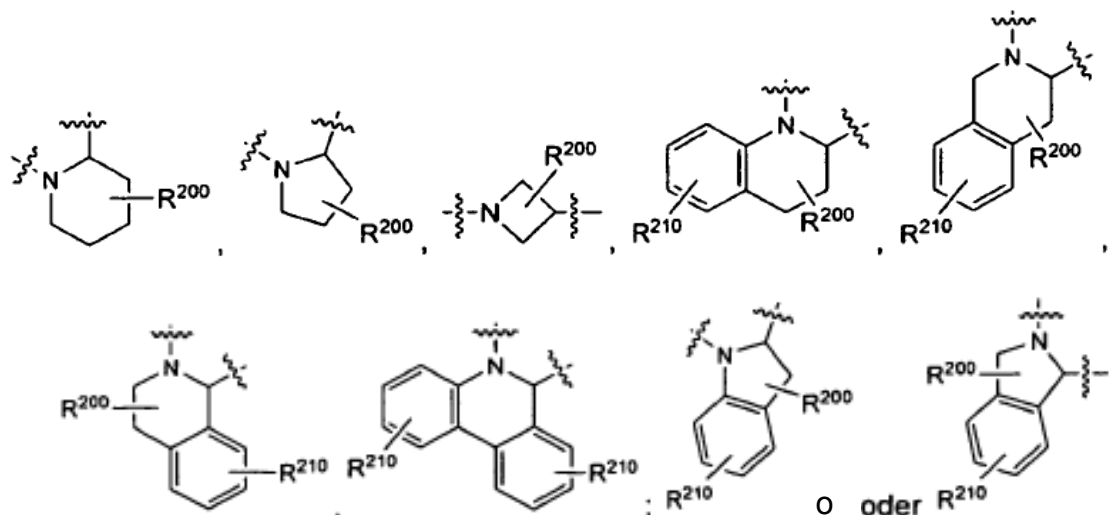
donde

5 R^{200} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, $-CF_3$, =O, $-O-CF_3$, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆), en particular F o CF_3 , y/o dos grupos R^{200} adyacentes forman conjuntamente un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo;

R^{210} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), F, Cl, Br, I, CF₃, -OCF₃, OH, SH, fenilo, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo, en particular metilo, metoxi, CF₃, F, Cl, Br y -OCF₃.

5 En determinadas formas de realización de los compuestos según la invención, R^{200} y R^{210} representan 0 sustituyentes, es decir, no están presentes ninguno de los dos.

En particular, la estructura parcial Ac I representa uno de los siguientes grupos:



donde los grupos R^{200} y R^{210} adoptan preferentemente los significados arriba descritos.

10 En una forma de realización igualmente preferente de los compuestos según la invención, R^2 representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o cicloalquilo(C₃₋₆) o arilo unido a través de un grupo alquilenol(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido. En particular, R^2 puede representar H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o ciclopropilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes seleccionados de entre F, Cl, OH, OCH₃ u OCF₃ o no sustituido. O R^2 representa fenilo o piridinilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes seleccionados de entre alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-O-, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH y SH, en particular metilo, metoxi, F, Cl, CF₃ u OCF₃, pudiendo el fenilo y el piridinilo estar unidos a través de un grupo alquilenol(C₁₋₃).

20 En una forma de realización igualmente preferente de los compuestos según la invención, R^3 representa H, F, Cl, -CF₃, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), arilo; o arilo unido a través de un grupo alquilenol(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido. En particular, R^3 puede significar H, F, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, metoxi o etoxi, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes seleccionados de entre F, Cl, OH, OCH₃ u OCF₃ o no sustituido. O R^3 representa bencilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes seleccionados de entre alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-O-, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH y SH, en particular entre metilo, metoxi, F, Cl, CF₃ u OCF₃ o no sustituido.

25 Otras formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{36} , R^{37a} , R^{37b} , R^{44a} y R^{44b} se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), -OCF₃, alquilo(C₁₋₄), -CF₃, cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenol(C₁₋₃).

30 En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención, R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} y/o R^{6b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, -CF₃, OH, OCF₃ u O-alquilo(C₁₋₆), principalmente H o F, en particular H.

En formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, R^{4a} y R^{4b} representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -CF₃, O-CF₃, OH, SH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o heteroarilo; o cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenol(C₁₋₃) o alquilenol(C₂₋₆).

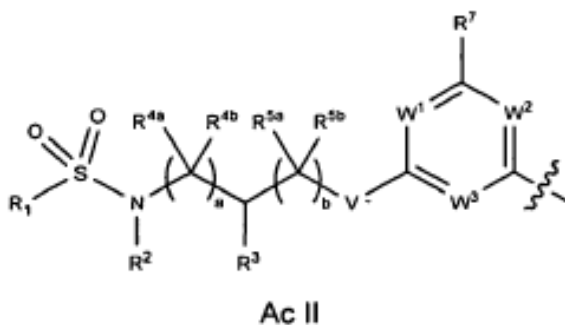
35 En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención, R^{4a} y R^{4b} , junto con el átomo de C que los une, forman un cicloalquilo(C₃₋₆) saturado, en particular ciclopropilo o ciclobutilo. Éstos pueden estar sustituidos en uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de sus miembros de anillo de carbono con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, CF₃, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), OH, OCF₃, arilo y heteroarilo, o no estar sustituidos.

En otras formas de realización preferentes, R^{4a} y R^{4b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o CH_3 .

Otras formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde se cumple la condición $a + b = 1$, en particular la condición $a = 0, b = 1$ o $a = 1, b = 0$. En variantes igualmente preferentes de estos compuestos, $R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}$ y/o R^{6b} , si están presentes, representan independientemente entre sí H o F, en particular H.

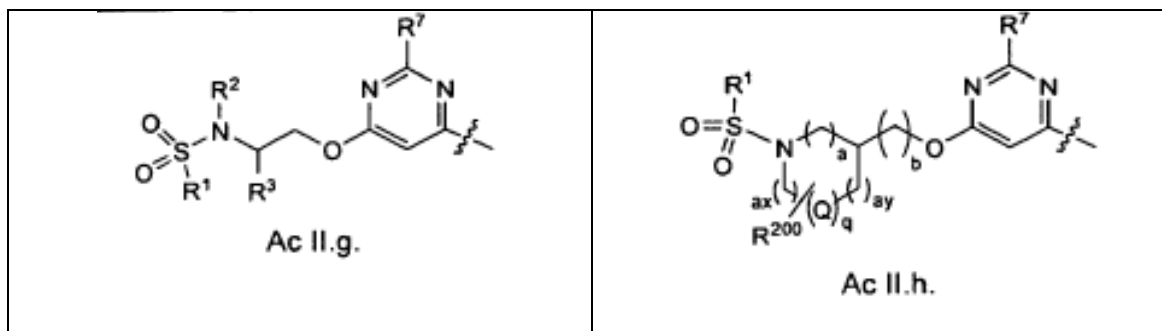
En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, R^7 representa preferentemente H o alquilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, en particular con H, CF_3 o metilo, o no sustituido.

En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención de fórmula general I, la estructura parcial Ac II representada a continuación

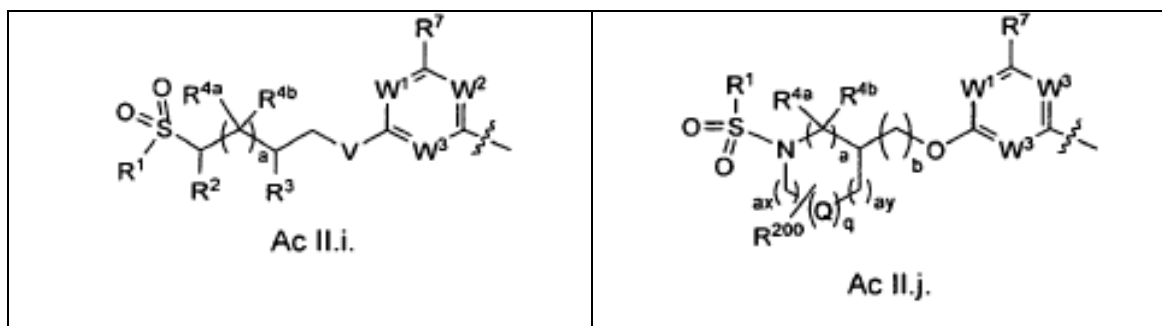


Es una de las siguientes estructuras parciales Ac II.a a Ac.II.h, donde los grupos, variables e índices tienen los significados arriba indicados:

<p style="text-align: center;">Ac II.a.</p>	<p style="text-align: center;">Ac II.b.</p>
<p style="text-align: center;">Ac II.c.</p>	<p style="text-align: center;">Ac II.d.</p>
<p style="text-align: center;">Ac II.e.</p>	<p style="text-align: center;">Ac II.f.</p>



Son igualmente preferentes las formas de realización de los compuestos según la invención donde la estructura parcial Ac II arriba mostrada adopta una estructura conforme a las fórmulas Ac II.i y Ac II.j mostradas a continuación.

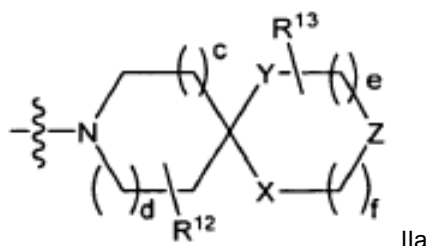


En estas fórmulas, los grupo, variables e índices correspondientes tienen los significados arriba descritos.

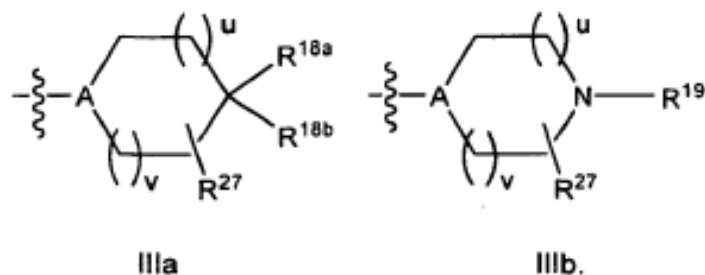
- 5 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CF₃, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo; o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃); en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido. En particular, R⁸ puede representar H, metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi; ciclopropilo; fenilo; bencilo, feniletilo o cicloalquilo o -CF₃ unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃); en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido. En particular R^{9a} y R^{9b} representan H.

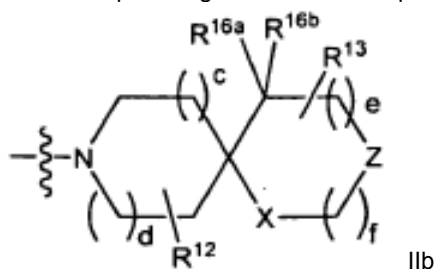
- 15 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que la fórmula general II arriba descrita adopta la siguiente estructura parcial IIa:



Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que la fórmula general III arriba descrita adopta una de las siguientes estructuras parciales IIIa y IIIb:

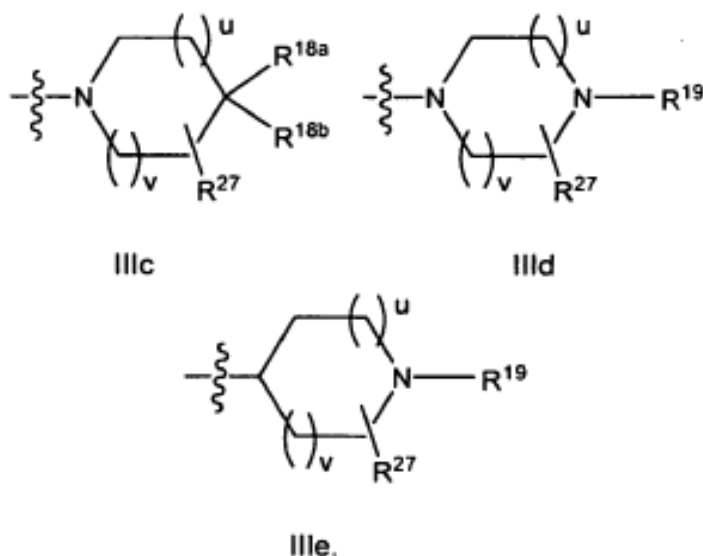


Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que la estructura parcial de la fórmula general IIa arriba descrita adopta la siguiente estructura parcial IIb:



- 5 y, en determinadas formas de realización de estos compuestos según la invención, R^8 representa H, alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido, y R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso H.

- 10 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellos compuestos donde las estructuras parciales de las fórmulas IIIa y IIIb arriba mostradas adoptan una de las siguientes estructuras parciales IIIc, IIIId o IIIe:

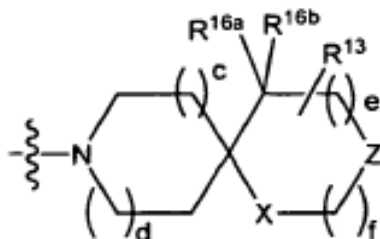


En determinadas formas de realización de estos compuestos según la invención, s y t representan en cada caso 0.

- 15 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que las estructuras parciales de las fórmulas IIIa y IIIb arriba mostradas adoptan una de las estructuras parciales IIIc o IIIId arriba mostradas y dos sustituyentes R^{27} representan conjuntamente un puente alquileno(C₁₋₃), de modo que el anillo representado en la estructura parcial IIIc o IIIId adopta una forma puenteadada bicíclica. En determinadas formas de realización de estos compuestos, s y t son en cada caso iguales a 0.

- 20 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde las estructuras parciales de las fórmulas IIIa y IIIb arriba mostradas adoptan una de las estructuras IIIc y IIIe, también mostradas más arriba, s representa 1 y t representa 1, 2 o 3. En determinadas formas de realización de estos compuestos según la invención, R^8 representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. En otras formas de realización determinadas de estos compuestos según la invención, R^{9a} y R^{9b} representan H.

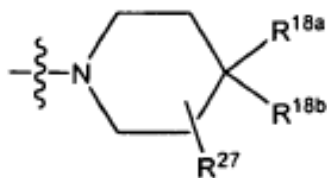
Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que la estructura parcial de la fórmula general IIb arriba mostrada adopta la siguiente estructura parcial IIc:



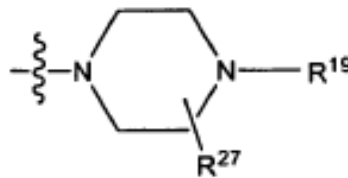
IIc,

y en determinadas formas de realización de estos compuestos s y t representan en cada caso 0.

- 5 En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, las estructuras parciales de las fórmulas IIc o IIId arriba mostradas adoptan una de las siguientes estructuras parciales IIIf o IIIg,



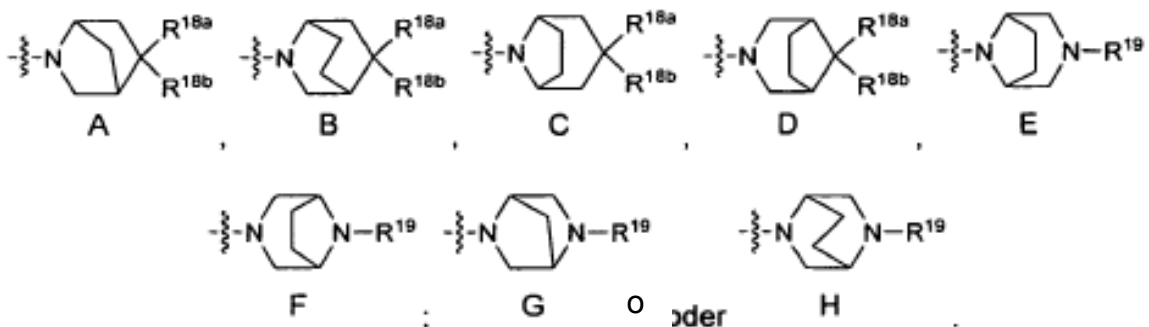
IIIf,



IIIg,

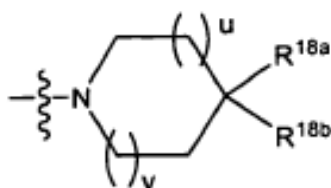
y en determinadas formas de realización de estos compuestos, R²⁷ representa H o metilo y/o dos de los sustituyentes R²⁷ forman un anillo o heteroanillo condensado, en particular un grupo benzo.

- 10 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son compuestos donde las estructuras parciales IIc o IIId arriba mostradas representan uno de los grupos A a H, en particular G y H,

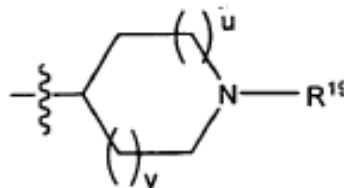


Los especialistas entenderán que la representación elegida para los grupos A a H incluye en cada caso todos los estereoisómeros posibles de los mismos.

- 15 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son compuestos donde las estructuras parciales IIc o IIId arriba mostradas representan un grupo de acuerdo con una de las fórmulas IIIh o IIIi,



IIIh,



IIIi,

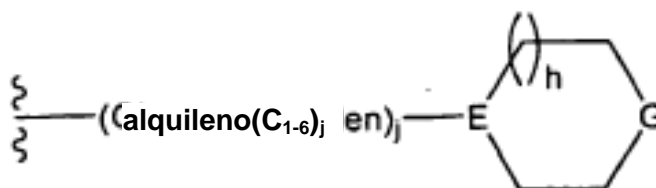
y R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso H.

En determinadas formas de realización de estos compuestos, u y v representan en cada caso, independientemente entre sí, 0 o 1. En particular, tanto u como v representan 1.

- 5 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son compuestos donde, en la estructura parcial IIc arriba mostrada, los grupos R^{16a} y R^{16b} representan en cada caso H o forman conjuntamente =O; R^{13} representa H, arilo o heteroarilo y/o dos de los sustituyentes R^{13} forman conjuntamente =O y/o dos sustituyentes R^{13} adyacentes forman conjuntamente un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención consisten en compuestos en los que, en las estructuras parciales de las fórmulas IIIf o IIIg arriba mostradas:

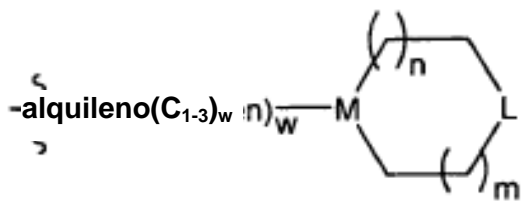
- 10 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), -NH(alquilo(C_{1-6})), -N(alquilo(C_{1-6}))₂, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo -(O)₀₋₁-alquilenos(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o R^{18a} representa un grupo de fórmula general VIIa



VIIa

- 15 donde

- i representa 0 o 1;
 j representa 0 o 1;
 h representa 0 o 1;
- 20 E representa N o CH; con la condición de que, cuando i es 1 y j es 0, E es CH;
 G representa $CR^{37a}R^{37b}$ o NR^{38} , representando R^{37a} y R^{37b} , independientemente entre sí, H; F o alquilo(C_{1-6}); R^{38} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) o piridilo, en particular piridin-3-ilo o piridin-4-ilo; y
- 25 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C_{1-6}), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, O-fenilo u O-piridilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo puenteado a través de un alquilen(C_{1-6})-NH(C=O), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 30 R^{19} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}) o alquilo(C_{1-6}); o alquilo(C_{1-6}) unido por un (C=O)₀₋₁; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 35 o R^{19} representa el grupo de fórmula general VIIIa



VIIIa

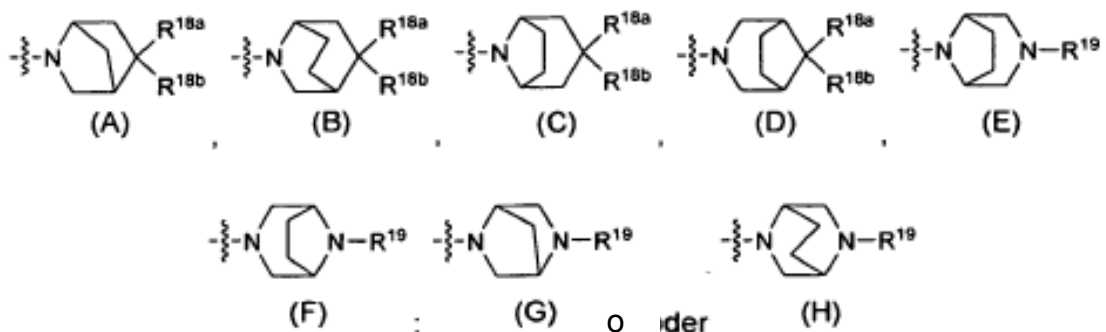
donde

- w representa 0 o 1;
 n representa 0 o 1;
 m representa 0 o 1;
- 40 M representa CH o N, con la condición de que cuando w sea 0, M sea CH;
 L representa $CR^{44a}R^{44b}$ o NR^{45} ;

representando R^{44a} y R^{44b} , independientemente entre sí, H, F o alquilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

R^{45} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-6}) o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

- 5 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellos compuestos donde las estructuras parciales IIIc o III d arriba mostradas representan uno de los grupos A a H, en particular G y H,



y donde

- 10 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$; azetidino; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquilo(C_{1-6}))piperazinilo; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquilo(C_{1-6}))piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo $-(O)_{0,1}$ -alquilenilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

- 15 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C_{1-6}), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

- 20 R^{19} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-6}) o un grupo $(C=O)$, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

De nuevo, los especialistas entenderán que la representación elegida para los grupos A a H incluye en cada caso todos sus esteroisómeros posibles.

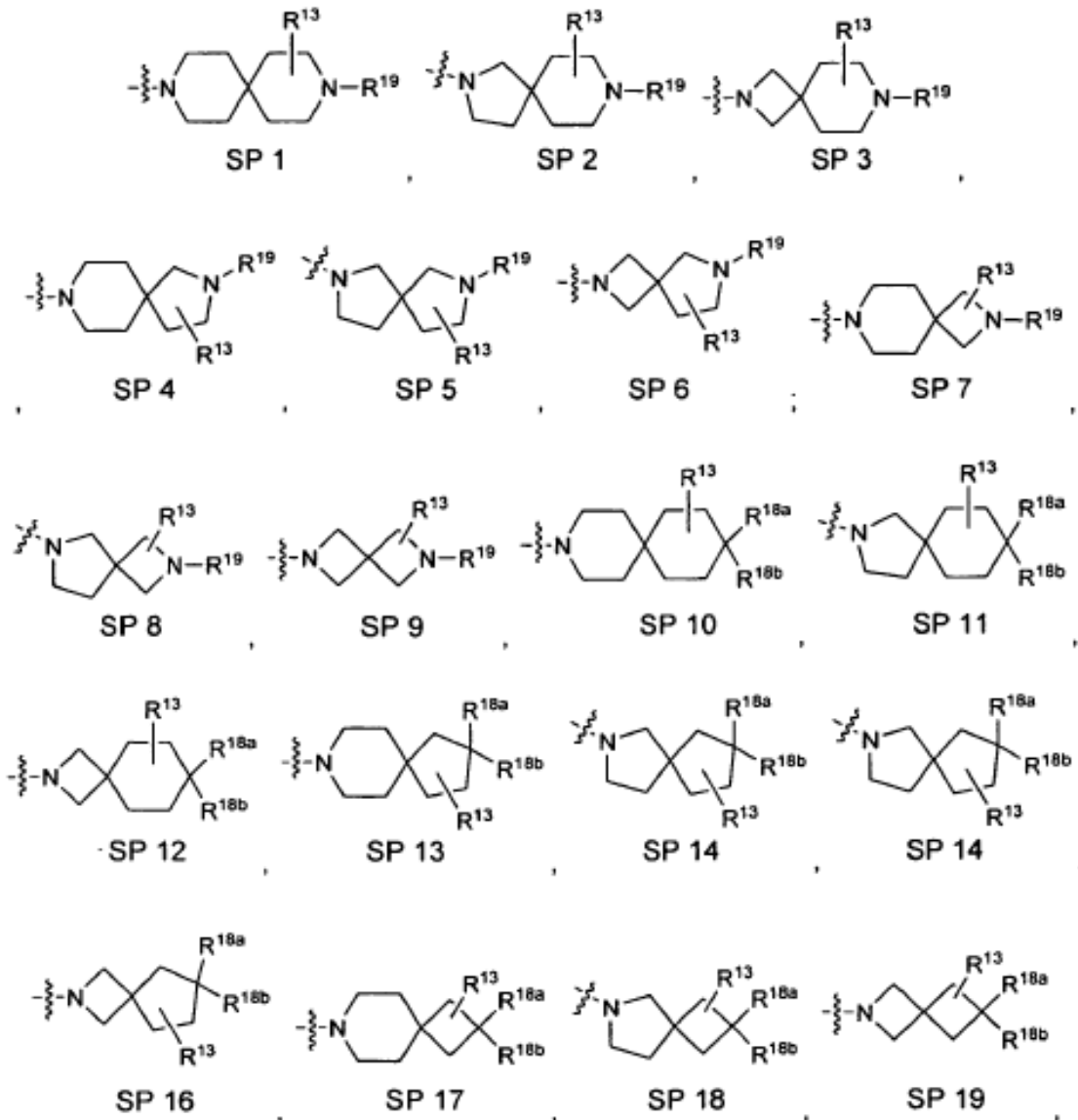
- 25 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención consisten en compuestos en los que, en las estructuras parciales de las fórmulas IIIh o IIIi arriba mostradas:

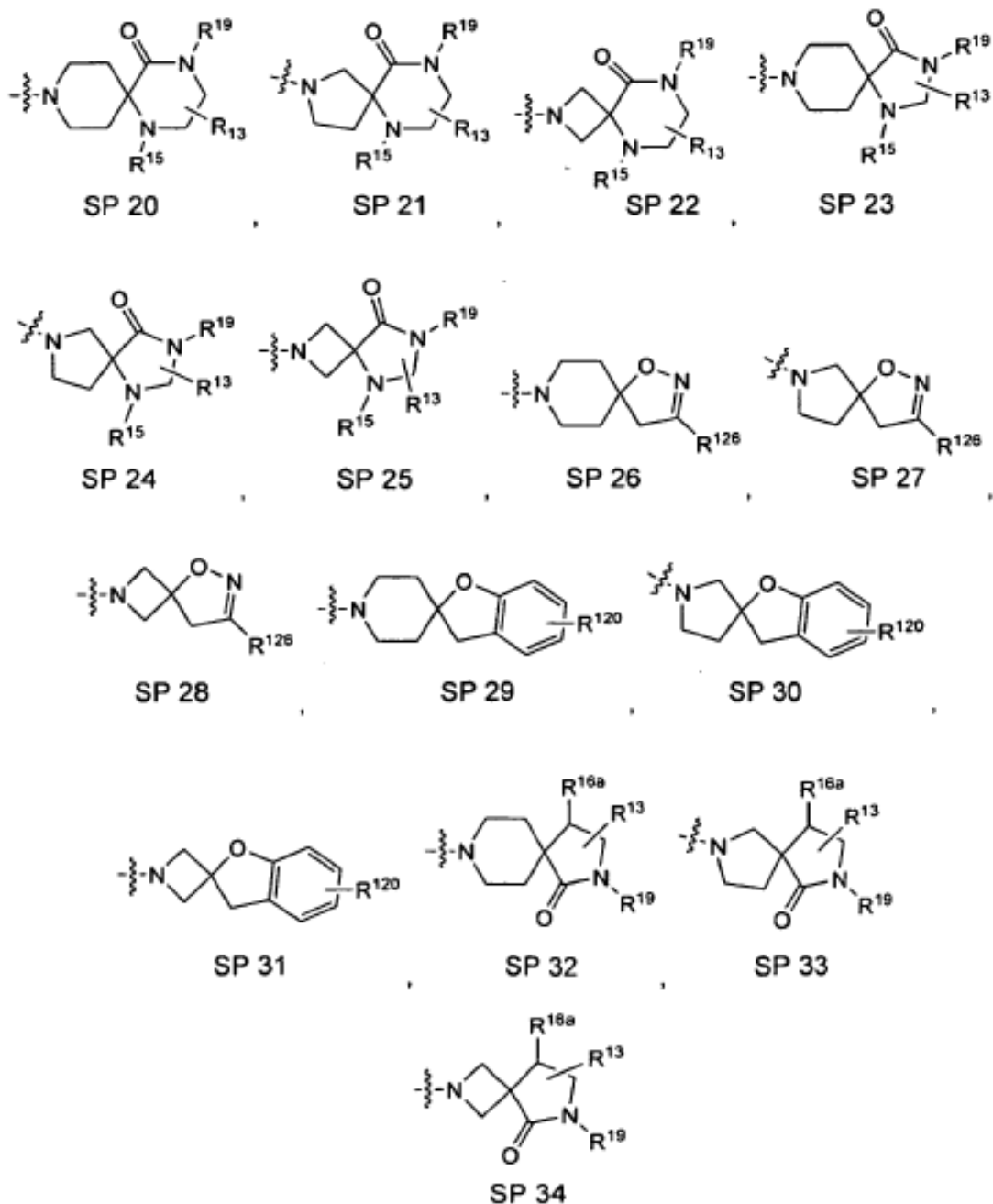
- 30 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, azetidino; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquilo(C_{1-6}))piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$; $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquilo(C_{1-6}))piperazinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo $(O)_{0,1}$ -alquilenilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

- 35 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C_{1-6}), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

- 40 R^{19} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-6}) o un grupo $(C=O)$, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son compuestos donde la estructura parcial de la fórmula IIIc arriba mostrada puede adoptar una de las siguientes estructuras parciales SP 1 a SP 34:





donde

- 5 R^{13} representa H o fenilo sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; y/o dos de los sustituyentes R^{13} forman conjuntamente =O, y/o dos sustituyentes adyacentes R^{13} forman conjuntamente un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 10 R^{15} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- R^{16a} representa H, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 15 R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo

o tienilo unidos a través de un grupo $-(O)_{0/1}$ -alquileo(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

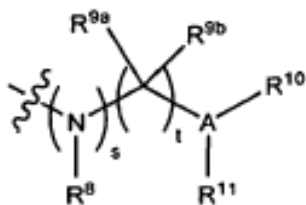
5 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

10 R^{19} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆) o un grupo (C=O), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

R^{120} representa H, F, Cl, OH, OCH₃, O-CF₃, alquilo(C₁₋₆), CF₃, fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

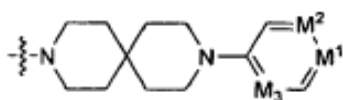
15 R^{126} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo; cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención consisten en compuestos en los que, en la fórmula general I arriba mostrada, la estructura parcial (B) mostrada a continuación

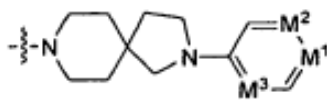


(B)

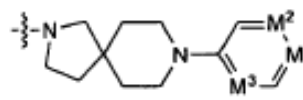
se selecciona de entre una de las siguientes estructuras parciales B a - B 45:



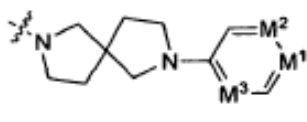
(B.1.)



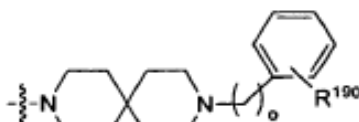
(B.2.)



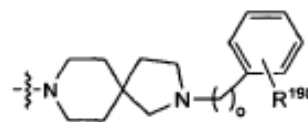
(B.3.)



(B.4)

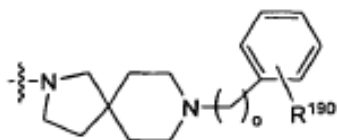


(B.5.)

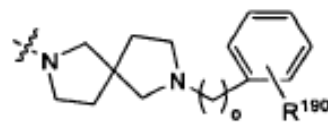


(B.6.)

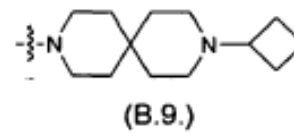
20



(B.7.)



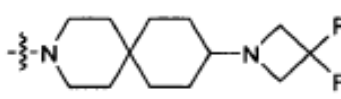
(B.8.)



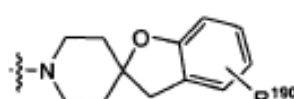
(B.9.)



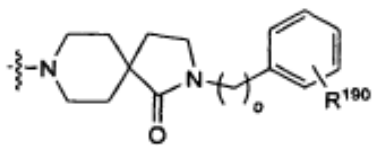
(B.10.)



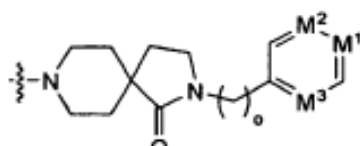
(B.11.)



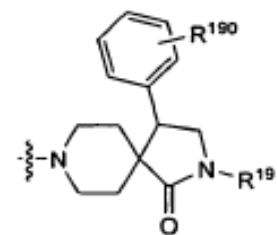
(B.12.)



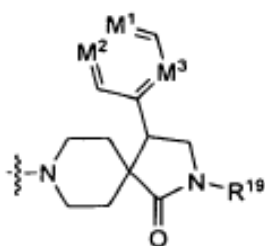
(B.13.)



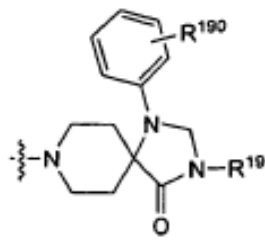
(B.14.)



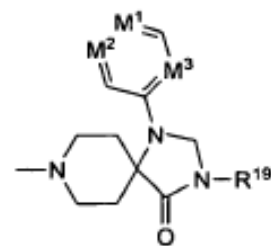
(B.15.)



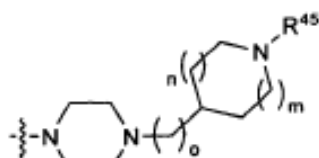
(B.16.)



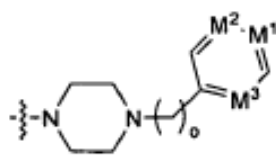
(B.17.)



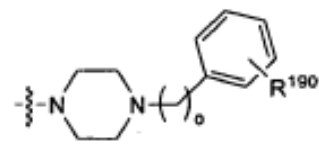
(B.18.)



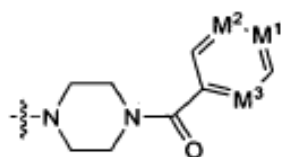
(B.19.)



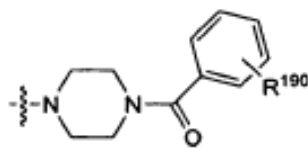
(B.20.)



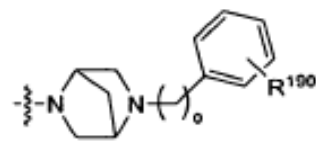
(B.21.)



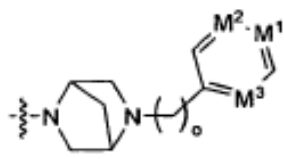
(B.22.)



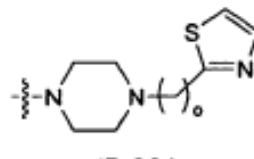
(B.23.)



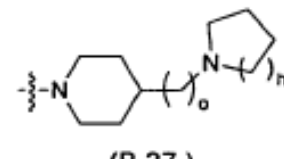
(B.24.)



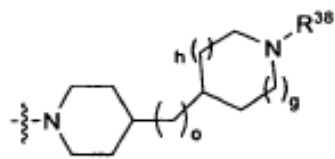
(B.25.)



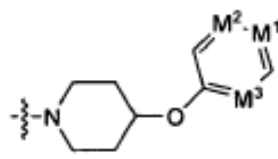
(B.26.)



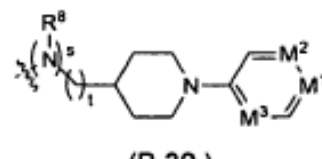
(B.27.)



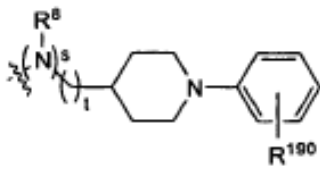
(B.28.)



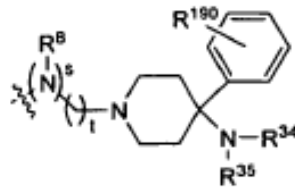
(B.29.)



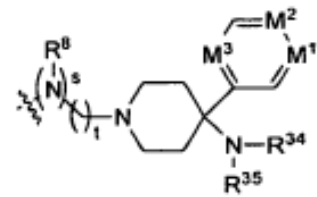
(B.30.)



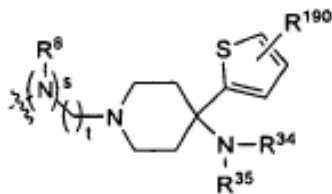
(B.31.)



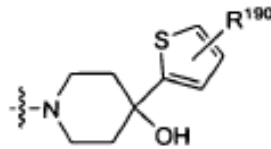
(B.32.)



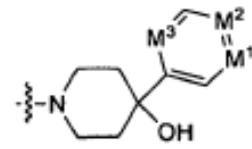
(B.33.)



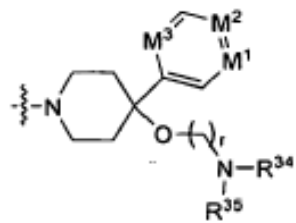
(B.34.)



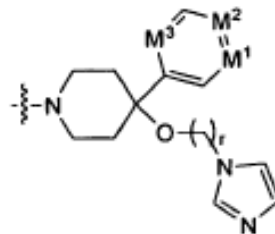
(B.35.)



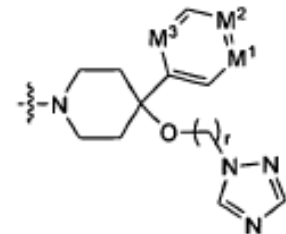
(B.36.)



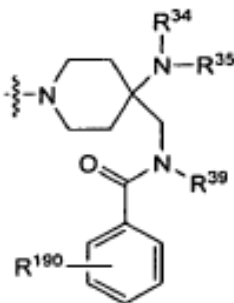
(B.37.)



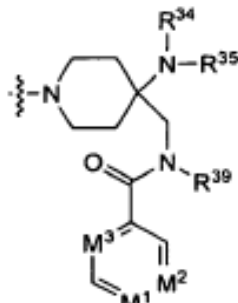
(B.38.)



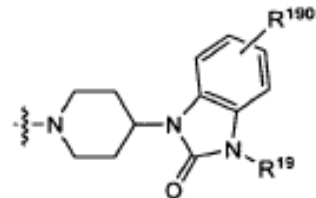
(B.39.)



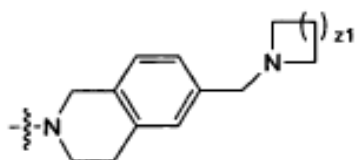
(B.40.)



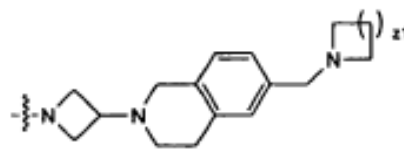
(B.40.)



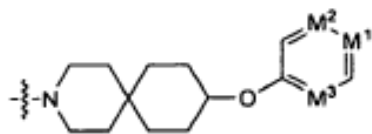
(B.41.)



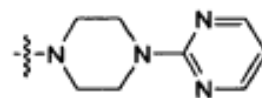
(B.42.) O oder



(B.43.)



(B.44.)



(B.45.)

donde

5 h representa 0 o 1;

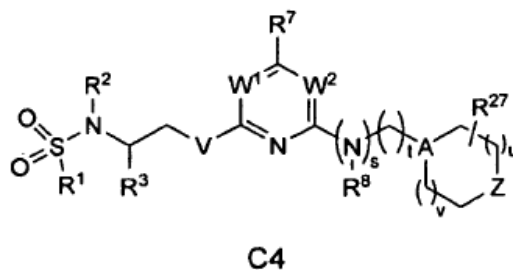
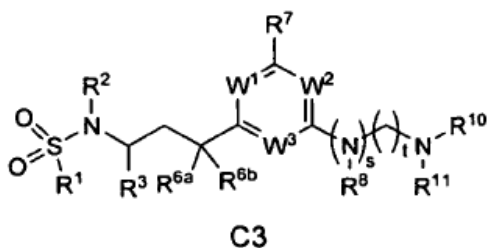
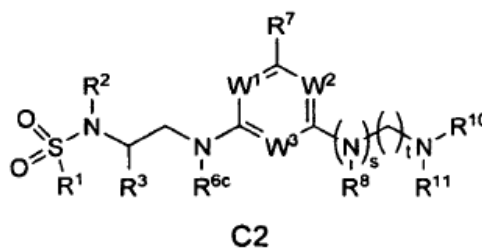
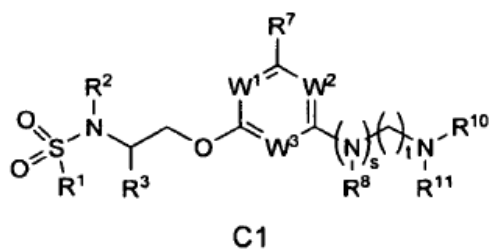
- g representa 0 o 1;
 n representa 0 o 1;
 m representa 0 o 1;
 o representa 0, 1, 2 o 3;
 5 r representa 1, 2 o 3, en particular 1 o 2;
 s representa 0 o 1;
 t representa 0, 1, 2 o 3, en particular 0, 1 o 2, con la condición de que, cuando s represente 0, t también sea igual a 0;
 z1 representa 0, 1, 2 o 3, en particular 1;
 10 M¹, M² y M³ representan en cada caso, independientemente entre sí, N o CH, con la condición de que siempre una sola de las variables M¹, M² y M³ represente N y las otras dos variables correspondientes sean CH (de modo que el heterociclo descrito con las variables M¹, M² y M³ puede representar 2-piridinilo, 3-piridinilo y 4-piridinilo).
 En los grupos B42 y B43 arriba mostrados, z1 puede representar en particular 1.
 R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 15 R¹⁹ se selecciona entre H; alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.
 R³⁴ y R³⁵ representan preferentemente, independientemente entre sí, metilo o etilo, o, junto con el átomo de N que los une, forman un grupo azetidino; pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 20 R³⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridinilo (piridilo);
 R³⁹ se selecciona entre H; alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; y
 25 R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridilo;
 R¹⁹⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, O-CF₃, CF₃ o CN.

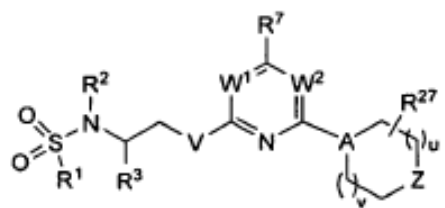
En determinadas formas de realización de los compuestos según la invención que presentan una de las estructuras parciales B 1. - B 45 arriba definidas, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁹ y R³⁹ representan en cada caso, independientemente entre sí, H o metilo.

En las estructuras parciales B 5, B 6, B 7, B 8, B 13, B 14, B 20, B 21, B 24, B 25 y B 26 arriba mostradas, o representa preferentemente 0 o 1; en las estructuras parciales B 5, B 6, B 7, B 8 y B 13, o representa preferentemente 1; en la estructura parcial B 26, o representa preferentemente 0. En las estructuras parciales B 27 y B 28, o representa preferentemente 1 o 2.

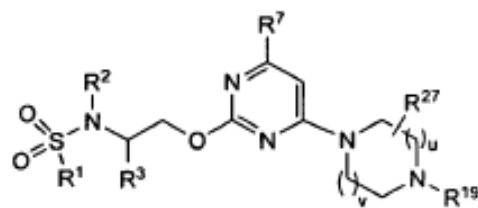
35 En las estructuras parciales B 1 - B 45, R¹⁹⁰, cuando está unido a un grupo fenilo, representa preferentemente un sustituyente seleccionado entre F o CF₃, que preferentemente está unido al anillo de fenilo en posición 3 o 4.

Otras formas de realización de los compuestos según la invención son las representadas mediante las fórmulas generales C1 a C21 mostradas a continuación:

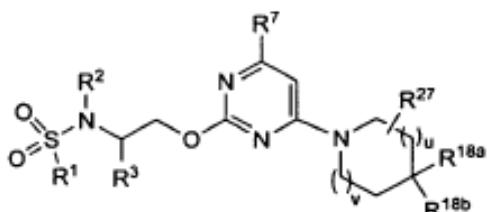




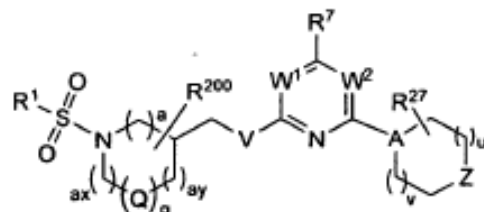
C5



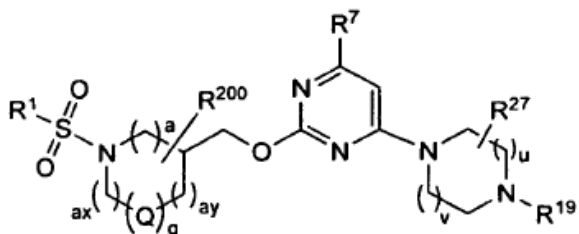
C6



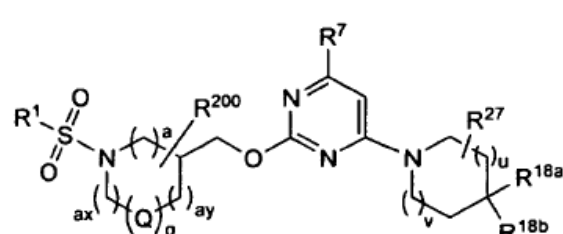
C7



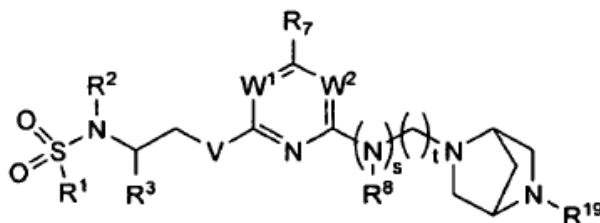
C8



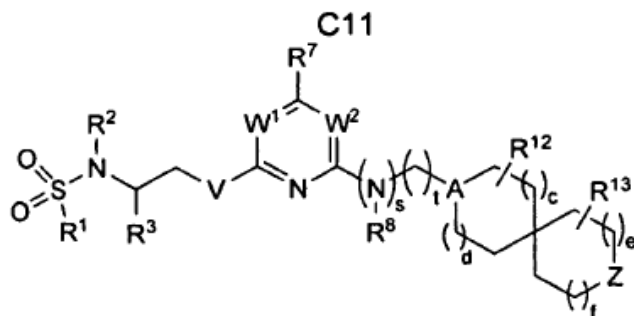
C9



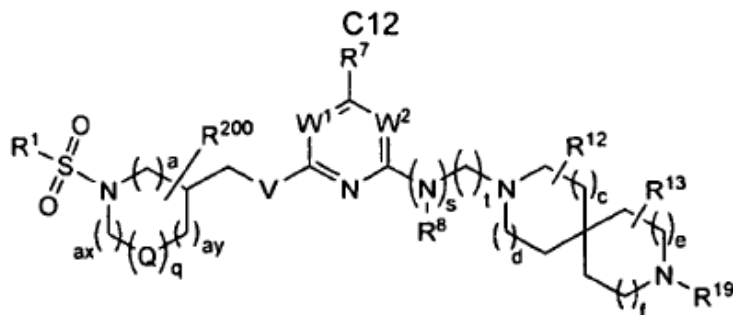
C10



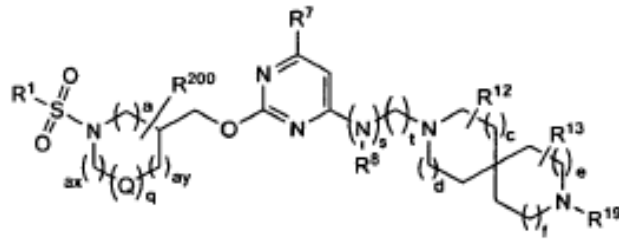
C11



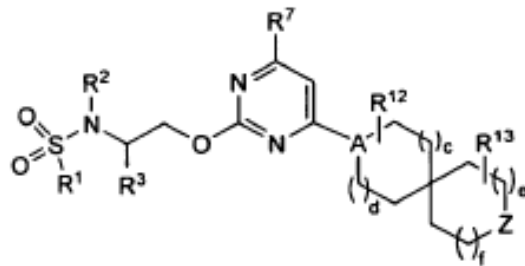
C12



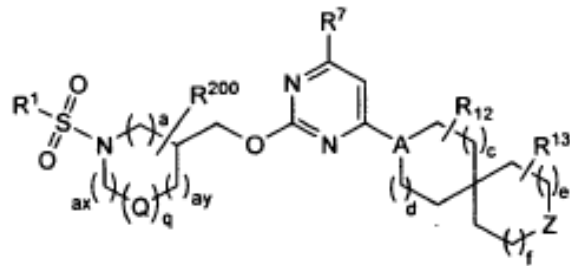
C13



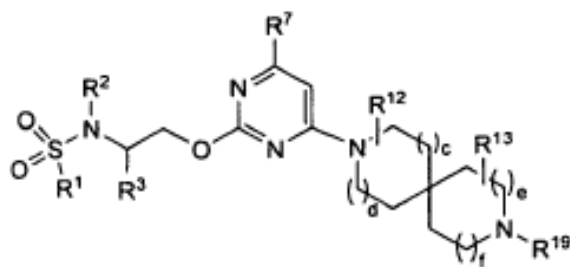
C14



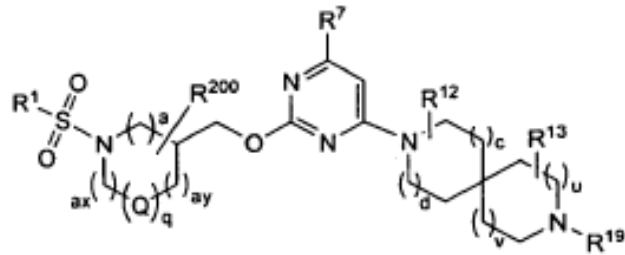
C15



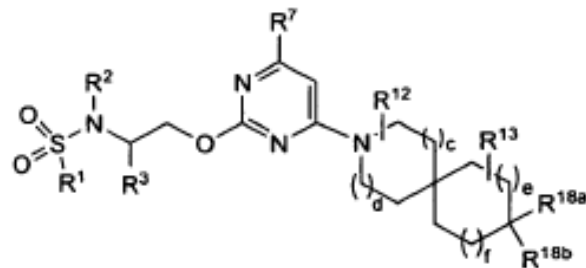
C16



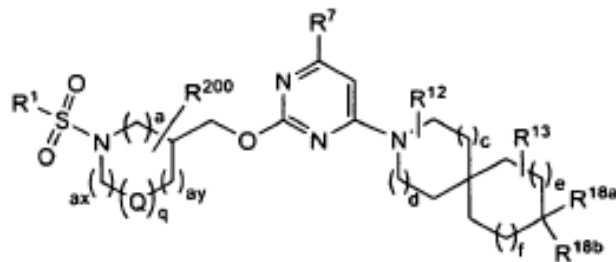
C17



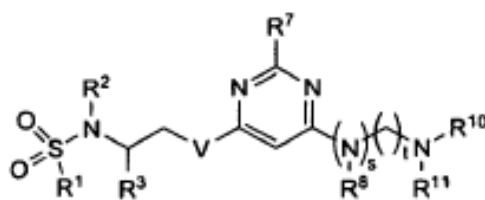
C18



C19



C20



C21

donde

q representa 0 o 1;

a representa 0, 1 o 2;

5 ax representa 0, 1, 2 o 3;

ay representa 0, 1 o 2;

q representa 0 o 1;

con la condición de que $a + ax + ay + q \geq 2$;

Q representa CH_2 , NR^{50} , O, S, S=O o S(=O)_2 ,

10 y todos los demás grupos, variables e índices tienen los significados descritos más arriba en relación con los compuestos según la invención y sus formas de realización preferentes.

En formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, éstos corresponden a las fórmulas generales C1 a C21 arriba mostradas, donde, siempre que estén presentes en la fórmula general correspondiente:

a representa 0, 1 o 2;

- ax representa 0,1 o 2;
 ay representa 0, 1 o 2;
 q representa 0 o 1;
 con la condición de que $a + ax + ay + q \geq 2$;
- 5 Q representa CH₂, NR⁵⁰ u O;
 V representa O;
 c, d, e y f representan en cada caso, independientemente entre sí, 0 o 1;
 s representa 1;
 t representa 1, 2 o 3;
- 10 u y v representan, independientemente entre sí, 0 o 1;
 W¹ y W³ representan N y W² representa CH; o
 W² y W³ representan N y W¹ representa CH; o
 W¹ y W² representan N y W³ representa CH;
- 15 R¹ representa fenilo o naftilo, estando el fenilo o naftilo sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, con grupos iguales o diferentes seleccionados entre metilo, metoxi, CF₃, OCF₃, F, Cl y Br;
 R² representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo; o cicloalquilo(C₃₋₆) o fenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido;
 R³ representa H, F, Cl, -CF₃, OH, metoxi, metilo o fenilo o bencilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 20 R⁷ representa H o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, en particular H o metilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 R⁸ representa H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo; o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 25 R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, fenilo, bencilo, feniletilo; o cicloalquilo(C₃₋₆) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 R¹² no está presente o representa 0-4 -F o metilo;
- 30 R¹³ y R²⁷ no están presentes o representan 1-4 -F o metilo, o un grupo benzo condensado, sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino, fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino, fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido por un grupo -(O)_{0/1}-alquilen(C₁₋₆);
- 35 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, O-fenilo u O-piridilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo puenteado a través de alquilen(C₁₋₆)-NH(C=O), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 40 R¹⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈) o alquilo(C₁₋₆) unido a través de (C=O)₀₋₁; fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 45

En formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención, los compuestos de fórmulas C1 a C21 corresponden a las siguientes combinaciones:

- a representa 0, ax representa 2, q representa 1, ay representa 1 y Q representa CH₂;
 a representa 0, ax representa 2, q representa 1, ay representa 1 y Q representa O;
- 50 a representa 0, ax representa 2, q representa 1, ay representa 1 y Q representa NR⁵⁰;
 a representa 1, ax representa 1, q representa 1, ay representa 1 y Q representa CH₂;
 a representa 2, ax representa 1, q representa 1, ay representa 0 y Q representa CH₂;
 a representa 0, ax representa 1, q representa 1, ay representa 1 y Q representa CH₂;
 a representa 1, ax representa 1, q representa 0; y ay representa 1;
- 55 a representa 0, ax representa 0, q representa 1, ay representa 2 y Q representa O;
 a representa 1, ax representa 0, q representa 1, ay representa 1 y Q representa O;
 a representa 1; ax representa 0, q representa 1, ay representa 0 y Q representa CH₂; o
 a representa 0, ax representa 0, q representa 1, ay representa 1 y Q representa CH₂.

- 60 Otras formas de realización igualmente preferentes de los compuestos según la invención son los compuestos seleccionados de entre:

[G-001] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(2-1-pirrolidiniletíl)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida

- [G-002] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]-oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G-003] N-[2-[[4-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil-metilamino]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 5 [G-004] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]pirimidina
- [G-005] clorhidrato de N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G-006] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[2-[1-(4-piridil)-4-piperidinil]-etilamino]-2-pirimidinil]-oxi]etil]bencenosulfonamida
- 10 [G-007] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidinil-etoxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G-008] N-ciclopropil-N-[2-[[4-[4-hidroxi-4-(3-piridil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]-etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- 15 [G-009] 2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G-010] N-ciclopropil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- [G-011] 3-[2-(((2S,4R)-4-fluor-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil)-metoxi)-4-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 20 [G-012] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G-013] N-[2-[[4-[6-(1-azetidilmetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-pirimidinil]-oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- [G-014] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[8-(4-piridil)-3,8-diazaespiro[4.4]nonan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 25 [G-015] clorhidrato de N-[2-[[4-[9-(1-azetidil)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- [G-016] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[9-(4-piridiloxi)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 30 [G-017] N-ciclopropil-N-[2-[[4-[9-(3,3-difluor-1-azetidil)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- [G-018] 3-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidil]oxi]-4-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- [G-019] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[8-(4-piridil)-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 35 [G-020] N-[2-[[4-[3-[6-(1-azetidilmetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-1-azetidil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- [G-021] 2,6-dicloro-N-ciclopropil-3-metil-N-[2-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfonamida
- [G-022] 4-metoxi-2,6-dimetil-N-[1-[[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-2-il]oxi-metil]ciclobutil]bencenosulfonamida
- 40 [G-023] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[4-[9-piridin-3-il-9-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfonamida
- [G-024] N-[1,1-dimetil-2-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida

- [G-025] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-2-il]oxi-propil]bencenosulfonamida
- [G-026] 3-[2-((2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi)-pirimidin-4-il]-9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 5 [H-001] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(2-1-pirrolidinilettil)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H-002] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oxi]-etil]bencenosulfonamida
- [H-003] N-[2-[[2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil-metilamino]-4-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 10 [H-004] N-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil]-4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-N-metil-2-pirimidinamina
- [H-005] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[2-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H-006] 2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-[2-[[2-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H-007] 3-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidil]oxi]-2-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 15 [I-001] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[6-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [I-002] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirazin-2-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- 20 [I-003] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- [I-004] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- [I-005] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-2-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- 25 [I-006] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il)pirazin-2-il]propil]bencenosulfonamida
- [I-007] N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il)pirimidin-4-il]propil]bencenosulfonamida
- 30 [I-008] N-ciclopropil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-pirimidin-4-il]propil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- [G_CC- 001] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 002] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- [G_CC- 003] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(2-1-pirrolidinilettil)-1-piperidinil]pirimidina
- 35 [G_CC- 004] N-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil]-2-[[1-(4-metoxi-2,6-- dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-N-metil-4-pirimidinamina
- [G_CC- 005] N-[2-[[4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 006] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 40 [G_CC- 007] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 008] N-[2-[[4-[4-idroxi-4-(3-piridil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida

- [G_CC- 009] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- [G_CC- 010] 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-sulfonil-2-piperidinil]metoxi]pirimidina
- [G_CC- 011] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- [G_CC- 012] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 5 [G_CC- 013] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- [G_CC- 014] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- [G_CC- 015] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- [G_CC- 016] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(2-1-pirrolidiniletiletil)-1-piperidinil]pirimidina
- 10 [G_CC- 017] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- [G_CC- 018] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- [G_CC- 019] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 15 [G_CC- 020] 1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- [G_CC- 021] 1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(2-tienil)-4-piperidinol
- [G_CC- 022] 3-bencil-7-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- [G_CC- 023] 1'-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]espiro[1H-isobenzofurano-3,4'-piperidina]
- 20 [G_CC- 024] 6-cloro-3-[1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-ona
- [G_CC- 025] 8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona
- 25 [G_CC- 026] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- [G_CC- 027] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- [G_CC- 028] N-[2-[[4-(3-bencil-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 029] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-(1'-espiro[1H-isobenzofurano-3,4'-piperidinil])]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 30 [G_CC- 030] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-(1-oxo-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 031] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 032] 3-bencil-7-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- 35 [G_CC-033] 1'-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]espiro[1H-isobenzofurano-3,4'-piperidina]
- [G_CC- 034] 6-cloro-3-[1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-ona
- 40 [G_CC- 035] 8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona

- [G_CC- 036] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- [G_CC- 037] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 5 [G_CC- 038] 3-(4-fluorofenil)-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]-metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 039] 3-[(4-fluorofenil)metil]-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 10 [G_CC- 040] 3-bencil-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]-metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 041] 9-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- [G_CC- 042] N-[2-[[4-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 15 [G_CC- 043] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 044] N-[2-[[4-[1-(4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 20 [G_CC- 045] N-[2-[[4-[3-(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 046] N-[2-[[4-(3-bencil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]oxi]-etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 047] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 25 [G_CC- 048] 3-(4-fluorofenil)-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 049] 8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 30 [G_CC- 050] 1-(4-fluorofenil)-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3-metil-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 051] 3-[(4-fluorofenil)metil]-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 052] 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]pirimidina
- 35 [G_CC- 053] 3-bencil-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]-metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- [G_CC- 054] N-[[1-[2-[[2(R)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-piperidinil]metil]-4-piridincarboxamida
- [G_CC- 055] 9-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 40 [G_CC- 056] 5-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
- [G_CC- 057] 5-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
- 45 [G_CC- 058] 5-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

- [G_CC- 059] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 060] N-[2-[[4-[3-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 5 [G_CC- 061] N-[2-[[4-(3-bencil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 062] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 063] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 10 [G_CC- 064] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-[oxo-(3-piridil)metil]-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]bencenosulfonamida
- [G_CC- 065] N-[2-[[4-[2-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-5-il]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [G_CC- 066] 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 15 [G_CC- 067] 1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- [G_CC- 068] N-[2-[[4-(3-bencil-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- G_CC- 069 [4-butil-1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]-metoxi]pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-dimetilamina
- 20 G_CC- 070 [1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
- G_CC- 073 [2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 25 G_CC- 074 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]metil-amina
- G_CC- 075 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[2-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 076 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[2-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- 30 G_CC- 077 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetid-3-il]oxi-4-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]pirimidina
- G_CC- 078 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-piridin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
- G_CC- 079 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-pirazin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
- G_CC- 080 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-il]pirimidina
- 35 G_CC- 081 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
- G_CC- 082 1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- G_CC- 083 1-[2-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- G_CC- 084 2-[[2R]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
- 40 G_CC- 085 5-[1-[2-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol

- G_CC- 086 4-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]-2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidina
- G_CC- 087 [4-butil-1-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- 5 G_CC- 088 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 089 amida de ácido N-[2-[4-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 10 G_CC- 091 [2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]- metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il) etil]amina
- G_CC- 092 (2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2-[4-(4-pirazin-2-iloxi-piperidin-1-il)- pirimidin-2-il]oxi-metil]-2,3-dihidro-1H-indol
- G_CC- 093 [4-butil-1-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- 15 G_CC- 094 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 096 [2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-metoxi]pirimidin-4-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 20 G_CC- 097 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 098 amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- G_CC- 100 amida de ácido N-[2-[4-[3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 25 G_CC- 101 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 103 5-[1-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol
- 30 G_CC- 104 4-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidina
- G_CC- 105 (1S,5R)-8-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin- 4-il]-3-piridin-3-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano
- G_CC- 106 1-[2-[[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]metil-amino]etil]-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol
- 35 G_CC- 107 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[(1S,5R)-3-piridin-3-iloxi-8- azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- G_CC- 108 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- 40 G_CC- 109 7-[2-[[2S]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-2-(piperidin-1-il-metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina
- G_CC- 111 1-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-piridin-4-il-piperidin-4-ol
- G_CC- 112 amida de ácido N-[2-[4-(4-hidroxi-4-piridin-4-il-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-1-fenil-etil]-4-metoxi- N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- G_CC- 113 [1-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-fenilpiperidin-4-il]dimetilamina

- G_CC- 114 2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]pirimidina
- G_CC- 115 2-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)]pirimidina
- 5 G_CC- 116 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)]pirimidin-2-il]oxietil]bencenosulfónico
- G_CC- 117 amida de ácido N-[2-[4-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)]pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- G_CC- 118 amida de ácido N-[2-[4-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-piperidin-1-il)]pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 10 G_CC- 119 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-[metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- G_CC- 120 amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- G_CC- 121 2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]pirimidina
- 15 G_CC- 122 2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)pirimidina
- G_CC- 123 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 124 [2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]-amina
- 20 G_CC- 125 [1-[2-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
- G_CC- 126 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il) propil-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-metil-amina
- G_CC- 127 3-[4-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-propil-dimetilamina
- 25 G_CC- 128 1-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol
- G_CC- 129 2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-4-[4-(2-piperidin-1-iletíl)]piperidin-1-il]pirimidina
- G_CC- 130 (2S)-2-[[4-[2-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-pirimidin-2-il]oxi-metil]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol
- G_CC- 131 4-[1-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-metilpiperidin-4-il]morfolina
- 30 G_CC- 133 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-il]oxietil]bencenosulfónico
- G_CC- 134 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-1-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- G_CC- 135 amida de ácido N-[2-[4-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)]piperidin-1-il]pirimidin-2-il]oxi-1-fenil-etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 35 G_CC- 136 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-(4-piridin-2-iloxi-piperidin-1-il)]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- G_CC- 137 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]oxi-1-feniletíl]bencenosulfónico
- 40 G_CC- 138 amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxi-1-feniletíl]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- [H_CC- 001] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina

- [H_CC- 002] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletil)-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 003] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- [H_CC- 004] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- [H_CC- 005] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 5 [H_CC- 006] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- [H_CC- 007] 1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- [H_CC- 008] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- [H_CC- 009] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletil)-1-piperidinil]pirimidina
- 10 [H_CC- 010] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 011] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- [H_CC- 012] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- 15 [H_CC- 013] 1-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- [H_CC- 014] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidini]oxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletil)-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 015] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidini]oxi]-2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 016] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- 20 [H_CC- 017] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(2-1-pirrolidiniletil)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- [H_CC- 018] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- [H_CC- 019] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- 25 [H_CC- 020] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- [H_CC- 021] 3-bencil-7-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- [H_CC- 022] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 30 [H_CC- 023] 3-bencil-7-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- [H_CC- 024] 8-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona
- [H_CC- 025] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 35 [H_CC- 026] 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 027] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- 40 [H_CC- 028] (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina

- [H_CC- 029] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H_CC- 030] 3-[(4-fluorofenil)metil]-8-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 5 [H_CC- 031] N-[[1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-piperidinil]metil]-4-piridincarboxamida
- [H_CC- 032] 9-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 10 [H_CC-033] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H_CC- 034] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(3-piridil)metil]-2,5-diazabicciclo[2.2.1]-heptan-5-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H_CC- 035] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]pirimidina
- 15 [H_CC- 036] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H_CC- 037] 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[2-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-9-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- [H_CC- 038] N-metil-N-[1-fenil-2-[[2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]-2-naftalensulfonamida
- 20 [H_CC- 039] N-[2-[[2-[3-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- [H_CC- 040] 4-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoksi)-1-piperidinil]pirimidina
- [H_CC- 041] 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 25 H_CC- 042 1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
- H_CC- 043 1-[4-[[2R]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
- H_CC- 044 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 30 H_CC- 045 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 046 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 35 H_CC- 047 1-[4-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- H_CC- 048 5-[1-[4-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol
- H_CC- 049 [4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amina
- 40 H_CC- 050 (1S,5R)-8-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-3-piridin-4-iloxi-8-azabicciclo[3.2.1]octano
- H_CC- 051 [4-[[2S]-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amina

- H_CC- 052 (1S,5R)-8-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano
- H_CC- 053 2-(4-butyl-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 5 H_CC- 054 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 055 [4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 10 H_CC- 056 2-(4-butyl-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 057 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 058 2-(4-butyl-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 15 H_CC- 059 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- H_CC- 060 amida de ácido N-[2-[2-[2-(4-butyl-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-4-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 20 H_CC- 061 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 062 [4-butyl-1-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- H_CC- 063 [4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- H_CC- 064 [1-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxipirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-il]dimetilamina
- 25 H_CC- 065 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 066 [4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 30 H_CC- 067 amida de ácido N-[2-[2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-4-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- H_CC- 068 [4-butyl-1-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- H_CC- 069 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 35 H_CC-070 [4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]-amina
- H_CC- 071 2-(4-butyl-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 40 H_CC- 072 [4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- H_CC- 073 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 074 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina

- H_CC- 075 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- H_CC- 076 1-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol
- H_CC- 077 1-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
- 5 H_CC- 078 4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
- H_CC- 079 4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-(4-piridin-2-il-oxi-piperidin-1-il)pirimidina
- H_CC- 080 4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-(4-pirazín-2-il-oxi-piperidin-1-il)pirimidina
- H_CC- 081 4-[1-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il]morfolina
- H_CC- 082 4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-il]pirimidina
- 10 H_CC- 083 1-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- H_CC- 084 4-[[[(2R)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
- H_CC- 085 [1-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-il]dimetilamina
- 15 H_CC- 086 [1-[4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
- H_CC- 087 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-(piridin-2-il-metil)-pirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]oxietil]bencenosulfónico
- 20 H_CC- 088 4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
- H_CC- 089 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[metil-[2-(4-piridin-4-il-oxi-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- H_CC- 090 amida de ácido N-[2-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 25 H_CC- 091 2-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidin-1-il]-4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidina
- H_CC- 092 2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]-4-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidina
- 30 H_CC- 093 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[2-[(1S,5R)-3-piridin-4-il-oxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-il]oxi-etil]bencenosulfónico

La numeración arriba mencionada de las formas de realización individuales de los compuestos según la invención se mantienen en las siguientes explicaciones de la presente invención, en particular en la descripción de los ejemplos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos según la invención presentan preferentemente un efecto antagónico sobre el receptor B1R humano o de rata. En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención presentan un efecto antagónico tanto en el receptor B1R humano (B1Rh) como en el receptor B1R de rata (B1Rr).

35

En una forma de realización preferente de la presente invención, en el ensayo FLIPR los compuestos según la invención presentan, a una concentración de 10 μ M, una inhibición sobre el receptor B1R humano y/o de rata de al menos un 15%, 25%, 50%, 75% 80% o 90%. Son totalmente preferentes los compuestos que presentan una inhibición en el receptor B1R humano y de rata de al menos un 70%, principalmente de al menos un 80% y de forma particularmente preferente al menos un 90%, a una concentración de 10 μ M.

40

El efecto agonista o antagonista de las sustancias se puede cuantificar en el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de la rata con células de expresión ectópica (células CHO K1) y con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (Fluo-4) en el Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR). La indicación en % de activación se refiere a la señal de Ca^{2+} después de añadir Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM) o Des-Arg⁹-bradiquinina (100 nM). Los antagonistas

45

conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} después de la adición del agonista. Se indican los % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable.

5 Preferentemente, las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre los B1R relevantes en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención son medicamentos que contienen al menos un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención, en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

10 Además de al menos un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, nasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos.

15 Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar

20 los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención de forma retardada. Los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración, por ejemplo implantes o bombas implantables. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

25 La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención. Una forma de realización preferente del medicamento incluye un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

30 El B1R interviene principalmente en los fenómenos de dolor. Por consiguiente, los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención se pueden utilizar para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención consiste en un medicamento que contiene al menos uno de los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención.

35 La utilización de los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención como medicamentos también es objeto de la invención.

40 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico. Una forma de realización determinada de la presente invención consiste en la utilización de al menos uno de los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

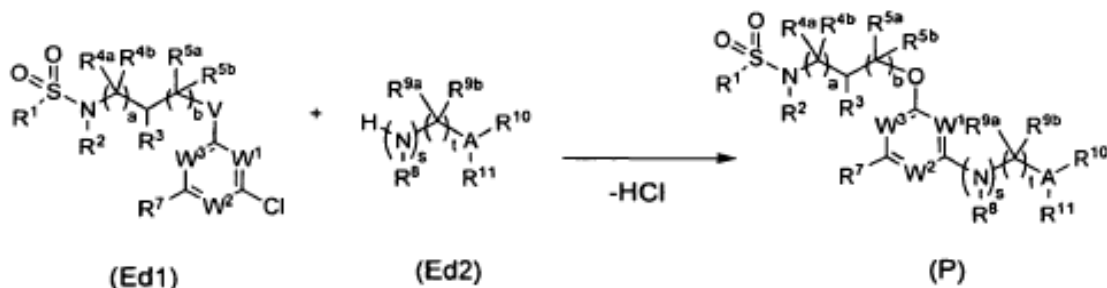
45 Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes, de enfermedades de las vías respiratorias, por ejemplo asma bronquial, alergias, EPOC/enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística; enfermedades intestinales inflamatorias, por ejemplo colitis ulcerosa o EC/enfermedad de Crohn; enfermedades neurológicas, por ejemplo esclerosis múltiple o neurodegeneración; inflamaciones de la piel, por ejemplo dermatitis atópica, psoriasis o infecciones bacterianas; enfermedades reumáticas, por ejemplo artritis reumatoide u osteoartritis; shock séptico; síndrome de reperfusión, por ejemplo tras infarto de miocardio o ataque de apoplejía, obesidad; y como inhibidor de la angiogénesis.

50 En este contexto, en una de las presentes utilidades puede ser preferente que un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido esté presente en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros.

55 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o de un humano que requiere un tratamiento del dolor, en particular de dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de pirimidina y/o triazina sustituido según la invención o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados de pirimidina y/o triazina sustituidos según la invención, en particular tal como se indica en la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones.

Esquema 1



5 El procedimiento según la invención se representa en el Esquema 1. Al menos un compuesto de estructura general Ed1 se somete a reacción, en presencia de un disolvente y una base, con un compuesto de estructura general Ed2 para obtener los productos P según la invención. A continuación se describen disolventes, bases y otras condiciones de reacción especialmente adecuados en relación con el paso 3 de la forma de realización especial del procedimiento según la invención mostrada en el Esquema 2.

10 La invención se explica a continuación mediante ejemplos, sin limitarse por ello la idea general de la misma.

Procedimientos generales de síntesis

En los ejemplos descritos más abajo se utilizan las siguientes abreviaturas:

IGT = instrucciones generales de trabajo

Equiv. = equivalente

15 Boc. = terc-butiloxycarbonilo

Bu = butilo

Cbz = benciloxycarbonilo

CCF = cromatografía de capa fina

DCM = diclorometano

20 Et = etilo

EtOAc = acetato de etilo

IPA = isopropilamina

HLA = hidruro de litio-aluminio

CL = cromatografía en líquido

25 CL-EM = cromatografía en líquido - espectrometría de masas

Me = metilo

THF = tetrahidrofurano

Para los especialistas será evidente que en algunos casos se puede modificar eventualmente la sucesión de pasos de reacción.

30 La separación de los diastereoisómeros y/o enantiómeros se lleva a cabo mediante métodos usuales y conocidos por los especialistas, por ejemplo por recristalización, cromatografía o en particular cromatografía HPLC o cristalización con ácidos o bases, en caso dado quirales, y separación de las sales o cromatografía HPLC quiral (Fogassy y col., Optical Resolution Methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030).

35 Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos en el comercio de los proveedores habituales (por ejemplo Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o se sintetizan mediante métodos conocidos por los especialistas o con los procedimientos descritos más abajo.

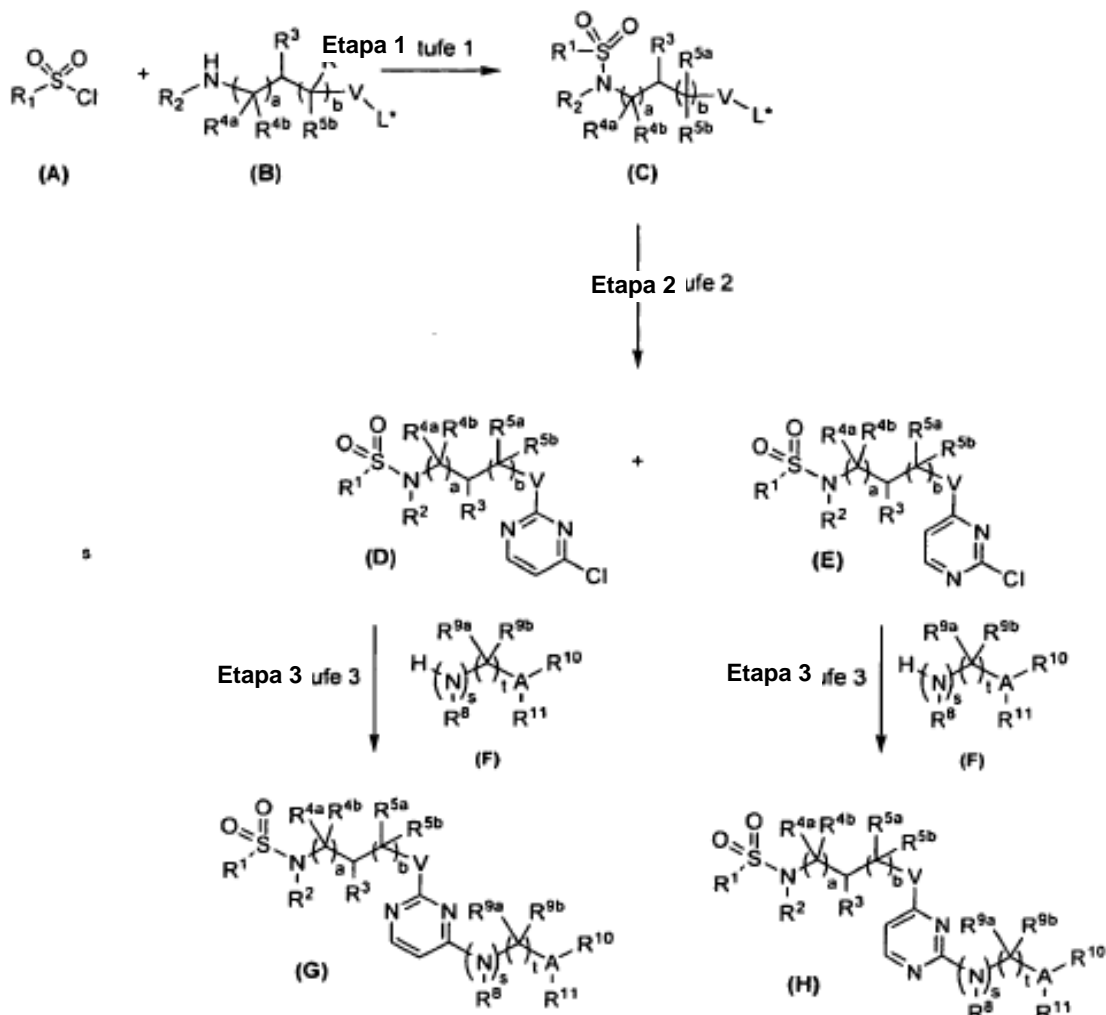
40 Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizan materiales que se pueden adquirir comercialmente, por ejemplo Al₂O₃ o gel de sílice [por ejemplo de la firma E. Merck, Darmstadt, Alemania]. Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo con placas preparadas para HPTLC comerciales (por ejemplo Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt). A no ser que se indique otra cosa, las proporciones de mezcla de disolventes, diluyentes o para los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

Siempre que no se indique otra cosa, la analítica se realiza por espectroscopía de masas (ESI-EM).

Procedimientos generales para la síntesis de las estructuras objetivo G, H, I y J

El siguiente Esquema 2 representa un procedimiento preferente para la preparación de los compuestos según la invención:

Esquema 2: Síntesis de las estructuras de objetivo G y H



5

Tal como muestra el Esquema 2, a partir de los compuestos de fórmulas generales (A) y (B) se pueden preparar los compuestos de fórmulas (G) y (H). Los grupos, variables e índices utilizados en el Esquema 2 para definir los compuestos químicos correspondientes tienen el significado arriba descrito en relación con los compuestos según la invención. El grupo L* representa un grupo reactivo que se disocia durante el enlace de unión con el núcleo heteroaromático. Si V puede representar O o NR^{6c}, L* puede representar H o un ión metálico, en particular H.

10

En la etapa 1, el cloruro de sulfonilo de fórmula general (A) se somete a reacción en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado de entre diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol e isopropanol, con el compuesto (B), por ejemplo un aminoalcohol, en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada de entre carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada de entre trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, y en caso dado bajo adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, preferentemente a temperaturas entre -15°C y 50°C, para obtener los compuestos de fórmula general (C).

15

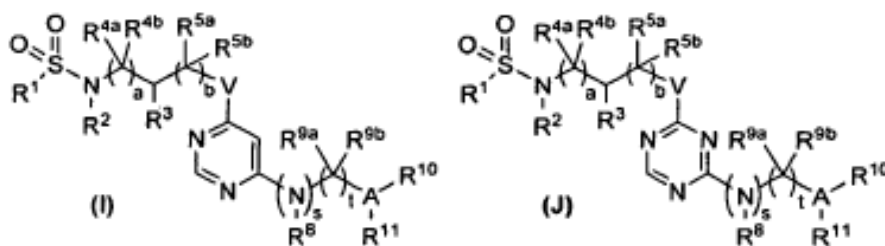
En la etapa 2, los compuestos de fórmula general (C), por ejemplo aminoalcoholes sulfonilados, se someten a reacción en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado de entre diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano, con 2,4-dicloropirimidina, en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada de entre hidruro de potasio, hidruro de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada de entre 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimidol[1,2-a]azepina, 1,8-bis(dimetilamino)naftalina, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y dimetilaminopiridina, preferentemente a temperaturas entre -25°C y 100°C, para obtener los compuestos de fórmulas generales (D) y (E).

20

Los compuestos de fórmulas generales (D) y (E) se pueden utilizar en la síntesis posterior como mezcla o de forma individual, por ejemplo después de separación por cromatografía en columna.

- En la etapa 3, los constituyentes pirimidina de fórmulas generales (D) y (E) se someten a reacción en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado de entre diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol e isopropanol, con la amina (F), en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada de entre carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada de entre 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimidol[1,2-a]azepina, 1,8-bis(dimetilamino)naftalina, trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, y en caso dado bajo adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, preferentemente a temperaturas entre 0°C y 100°C, para obtener los compuestos de fórmulas generales (G) y (H).

Para obtener derivados de pirimidina 4,6-sustituídos del tipo (I) mostrado más abajo, en la etapa 2 se puede utilizar 4-, 6-dicloropirimidina en lugar de 2-, 4-dicloropirimidina. Los derivados de triazina (J) se pueden obtener de modo análogo si en la etapa 2 se utiliza 2-,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2-,4-dicloropirimidina.



- 15 Para obtener los compuestos de tipo (G), (H), (I) o (J) en los que V representa un grupo CR^{6a}R^{6b}, la unión al núcleo heteroaromático puede tener lugar a través de una reacción de Grignard, análogamente al procedimiento descrito por B. Scheiper y col. en J. Org. Chem. 2004, 69, 3943-3949. En este caso, L* representa un átomo halógeno que se disocia del compuesto (C) durante la reacción de Grignard.

Síntesis de constituyentes

20 1) Síntesis de los cloruros de sulfonilo A

Cloruro de sulfonilo A-01: cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo

- 25 A una solución de 3,5-dimetilanisol (1,632 g, 11,982 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (1,83 ml, 2,3 equiv.) en diclorometano (10 ml) a lo largo de 20 minutos y a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada (3 ml, 5 equiv. con respecto al ácido clorosulfónico) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. Rendimiento: 2,6 g (92%).

Cloruro de sulfonilo A-03: cloruro de naftalen-2-sulfonilo

[93-11-8] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Cloruro de sulfonilo A-04: cloruro de 2-(trifluorometil)fenil-1-sulfonilo

- 30 [776-04-5] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Cloruro de sulfonilo A-05: cloruro de 2-cloro-6-metilfenil-1-sulfonilo

[25300-37-2] comercialmente disponible, por ejemplo en Fluorochem.

Cloruro de sulfonilo A-06: cloruro de 2,6-dicloro-3-metilbenceno-1-sulfonilo

- 35 A una solución de ácido clorhídrico (240 mmol, 4 equiv.) y ácido acético glacial (10,8 mmol, 1,8 equiv.) se le añadió 2,6-dicloro-3-metilaniolina (10,56 mmol, 1 equiv.). La suspensión se enfrió a -10°C y se le añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (65 mmol, 1,08 equiv., agua 360 mmol, 6 equiv.) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante otros 45 minutos manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se añadió por porciones a ácido acético saturado con dióxido de azufre (1.080 mmol, 18 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua destilada (200 ml) y el aceite producido se separó. La fase acuosa se lavó con éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua destilada (1 x 50 ml), con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 50 ml) y de nuevo con agua destilada (1 x 50 ml), se secaron mediante sulfato de

magnesio y se concentraron. La sustancia cruda se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 10:1). Rendimiento: 9,1 g (58%).

2) Síntesis de los aminoalcoholes B

Aminoalcohol B-01: 2-(metilamino)etanol

5 [109-83-1] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Aminoalcohol B-02: piperidin-2-ilmetanol

[3433-37-2] disponible comercialmente, por ejemplo en ABCR.

Aminoalcohol B-03: piperidin-3-ol

[6859-99-0] disponible comercialmente, por ejemplo en Acros.

10 Aminoalcohol B-04: (S)-pirrolidin-2-ilmetanol

[23356-96-9] disponible comercialmente, por ejemplo en ACROS.

Aminoalcohol B-05: azetidín-3-ol

[18621-18-6] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Aminoalcohol B-06: (S)-indolin-2-ilmetanol

15 [27640-33-1] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Aminoalcohol B-07: 2-(metilamino)-2-feniletanol

(i) Una solución fría (0°C) de fenilglicina (132 mmol, 1 equiv.) en lejía de sosa 1N se mezcló con carbonato de sodio (66 mmol, 0,5 equiv.) y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió cloroformato de etilo (132 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió diclorometano y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. Las fases se separaron, la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 71%.

20

(ii) El producto así obtenido (89,6 mmol) se disolvió en THF y se añadió gota a gota a una solución fría (0°C) de hidruro de litio-aluminio (358 mmol, 4 equiv.) en THF, manteniendo durante este proceso una temperatura de reacción de 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación durante 12 horas bajo reflujo. Para el procesamiento, la mezcla se enfrió a 0°C y se combinó con una disolución de NaOH al 15% (~ 40 ml). Después de añadir aproximadamente 20 ml de la lejía de sosa, la mezcla se diluyó con 250 ml de THF y se añadieron los 20 ml restantes de lejía de sosa bajo agitación. Después de agitar la mezcla durante una hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se concentró bajo presión reducida, con lo que se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de un 88%.

25

30

Aminoalcohol B-08: bromhidrato de 2-(ciclopropilamino)etanol

Se agitaron ciclopropilamina (7 ml, 100,8 mmol) y 2-bromoetanol (5 g, 40,32 mmol) durante 16 horas en etanol (47 ml) a 50°C. El disolvente se retiró en vacío, el residuo se recogió en tolueno (3 x 40 ml) y se secó bajo vacío. Rendimiento: 6,99 g (95%).

35

Aminoalcohol B-09: bromhidrato de ((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol

(i) Se disolvió ácido (2S,4R)-N-Boc-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (2 g, 8,58 mmol) en tetrahidrofurano (31 ml), se enfrió y se mezcló lentamente a 0°C con complejo de hidruro de boro-tetrahidrofurano (1 mol/l, 12,87 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y, después de 30 minutos de agitación, se enfrió de nuevo a 0°C. Luego se añadió lentamente agua (3,9 ml) gota a gota, después se añadió lentamente carbonato de potasio (2 g, 14,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a TA. Se diluyó con agua (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, dietil éter/diclorometano/hexano, 2:1:1). Rendimiento: 1,5 g (80%).

40

(ii) El (2S,4R)-N-Boc-4-fluoropirrolidin-2-il-metanol así obtenido (1,5 g, 6,845 mmol) se mezcló con cloruro de hidrógeno en metanol (27 ml, 1,25 mol/l) y se sometió a reflujo. Treinta minutos después se enfrió a TA y se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en etanol (10 ml), se mezcló con acetona (20 ml) y se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo y agua. El precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó bajo vacío para obtener el compuesto objetivo deseado. Rendimiento: 0,93 g (87%).

Aminoalcohol B-10: 2-amino-2-metilpropan-1-ol

[124-68-5] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Aminoalcohol B-11: 3-(ciclopropilamino)propan-1-ol

Se añadió 3-bromopropanol (26,26 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de ciclopropilamina (52,53 mmol, 2,0 equiv.) en etanol (150 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 14 horas. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el producto crudo así obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

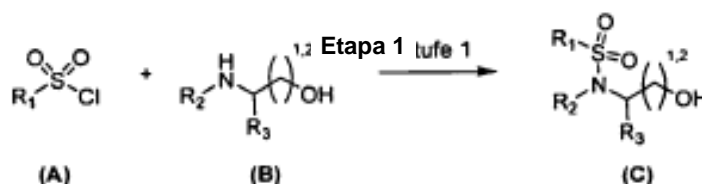
Aminoalcohol B-12: (S)-piperidin-2-ilmetanol

Se añadieron $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (62,0 mmol, 4,0 equiv.) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (15,5 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de ácido (2S)-piperidin-2-carboxílico (15,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 14 horas. El disolvente se concentró bajo presión reducida y a continuación se añadió MeOH (40 ml) gota a gota a 0°C. Luego se añadió HCl conc. (5 ml) a la mezcla de reacción y ésta se sometió a reflujo durante otras 2 horas. El disolvente se concentró, el residuo se agitó durante 15 minutos en 10% isopropanol en DCM y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad, obteniéndose un sólido blanco. Rendimiento: 80%

3) Síntesis de los aminoalcoholes sulfonilados C:

20 Método general para la síntesis de los aminoalcoholes sulfonilados C

Figura 1: Síntesis de los aminoalcoholes sulfonilados C



Instrucciones generales de trabajo IGT I: A una solución de aminoalcohol (B) (5 equiv.) en diclorometano se añadió a temperatura ambiente una solución del cloruro de sulfonilo (A) (1 equiv.) en diclorometano. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se lavó 3 veces con una disolución de HCl al 5%. La fase orgánica se secó mediante sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El aminoalcohol sulfonilado (C) así obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Instrucciones generales de trabajo IGT II: A una solución fría (0°C) del aminoalcohol (B) (1 equiv.) y trietilamina (2,5 equiv.) en diclorometano se añadió después de 30 minutos una solución del cloruro de sulfonilo (A) (1 equiv.) en diclorometano. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1-6 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y a continuación se lavó con una disolución de HCl 1N y agua. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El aminoalcohol sulfonilado (C) obtenido se purificó por cromatografía en columna.

Instrucciones generales de trabajo IGT III: El clorhidrato o bromhidrato del aminoalcohol (B) (1 equiv.) se disolvió en diclorometano y trietilamina (2 equiv.) y se agitó durante 15 minutos, siendo enfriado durante este tiempo en un baño de hielo y agua. A continuación se añadió lentamente a 0°C el cloruro de sulfonilo (A) (1,5 equiv.) disuelto en diclorometano. El baño refrigerante se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. La mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. En caso dado, el aminoalcohol sulfonilado (C) obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). En la siguiente Tabla I se enumeran los aminoalcoholes sulfonilados (C) sintetizados de acuerdo con estas instrucciones generales de trabajo.

Síntesis del aminoalcohol C-15: N-(1-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida

Etapa 1: 1-aminociclobutanocarboxilato de metilo

Se añadió H_2SO_4 concentrado (10 ml) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)1-ciclobutanoico (9,29 mmol, 1 equiv.) en MeOH (30 ml) a 0°C y la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas a 0°C. El disolvente se retiró bajo

presión reducida. El residuo se recogió en agua destilada, se ajustó a pH 8-9 con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua destilada (2 x 150 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml) y se secaron mediante sulfato de sodio. El disolvente se concentró bajo presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco.

5 Rendimiento: 75%

Etapa 2: 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamido)ciclobutanocarboxilato de metilo

A una solución de 1-aminociclobutanocarboxilato de metilo (6,97 mmol, 1 equiv.) en diclorometano analíticamente puro (20 ml) se añadió a 0°C trietilamina (13,9 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió lentamente gota a gota, a la misma temperatura, cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonilo (8,36 mmol, 1,2 equiv.) disuelto en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua destilada (2 x 50 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml) y se secó mediante sulfato de sodio. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (15% acetato de etilo en hexano) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 66%

10

15 *Etapa 3: N-(1-(hidroximetil)ciclobutil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-15)*

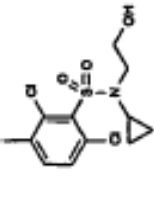
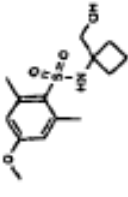
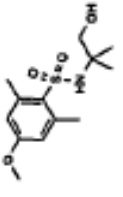
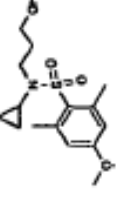
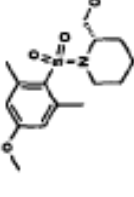
El 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamido)ciclobutanocarboxilato de metilo (4,58 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF analíticamente puro (40 ml) y se añadió lentamente gota a gota, bajo nitrógeno a 0°C, a una suspensión de LiAlH₄ (11,4 mmol, 2,5 equiv.) en THF analíticamente puro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C, después se mezcló con una disolución saturada de Na₂SO₄ y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el producto deseado se precipitó a partir de hexano en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 92%.

20

Tabla 1: Síntesis de los aminoalcoholes sulfonilados C

Alcohol nº	Estructura	Nombre	Cloruro de sulfonilo (A)	Alcohol (B)	Síntesis según	Rendimiento
C-01		N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenil-sulfonamida (C-01)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	2-(metilamino)-etanol (B-01)	IGT I	91%, (30,36 mmol)
C-02		(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metanol (C-02)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	Piperidin-2-ilmetanol (B-02)	IGT I	63%, (21,1 mmol)
C-03		1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-3-ol (C-03)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	Piperidin-3-ol (B-03)	IGT I	99%, (56,45 mmol)
C-04 (a)		(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-04)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	(S)-Pirrolidin-2-ilmetanol (B-04)	IGT I	100%, (35,4 mmol)
C-06		1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidín-3-ol (C-06)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	Azetidin-3-ol (B-05)	IGT I	94%, (14,26 mmol)
C-07 (b)		(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-2-il)metanol (C-07)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	(S)-Indolin-2-ilmetanol (B-06)	IGT I	86%, (9,6 mmol)

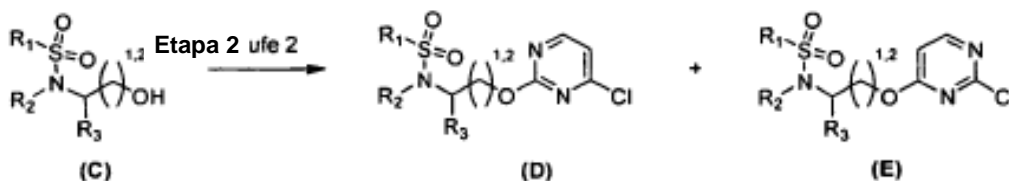
C-08		N-(2-hidroxi-1-fenilettil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (C-08)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	2-(metilamino)-2-feniletanol (B-07)	IGT II	71% (93 mmol)
C-09		N-(2-hidroxi-1-fenilettil)-N-metilnaftalin-2-sulfonamida (C-09)	Cloruro de naftalin-2-sulfonilo (A-03)	2-(metilamino)-2-feniletanol (B-07)	IGT II	58% (46 mmol)
C-10		N-ciclopropil-N-(2-hidroxi-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (C-10)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	Bromhidrato de 2-(ciclopropilamino)etanol (B-08)	IGT III	51% (2,53 g)
C-11		N-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-(trifluorometil)-fenilsulfonamida (C-11)	Cloruro de 2-(trifluorometil)fenil-1-sulfonilo (A-04)	Bromhidrato de 2-(ciclopropilamino)etanol (B-08)	IGT III	31% (0,91 g)
C-12		2-cloro-N-ciclopropil-N-(2-hidroxi-6-metilfenilsulfonamida (C-12)	Cloruro de 2-cloro-6-metilfenil-1-sulfonilo (A-05)	Bromhidrato de 2-(ciclopropilamino)etanol (B-08)	IGT III	36% (1,17g)
C-13		((2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-13)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	Clorhidrato de ((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol (B-09)	IGT III	91% (1,71 g)

C-14		2,6-dicloro-N-ciclopropil-N-(2-hidroxi-etil)-3-metilbencenosulfonamida (C-14)	Cloruro de 2,6-dicloro-3-metilbenceno-1-sulfonilo (A-06)	Bromhidrato de (ciclopropilamino)etanol (B-08)	IGT III	46% (1,05g)
C-15 (c)		N-[1-(hidroximetil)-ciclobutil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-15)				
C-16		N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-16)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	2-amino-2-metil-propan-1-ol (B-10)	IGT II	26%
C-17		N-ciclopropil-N-(3-hidroxipropil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-17)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	3-(ciclopropilamino)-propan-1-ol (B-11)	IGT II	34%
C-18		[(2S)-1-[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]-piperidin-2-il]-metanol (C-18)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (A-01)	(S)-piperidin-2-ilmetanol (B-12)	IGT II	30%
(a) Sintetizado utilizando 3 equiv. de L-prolinol según IGT (I)						
(b) Purificado por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/hexano).						

4) Síntesis de los constituyentes de pirimidina D y E:

Método general para la síntesis de los constituyentes de pirimidina D y E

Figura 2: Síntesis de los constituyentes de pirimidina D y E



5 Instrucciones generales de trabajo IGT IVa: Una solución del aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) en tetrahidrofurano se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (1,1 equiv.) y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A continuación, esta mezcla de reacción se combinó con una solución 2,4-dicloropirimidina (1 equiv.) en tetrahidrofurano y se agitó durante 2-6 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, la solución de reacción se vertió sobre agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano) se obtuvieron los dos regioisómeros (D y E) con suficiente pureza.

10 Instrucciones generales de trabajo IGT IVb: El aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano bajo gas protector y se enfrió. A una temperatura de 0°C se añadió hidruro de sodio (1,1 equiv.), la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación se añadió lentamente gota a gota 2,4-dicloropirimidina (1 equiv.), disuelta en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, calentándose a temperatura ambiente. Después de control por cromatografía de capa fina, la mezcla se agitó en caso dado durante otras 2 horas a 40°C y a continuación en caso dado otras 22 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice), separándose, al menos en parte, los dos regioisómeros (D y E) del constituyente de pirimidina, si se habían producido los dos.

15 Instrucciones generales de trabajo IGT Va: El aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano seco bajo gas protector y se enfrió. A una temperatura de 0°C se añadió hidruro de sodio (2 equiv.), la mezcla se agitó durante 30 minutos a una temperatura constante de 25°C y a continuación se enfrió a -78°C. Después se añadió lentamente gota a gota, a lo largo de 1 hora, 4-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (1 equiv.) disuelta en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se extinguió con agua. Se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se extrajeron con agua (2 veces) y una disolución saturada de NaCl (2 veces). Después se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto crudo del constituyente de pirimidina (D) se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 Instrucciones generales de trabajo IGT Vb: El aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano seco bajo gas protector y se enfrió. A una temperatura de 0°C se añadió hidruro de sodio (2 equiv.), la mezcla se agitó durante 30 minutos a 1 hora a 25°C y a continuación se enfrió a -78°C. Después se añadió lentamente gota a gota, a lo largo de 45 minutos, 4-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (1 equiv.) disuelta en tetrahidrofurano. A continuación, la mezcla de reacción se extinguió con agua, se calentó a 25°C y acto seguido se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Después de una purificación por cromatografía en columna se obtuvo el constituyente de pirimidina (D) con suficiente pureza.

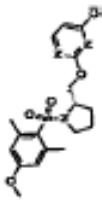
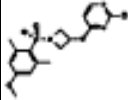
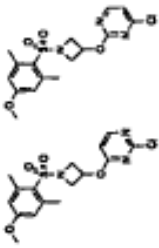
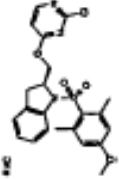
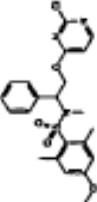
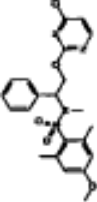
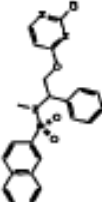
25 Instrucciones generales de trabajo IGT Vc: El aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano seco bajo gas protector y se enfrió. A una temperatura de 0°C se añadió hidruro de sodio (2 equiv.), la mezcla se agitó durante 30 minutos a 25°C y a continuación se enfrió a -78°C. Después se añadió lentamente gota a gota 4-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (1 equiv.) disuelta en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se extinguió con agua y acto seguido se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Después de purificación por cromatografía en columna se obtuvo el constituyente de pirimidina (D) con suficiente pureza.

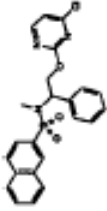
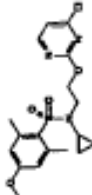
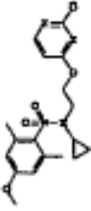
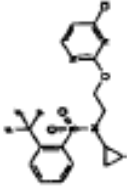
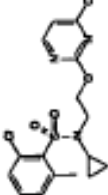
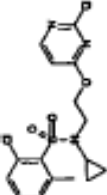
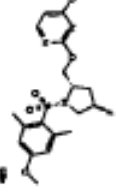
30 Instrucciones generales de trabajo IGT Vd: El aminoalcohol sulfonilado (C) (1 equiv.) se disolvió en tetrahidrofurano seco bajo gas protector y se enfrió. A una temperatura de 0°C se añadió hidruro de sodio (2 equiv.), la mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C y a continuación se enfrió a -78°C. Después se añadió lentamente gota a gota 4-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (1 equiv.) disuelta en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 1 hora a -30°C. A continuación, la mezcla de reacción se extinguió con hielo y acto seguido se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Después de purificación por cromatografía en columna se obtuvo el constituyente de pirimidina (D) con suficiente pureza.

En la siguiente Tabla 2 se enumeran los constituyentes de pirimidina preparados de acuerdo con las instrucciones generales de trabajo arriba descritas.

Tabla 2: Síntesis de los constituyentes de pirimidina D y E

Pirimidina nº	Estructura de pirimidina	Pirimidina	Aminoalcohol sulfonilado	Síntesis según	Rendimiento
E-01		N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (E-01)	N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (C-01)	IGT IVa	46%, (7,07 mmol)
D-01		N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (D-01)	N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (C-01)	IGT IVa	23%, (3,5 mmol)
E-02		2-cloro-4-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)pirimidina (E-02)	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (C-02)	IGT IVa	42%, (8,87 mmol)
D-02		4-cloro-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)pirimidina (D-02)	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (C-02)	IGT IVa	49%, (10,33 mmol)
E-03		2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-3-iloxi)pirimidina (E-03)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-3-ol (C-03)	IGT IVa	36%, (6,04 mmol)
D-03		4-cloro-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-3-iloxi)pirimidina (D-03)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-3-ol (C-03)	IGT IVa	18%, (3,01 mmol)
E-04		(S)-2-cloro-4-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidina (E-04)	(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-04)	IGT IVa	57%, (8,67 mmol)

D-04		(S)-4-cloro-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidina (D-04)	(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-04)	IGT IVa	43%, (6,5 mmol)
E-06		2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-3-iloxi)pirimidina (E-06)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-3-ol (C-06)	IGT IVa	0,12%, (1,69 mmol)
D-06/ E-06 ^(e)		4-cloro-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-3-iloxi)pirimidina (D-06) / 2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-3-iloxi)pirimidina (E-06)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-3-ol (C-06)	IGT IVa	69% (9,9 mmol)
E-07 ^(a)		(S)-2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)metil-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolina (E-07)	(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolina-2-il)metanol (C-07)	IGT IVa	28%, (2,7mmol)
E-08 ^(b)		N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-1-feniletil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (E-08)	N-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenil-sulfonamida (C-08)	IGT IVa	15%, (1,5 mmol)
D-08 ^(b)		N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-1-feniletil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (D-08)	N-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (C-08)	IGT IVa	25%, (2,5 mmol)
E-09 ^(b)		N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)-1-feniletil)-N-metinaftalin-2-sulfonamida (E-09)	N-(2-hidroxi-1-feniletil)-N-metinaftalin-2-sulfonamida (C-09)	IGT IVa	15%, (3,45 mmol)

D-09 ^(b)		N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)-1-feniletil)-N-metinaftalin-2-sulfonamida (D-09)	N-(2-hidroxi-1-feniletil)-N-metinaftalin-2-sulfonamida (C-09)	IGT IVa	20%, (4,6 mmol)
D-10 ^(c)		N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (D-10)	N-ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (C-10)	IGT IVb	7% (0,38 g (D-10)) (más 1,94 g (D y E))
E-10 ^(c)		N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (E-10)	N-ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (C-10)	IGT IVb	23% (1,21 g (E-10)) (más 1,94 g (D y E))
D-11 ^(c)		N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenilsulfonamida (D-11)	N-Ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-2-(trifluorometil) fenilsulfonamida (C-11)	IGT IVb	9% (0,11 g (D-11)) (más 0,49 g (E-11) y 0,45 g (D & E))
D-12 ^{(c),(d1)}		2-cloro-N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-6-metilfenilsulfonamida (D-12)	2-cloro-N-ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-6-metilfenilsulfonamida (C-12)	IGT IVb	16% (0,19 g (D-12)) (más 0,31g (D & E))
E-12 ^{(c),(e)}		2-cloro-N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-N-ciclopropil-6-metilfenilsulfonamida (E-12)	2-cloro-N-ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-6-metilfenilsulfonamida (C-12)	IGT IVb	35% (0,41 g (E-12)) (más 0,31 g (D & E))
D-13 ^(c)		4-cloro-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidina (D-13)	((2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (C-13)	IGT IVb	7% (0,15 g (D-13)) (más 1,88 g (D y E))

D-14(c)		2,6-dicloro-N-[2-(4-cloropirimidin-2-il)oxi-etil]-N-ciclopropil-3-metilbencenosulfonamida (D-14)	2,6-dicloro-N-ciclopropil-N-(2-hidroxi-etil)-3-metilbencenosulfonamida (C-14)	IGT IVb	16% (0,22g) (D-14)
D-15		N-[1-[(4-cloro-pirimidin-2-il)oxi-metil]-ciclobutil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (D-15)	N-[1-(hidroximetil)-ciclobutil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-15)	IGT Va	84% (D-15)
D-16		N-[2-(4-cloro-pirimidin-2-il)oxi-1,1-dimetil-etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (D-16)	N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-16)	IGT Vb	27% (D-16)
D-17		N-[3-(4-cloro-pirimidin-2-il)oxi-propil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (D-17)	N-ciclopropil-N-(3-hidroxi-propil)-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida (C-17)	IGT Vc	10% (D-17)
D-18		4-cloro-2-[[[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-piperidin-2-il]-metoxi]-pirimidina (D-18)	[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-piperidin-2-il]-metanol (C-18)	IGT Vd	43% (D-18)


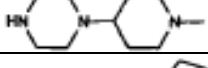
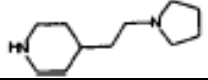
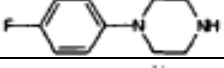
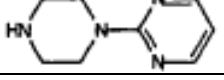
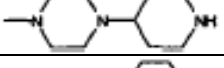
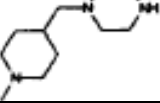
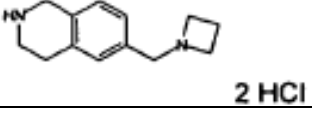
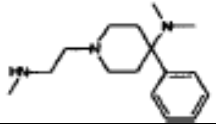
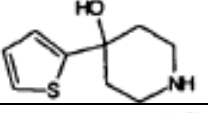
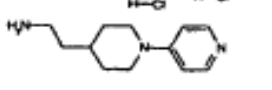
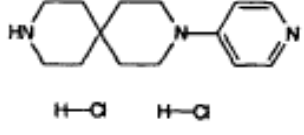
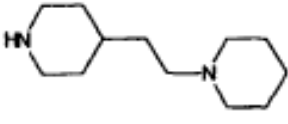
a) La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Dado que la reacción no se había completado, la mezcla se calentó durante 12 horas a 50°C.
 (b) La síntesis se llevó a cabo utilizando 2,5 equiv. de NaH. (c) La regioquímica se asignó a esta y/o la siguiente etapa de síntesis a través de 1H NMR. (d) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,26 - 0,34 (m, 2 H) 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 2,58 - 2,63 (m, 1H) 2,64 (s, 3 H) 3,81 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 4,58 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 5,02 Hz, 1H) 7,37 - 7,42 (m, 1H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 8,60 (d, J = 5,02 Hz, 1H) (e) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,20 - 0,34 (m, 2 H) 0,59 (dd, J = 7,03, 2,01 Hz, 2 H) 2,56 - 2,63 (m, 1H) 2,64 (s, 3 H) 3,80 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 4,61 (t, J = 5,52 Hz, 2 H) 6,95 (d, J = 5,52 Hz, 1H) 7,33 - 7,44 (m, 1H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 8,48 (d, J = 5,52 Hz, 1H) (e) Los productos D-06 y E-06 no pudieron ser separados mediante cromatografía en columna.

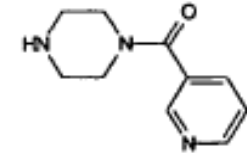
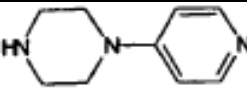
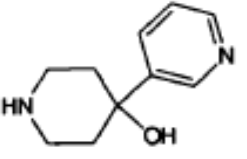
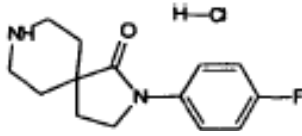
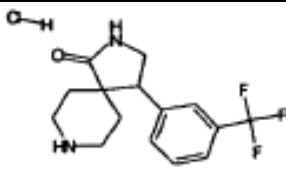
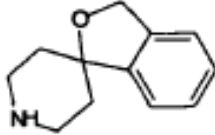
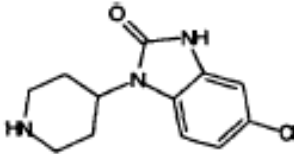
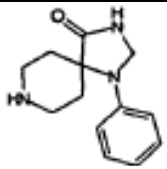
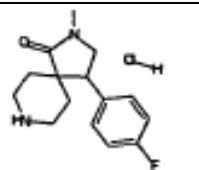
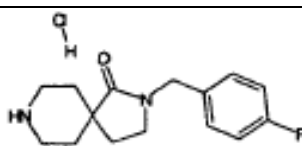
5) Síntesis de los constituyentes de amina F:

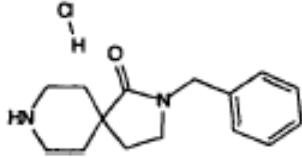
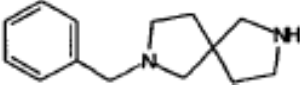
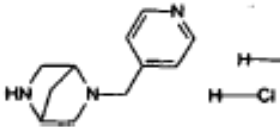
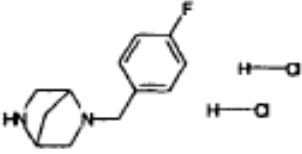
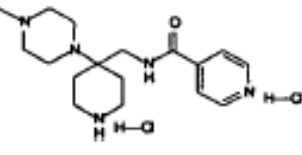
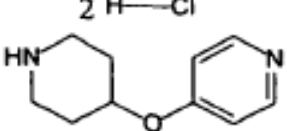
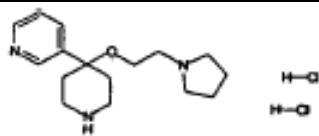
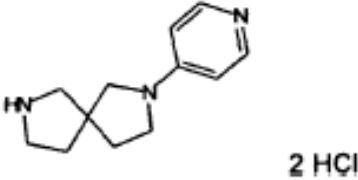
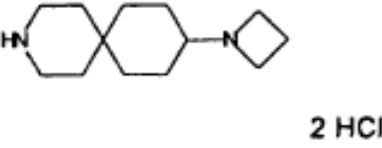
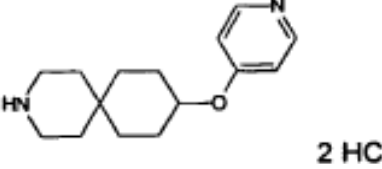
A continuación, en la Tabla 3 se enumeran los constituyentes de amina F utilizados para la síntesis de las formas de realización especiales de los compuestos según la invención y, si no están disponibles, también se describe su preparación.

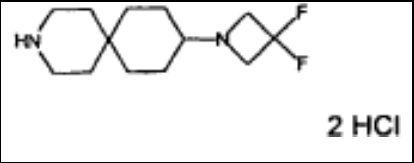
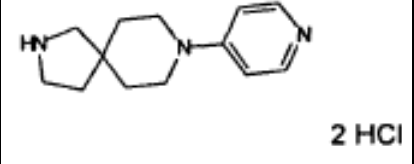
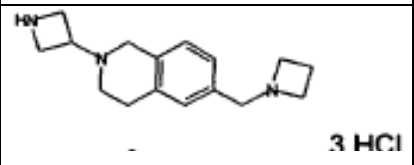
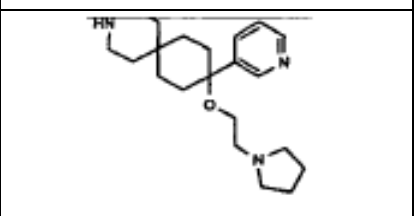
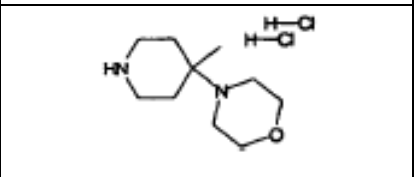
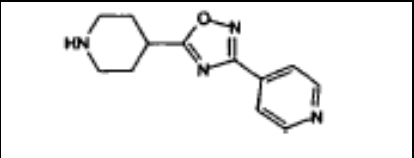
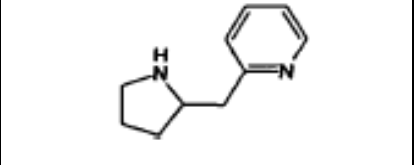
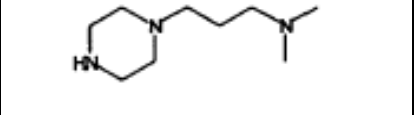
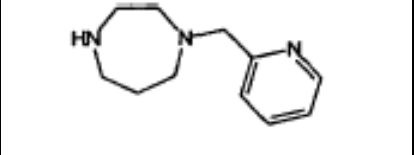
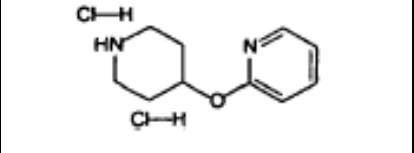
5

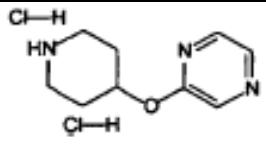
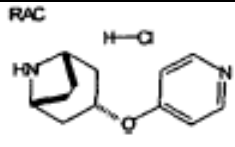
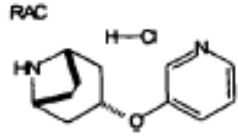
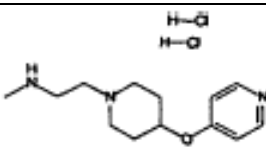
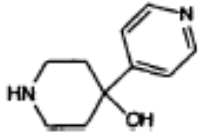
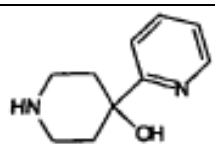
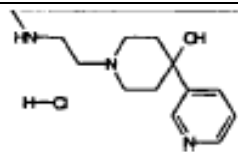
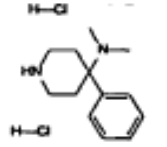
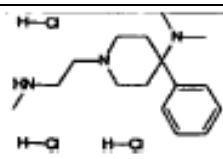
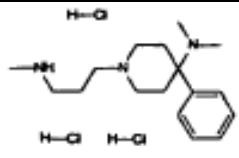
Tabla 3: Constituyentes de amina F

Ejp. nº	Estructura	Nombre
F-01		1-metilpiperazina (F-01)
F-02		1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (F-02)
F-03		4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (F-03)
F-04		1-(4-fluorofenil)piperazina (F-04)
F-05		2-(piperazin-1-il)pirimidina (F-05)
F-06		1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (F-06)
F-07		1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina (F-07)
F-08		Diclorhidrato de 6-(azetidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (F-08)
F-09		N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina (F-09)
F-10		4-(tiofen-2-il)piperidin-4-ol (F-10)
F-11		Diclorhidrato de 2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etanoamina (F-11)
F-12		Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-12)
F-13		1,4'-(etan-1,2-diil)dipiperidina (F-13)

F-14		Piperazin-1-il(piridin-3-il)metanona (F-14)
F-15		1-(piridin-4-il)piperazina (F-15)
F-16		4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (F-16)
F-17		Clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-17)
F-18		Clorhidrato de 4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-18)
F-19		3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina] (F-19)
F-20		5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (F-20)
F-21		1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (F-21)
F-22		Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-22)
F-23		Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-23)

F-24		Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-24)
F-25		2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-25)
F-26		Diclorhidrato de 2-(piridin-4-ilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (F-26)
F-27		Diclorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (F-27)
F-28		Diclorhidrato de N-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)isonicotinamida (F-28)
F-31		Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-iloxi)piridina (F-31)
F-37		Diclorhidrato de 3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-4-il)piridina (F-37)
F-38		Diclorhidrato de 2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-38)
F-39		Diclorhidrato de 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-39)
F-40		Diclorhidrato de 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-40)

F-41	 2 HCl	Diclorhidrato de 9-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-41)
F-42	 2 HCl	Diclorhidrato de 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (F-42)
F-43	 3 HCl	Triclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-2-(azetidín-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (F-43)
F-44		3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-9-azaespiro[5.5]undecano (F-44)
F-45	 H ₂ O	Diclorhidrato de 4-(4-metil-piperidín-4-il)-morfolina (F-45)
F-46		5-piperidín-4-il-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol (F-46)
F-47		2-(pirrolidín-2-il-metil)piridina (F-47)
F-48		Dimetil-(3-piperazín-1-il-propil)amina (F-48)
F-49		1-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan (F-49)
F-50	 Cl-H	Diclorhidrato de 2-piperidín-4-iloxi-piridina (F-50)

F-51		Diclorhidrato de 2-piperidin-4-iloxi-pirazina (F-51)
F-52		Clorhidrato de (1S,5R)-3-Piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano (F-52)
F-53		Clorhidrato de (1S,5R)-3-Piridin-3-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano (F-53)
F-54		Diclorhidrato de metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amina (F-54)
F-55		4-piridin-4-il-piperidin-4-ol (F-55)
F-56		4-piridin-2-il-piperidin-4-ol (F-56)
F-57		Clorhidrato de 1-(2-metilamino-etil)-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol (F-57)
F-58		Diclorhidrato de dimetil-(4-fenilpiperidin-4-il)amina (F-58)
F-59		Triclorhidrato de dimetil-[1-(2-metilamino-etil)-4-fenilpiperidin-4-il]amina (F-59)
F-60		Triclorhidrato de dimetil-[1-(3-metilamino-propil)-4-fenilpiperidin-4-il]amina (F-60)

F-61		(4-butil-piperidin-4-il)-dimetilamina (F-61)
F-62		Triclorhidrato de [4-butil-1-(2-metilamino-etil)piperidin-4-il]dimetilamina (F-62)
F-63		4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidina (F-63)
F-64		Diclorhidrato de dimetil-(4-tiofen-2-il-piperidin-4-il)-amina (F-64)
F-65		Triclorhidrato de metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina (F-65)
F-66		Diclorhidrato de 1-[4-(3-fluorofenil)-piperidin-4-il]-4-metilpiperazina (F-66)
F-67		Diclorhidrato de 2-(piperidin-1-il-metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (F-67)
F-68		Diclorhidrato de 4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidina (F-68)
F-69		Diclorhidrato de 3-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-4-il]piridina (F-69)

Amina F01: 1-metilpiperazina

[109-01-3] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Amina F02: 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

[23995-88-2] disponible comercialmente, por ejemplo en Fluka.

Amina F03: 4-(2-pirrolidin-1-il)etilpiperidina

[14795-08-1] disponible comercialmente, por ejemplo en ABCR.

Amina F04: 1-(4-fluorofenil)piperazina

5 [16141-90-5] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Amina F05: 2-(piperazin-1-il)pirimidina

[20980-22-7] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Amina F06: 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina

[436099-90-0] disponible comercialmente, por ejemplo en ABCR.

10 **Amina F07: 1 1((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina**

[735262-46-1] disponible comercialmente, por ejemplo en Otava.

Amina F08: Diclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

15 (i): Se cargaron 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbaldehído (2 g, 7,78 mmol) y azetidina (532 mg, 9,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (37 ml) y se mezclaron con triacetoxiborohidruro de sodio (2,31 g, 10,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, a continuación de diluyó con diclorometano y se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/diclorometano/ metanol/hexano, 300:100:20:10). Rendimiento: 1,55 g (66%).

20 (ii): Se cargó 1-(6-(azetidín-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanol (1,54 g, 5,162 mmol) en metanol (21 ml). Luego se añadió carbonato de potasio (1,42 g, 10,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se retiró en vacío, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se recogió en una mezcla etanol/dietil éter y, con cloruro de hidrógeno y dietil éter (4 equiv., 2 mol/l), precipitó el clorhidrato, que se aspiró y secó bajo vacío. Rendimiento: 1,03 g (72%).

Amina F-09: N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina

Etapa 1: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil(metil)carbamato de terc-butilo

30 A una solución de 6,5 g (1,5 equiv.) de metil(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo en 60 ml de metanol se añadieron por porciones 7 g (1 equiv.) de N,N-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina. Esta mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se combinó por porciones con 3,97 g (2,5 equiv.) de cianoborohidruro de sodio y a continuación se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se ajustó a pH ~ 5 y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Dado que la reacción todavía no se había completado, se añadieron 1,5 g de cianoborohidruro de sodio y ácido acético y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 - 45 minutos. Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, se añadieron 100 ml de una disolución de NaHCO₃, la mezcla obtenida se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Una vez retirado el disolvente bajo presión reducida, se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; 5% MeOH/CHCl₃). Se obtuvieron 8 g (64%) de producto en forma de un aceite.

Etapa 2: Triclorhidrato de N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina

45 Se hizo pasar HCl gas a través de una solución de 9 g (1 equiv.) de 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil(metil)carbamato de terc-butilo en 600 ml de CH₃Cl durante 30 minutos. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completada la reacción, se hizo pasar HCl gas durante otros 30 minutos y de nuevo se comprobó si la reacción se había completado mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y se obtuvieron 7,2 g (96%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. La base libre se obtuvo después de disolver el clorhidrato en una disolución acuosa de hidróxido de sodio y de extraer ésta con diclorometano.

Amina F-10: 4-(tiofen-2-il)piperidin-4-ol

(i) Se disolvió tiofeno (10 g) en THF seco (500 ml), se enfrió a -78°C y se mezcló lentamente con n-BuLi (66 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se combinó con N-Cbz-4-piperidona (25 g) en 50 ml de THF. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se extinguió con NH_4Cl saturado (250 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/n-hexano. El sólido obtenido se filtró y se lavó con EtOAc/n-hexano. Se obtuvieron 22,4 g (66%) de producto en forma de un sólido incoloro.

(ii) A una solución del sólido recién obtenido (10 g) en etanol (100 ml) se le añadió una disolución de KOH (2,7 g) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo durante 24 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se combinó con 30 ml de agua y se extrajo 4 veces con IPA/ CHCl_3 . Las fases orgánicas reunidas se secaron bajo sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/n-hexano. Se obtuvieron 3,2g (55%) de producto en forma de un sólido de color marrón pálido.

Amina F-11: Diclorhidrato de 2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etanoamina

(i) Se somerieron a reflujo 2-(piperidin-4-il)etilcarbamato de terc-butilo (0,2 g, 0,876 mmol), cloruro de 4-cloropiridinio (0,197 g, 1,314 mmol) y N-etil-diisopropilamina (0,37 ml, 2,19 mmol) en 2-propanol (10 ml) durante 15 horas. Luego se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/diclorometano/ metanol/amoniaco (25% ac.), 400:100:50:1). Rendimiento: 80 mg (30%)

(ii) A una solución de 2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etilcarbamato de terc-butilo (0,12 g, 0,393 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (solución 1,25M en metanol, 1,25 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se secó. Rendimiento: cuantitativo.

Amina F-12: Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

(i) Se somerieron a reflujo 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,931 mmol), cloruro de 4-cloropiridinio (1,765 g, 11,794 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,725 mmol) en 1-butanol (50 ml) durante 15 horas. Luego se añadieron una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y acetato de etilo (80 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano/metanol/ amoniaco (25% ac.), 400:40:40:1). Rendimiento: 0,52 g (39%). [Esta reacción se llevó a cabo en parte también en 2-propanol en lugar de 1-butanol y se agitó durante 15 horas a 90°C .]

(ii) Se mezcló 9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 1,569 mmol) con cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 6,3 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró en vacío, el residuo se recogió en etanol (30 ml) y se enfrió. Luego se añadió acetona (80 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos en baño de hielo-agua. El precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó bajo vacío. Rendimiento: 0,4 g (83%)

Amina F-13: 1,4'-(etano-1,2-diil)dipiperidina

[14759-09-2] disponible comercialmente, por ejemplo en Fluorochem.

Amina F-14: Piperazin-1-il(piridin-3-il)metanona

[39640-08-9] disponible comercialmente, por ejemplo en Fluorochem.

Amina F-15: 1-(piridin-4-il)piperazina

[1008-91-9] disponible comercialmente, por ejemplo en ABCR.

Amina F-16: 4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol

(i) (Equipo: matraz de tres bocas de 1 l con balón de nitrógeno) En éter anhidro (125 ml) se cargó magnesio (5,7 g). Luego se añadieron gota a gota 1,1-dibrometano (0,5 g) y cloruro de isopropilo (17,3 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos para activar el magnesio. Después se añadió gota a gota una solución de 3-bromopiridina (25 g) en tetrahydrofurano anhidro (400 ml) a lo largo de 20 minutos a 40°C , y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Por último se añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (30 g) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) a lo largo de 20 minutos a 40°C y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Control por cromatografía

de capa fina: 10% de metanol en cloroformo. La mezcla de reacción se hidrolizó a 0°C con agua (50 ml) y se filtró a través de Celite. Se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml), se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro) con un 5% de metanol en cloroformo. Rendimiento: 8,2 g (19,3%).

- 5 (ii) (Equipo: matraz de tres bocas de 1 l con refrigerador) A una solución de 1-bencil-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (32 g) en metanol (220 ml) se le añadió paladio/carbono (10%, cantidad catalítica) seguido de una solución de formiato de amonio (22,7 g en 50 ml de agua). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 68°C durante una noche. Control por cromatografía de capa fina: 20% de metanol en cloroformo. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se lavó con acetona (100 ml) para obtener el compuesto deseado limpio. Rendimiento: 17,3 g (81,3%)

Amina F-17: Clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

(MDL No.: MFCD05861564) disponible comercialmente, por ejemplo en ASW MedChem.

Amina F-18: Clorhidrato de 4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]-decan-1-ona

Disponible comercialmente, por ejemplo en ASW MedChem.

- 15 **Amina F-19: 3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]**

[38309-60-3] disponible comercialmente, por ejemplo en Chem Impex.

Amina F-20: 3H 5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

[53786-28-0] disponible comercialmente, por ejemplo en Aldrich.

Amina F-21: 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

- 20 [1021-25-6] disponible comercialmente, por ejemplo en ABCR.

Amina F-22: Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]-decan-1-ona

(MDL No: MFCD08460813) disponible comercialmente, por ejemplo en ASW MedChem.

Amina F-23: Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

(MDL No: MFCD08461093) disponible comercialmente, por ejemplo en ASW MedChem.

- 25 **Amina F-24: Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona**

(MDL No: MFCD02179153) disponible comercialmente, por ejemplo en ASW MedChem.

Amina F-25: 2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano

(MDL No: MFCD04115133) disponible comercialmente, por ejemplo en Tiger.

Amina F-26: Diclorhidrato de 2-(piridin-4-ilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano

- 30 (i) Se cargó 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 25,214 mmol) y piridin-4-carbaldehído (2,97 g, 27,74 mmol) en diclorometano (650 ml), se mezclaron con triacetoxiborohidruro de sodio (10,6 g, 50,43 mmol) y ácido acético glacial (0,14 ml, 2,521 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol). Rendimiento: 5,8 g, 79%

- 35 (ii) Se disolvió 5-(piridin-4-ilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 20,0 mmol) en metanol (50 ml), se enfrió en el baño de hielo y agua y se mezcló con cloruro de acetilo (7,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua, la fase acuosa se lavó 2 veces con diclorometano, se congeló y el agua se retiró por liofilización. Rendimiento: 5,2 g, 99%

40

La amina **F-27** indicada en la siguiente tabla se preparó a partir de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo mediante reacción con el aldehído correspondiente y disociación subsiguiente de los grupos protectores análogamente a la amina **F-38**.

Amina	Aldehído	Rendimiento (después de 2 etapas)
Diclorhidrato de 2-(4-fluoro-bencil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano (F-27)	4-fluorobenzaldehído	77%

Amina F-28: Diclorhidrato de N-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)isonicotinamida

- 5 (i) Una mezcla de N-Boc-piperidona (10,0 g, 50,2 mmol), 1-metilpiperazina (5,57 ml, 50,2 mmol), agua (1,18 ml, 65,2 mmol) y ácido acético (3,18 ml, 55,2 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió KCN (3,44g, 52,8 mmol) y la carga de reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos precipitó un sólido. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de NH₄OH (35%, 300 ml) y hielo (100 g). El sólido se filtró, se secó y se utilizó sin ninguna purificación adicional.
- 10 (ii) Una solución de HLA (1,0M en dietil éter, 34,6 ml, 34,6 mmol) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota el producto de la etapa (i) disuelto en dietil éter (150 ml). A continuación se agitó durante 2 horas a 0°C. Luego se añadió Na₂SO₄·10H₂O a 0°C hasta que ya no se pudo detectar desprendimiento de gases. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. Después se retiró el disolvente y el producto crudo se utilizó sin ninguna purificación adicional.
- 15 (iii) A una solución del producto crudo de la etapa (ii) (máx. 9,89 mmol) en DCM (125 ml) se añadió a TA trietilamina (4,2 ml, 29,7 mmol) y cloruro de isonicotinoilo (1,20 g, 6,74 mmol). La carga de reacción se agitó durante 3 horas a TA y a continuación se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM, NH₃ 7M en metanol, 95:5).
- (iv) A una solución del producto del paso (iii) (490 mg, 1,17 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió HCl (4M en dioxano, 2,35 ml, 9,4 mmol) y se agitó durante 3 horas a TA. Después se retiró el disolvente y el producto crudo se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Amina F-31: Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-iloxi)piridina

- 20 (i) A una solución de 4-hidroxipiridina (3 g, 31,546 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadieron a temperatura ambiente 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,348 g, 31,546 mmol) y trifetilfosfina (10,256 g, 39,432 mmol). A continuación se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (7,66 ml, 39,432 mmol) y la mezcla se agitó después durante 15 horas a 55°C. La mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 80 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano, 4:1). Rendimiento: 4,11 g (46%).
- 25 (ii) A una solución de 4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,1 g, 14,727 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (47 ml, 59 mmol, solución 1,25M en metanol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol y se mezcló con dietil éter. A continuación, la mezcla se enfrió durante 30 minutos en baño de hielo-agua y el sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 3,46 g (93%).
- 30

Amina F-37: Diclorhidrato de 3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-4-il)piridina

- 35 (i) A una solución de 3-bromopiridina (7,94 g, 1 equiv.) en THF seco (1.600 ml) se añadió a -70°C n-butil-litio (2 equiv.) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 1 hora. A continuación se añadió a -70°C una solución de N-Boc-piperidona (10 g, 1 equiv.) en THF (400 ml) y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 2 horas (control por CCF). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de cloruro de amonio y a continuación se calentó lentamente a TA. Se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro de sodio y se secó mediante sulfato de sodio. El disolvente se retiró en el rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM / metanol, 9:1).
- 40 (ii) El alcohol (2 g) se disolvió en benceno (20 ml), se mezcló a 25°C con amida de sodio (10 equiv.) y se agitó durante 15 minutos a dicha temperatura. A continuación se añadió 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), la mezcla se enfrió a 0°C y se hidrolizó con hielo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl y se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró en el rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/metanol, 95:5).
- 45 (iii) Se disolvió 4-(piridin-3-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,7 g, 33,82 mmol) en metanol (80 ml), se enfrió en el baño de hielo y agua y se mezcló con cloruro de acetilo (12 ml, 169,1 mmol). De acuerdo con el control por CCF (diclorometano/metanol, 9:1), la reacción había finalizado después de 3 horas. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en agua/diclorometano. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó (dos veces) con diclorometano y se secó por liofilización. Rendimiento: cuantitativo.
- 50

Amina F-38: 2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano

La preparación se llevó a cabo en 2 etapas de forma análoga a la síntesis de la amina F-12, a partir de 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 4-cloropiridinio.

Amina F-39: Diclorhidrato de 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano

5 (i): se cargaron 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,74 mmol) y azetidina (0,25 ml, 3,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) y se mezclaron con triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 vez), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoníaco (25% ac 100:10:1). Rendimiento: 1 g (89%).

10 (ii): se mezcló 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,24 mmol) con cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 15,5 ml) y se sometió a reflujo durante 45 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de etanol. A continuación precipitó un sólido por adición de acetona. Finalmente se añadió dietil éter y el precipitado formado se aspiró. Rendimiento: 0,87 g (95%).

Amina F-40: Diclorhidrato de 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano

Etapas (i): Ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico

20 Se añadió a ácido piperidin-4-carboxílico (25 g) en THF (75 ml) agua (75 ml) y luego bicarbonato de sodio (30,8 g). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro Cbz (38,9 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente (control por CCF). Una vez completa la reacción, el disolvente orgánico se retiró por destilación y el residuo se recogió en agua (200 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor ácido con una disolución acuosa diluida de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. Rendimiento: 48,5 g (96%).

Etapas (ii): Piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-metilo

25 Se enfrió el ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (48,5 g) en metanol (485 ml) a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (13,34 ml). A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 20 minutos (control por CCF). Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo se recogió en agua (15 ml) y con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. Rendimiento: 38 g (67%).

30 *Etapas (iii): 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo*

35 Una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-metilo (10 g) en tolueno (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -78°C. A continuación se añadió gota a gota DIBAL-H (60,9 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a dicha temperatura (control por CCF). Como la reacción no se había completado, se añadieron otros 0,2 equiv de DIBAL-H y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos (control por CCF: se podía identificar algo de educto y el alcohol correspondiente). Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción, a -78°C, metanol (40 ml), seguido de una disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 4,3 g (49%).

40 *Etapas (iv): 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo*

45 Se añadió metil vinil cetona (1,64 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml) a 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (5 g). A continuación, la mezcla se añadió a una solución en ebullición de hidróxido de potasio (0,22 g) en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 1 hora (control por CCF). Una vez completa la reacción, la mezcla se vertió sobre agua (254 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 25% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 2,8 g (46%).

Etapas (v): 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

50 Se añadió anhídrido de Boc (9,4 ml) y carbonato de potasio (7,56 g) a 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (8,2 g) en EtOH/agua (9:1) (200 ml). A continuación se añadió Pd/C (1 g) y se hidrogenó durante 4 horas a 80 psi (control por CCF). Una vez completa la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol y acetato de etilo. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua y la fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 2,92 g (40%).

Etapa (vi): 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se disolvió el 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) en THF (7,5 ml) y se enfrió a -5°C . A continuación se añadió NaBH_4 (0,212 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente (control por CCF). Una vez completa la reacción, a la mezcla se añadió ácido acético y entonces se retiró el metanol por destilación. El residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 30% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 1,2 g (80%).

Etapa (vii): 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

- 15 A hidruro de sodio (0,89 g) en DMSO (20 ml) se añadió clorhidrato de 4-cloropiridina (1,3 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió lentamente 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en DMSO (20 ml) y la mezcla se agitó durante una noche (control por CCF: reacción aproximadamente 30 - 35%). Luego se añadió una cantidad catalítica de yoduro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 80°C (control por CCF). Después se añadieron metanol y una disolución de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 20 minutos. Después se extrajo con acetato de etilo y se lavó de nuevo con una disolución de NaHCO_3 y agua fría. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 70% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 1,0 g (40%).

- 20 *Etapa (viii): Diclorhidrato de 9-piridin-4-iloxi-3-azaespiro[5.5]undecano*

- 25 Se disolvió 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,886 mmol) en metanol (2 ml), se mezcló con cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 11,5 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de etanol. A continuación se añadió acetona (aprox. 25 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y finalmente se aspiró el sólido formado. Rendimiento: 0,96 g (>99%).

Amina F-41: Diclorhidrato de 9-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]-undecano

La preparación se llevó a cabo en 2 etapas de forma análoga a la síntesis de la amina F-39, a partir de 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina bajo adición de trietilamina (1 equiv.) o de la siguiente manera:

- 30 *Etapa (i): 9-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo*

- 35 Se añadió a clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,484 g, 3,74 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (etapa (iv) **amina F-40**) (1 g, 3,74 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación se combinó con triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,23 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y, después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo (2 veces) con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 vez), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. Rendimiento: 1,26 g (98%).

Etapa (ii): Diclorhidrato de 9-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano

- 40 Se disolvió el 9-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 3,66 mmol) en cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 29 ml) y se sometió a reflujo durante 45 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de etanol. A continuación precipitó un sólido por adición de acetona. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió dietil éter y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado formado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó bajo vacío. Rendimiento: 1,1 g (95%).

- 45 **Amina F-42: Diclorhidrato de 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano**

La preparación se llevó a cabo en 2 etapas de forma análoga a la síntesis de la amina F-12, a partir de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo y cloruro de 4-cloropiridinio o de la siguiente manera:

Etapa (I): 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo

- 50 Se cargó 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (10,403 mmol, 1 equiv.) y N-etil-diisopropilamina (41,608 mmol, 4 equiv.) en 2-propanol (20 ml). Luego se añadió 4-cloropiridina (31,206 mmol, 3 equiv.) y la mezcla se

calentó a 90°C durante 16 horas. Después se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se secaron mediante sulfato de magnesio. Después de purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/DCM/ metanol/amoníaco (25% ac.), 100:100:25:1) se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 1,8 g (55%).

Etapa (II): Diclorhidrato de 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Se cargó 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (5,671 mmol, 1 equiv.) en etanol analíticamente puro (20 ml). Después se añadió cloruro de acetilo (28,355 mmol, 3 equiv.) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. El disolvente se concentró bajo vacío y el residuo se secó en alto vacío para obtener el producto deseado. Rendimiento: 1,48 g (90%).

Amina F-43: Triclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-2-(azetidín-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

(i): se cargó diclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (F-08) (0,7 g, 2,54 mmol), trietilamina (0,7 ml, 5,09 mmol) y 1-Boc-3-azetidínona (433 mg, 2,54 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se mezcló con triacetoxiborohidruro de sodio (747 mg, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo (2 veces) con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron (1 vez) con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano/metanol/ amoníaco (25% ac.), 600:100:100:5). Rendimiento: 0,74 g (81%).

(ii): se mezcló 3-(6-(azetidín-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,73 g, 2,04 mmol) con cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 16 ml) y se sometió a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en etanol/acetona (20 ml). A continuación se añadió dietil éter (20 ml) y el precipitado formado se aspiró. Rendimiento: 0,76 g (>99%).

Alternativamente, la preparación puede tener lugar de la siguiente manera:

Etapa (i): 1-[6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2,2,2-trifluoroetanona

Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbaldehído (7,776 mmol, 1 equiv.) y azetidina (9,331 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (37 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 25°C. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,89 mmol, 1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C. Después se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (1 x 50 ml), se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/diclorometano/hexano/metanol/ amoníaco (25% ac.), 30:10:10:2:0,02). Rendimiento: 1,55 g (67%).

Etapa (ii): Diclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvió 1-[6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-2,2,2-trifluoroetanona (5,162 mmol, 1 equiv.) en metanol (20 ml), se añadió K₂CO₃ (10,32 mmol, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. El metanol se concentró en vacío y el residuo se recogió en diclorometano (30 ml) y se lavó con agua destilada (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron on sulfato de sodio y se concentraron en vacío. Para la purificación, el producto crudo se disolvió en dietil éter (50 ml) y con HCl 2M en solución de dietil éter (3 equiv.) precipitó un clorhidrato. Éste se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío para obtener el producto deseado. Rendimiento: 1,03 g (73%).

Etapa (iii): 3-[6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]azetidín-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió diclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,455 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y trietilamina (5,088 mmol, 2 equiv.) y se añadió 1-Boc-3-azetidina (2,544 mmol, 1 equiv.). Cinco minutos después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,652 mmol, 1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA bajo nitrógeno. Luego se añadió a la mezcla de reacción una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/metanol/amoníaco (25% ac.), 60:10:10:0,1). Rendimiento: 81%.

Etapa (iv): Triclorhidrato de 6-(azetidín-1-ilmetil)-2-(azetidín-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvió 3-[6-(azetidín-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]azetidín-1-carboxilato de tert-butilo (2,042 mmol, 2 equiv.) en cloruro de hidrógeno en metanol (1,25M, 10 equiv., 16 ml) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura de

ebullición. Después de control por cromatografía de capa fina, el metanol se retiró y el residuo se disolvió en etanol/acetona (1:5, 20 ml). El clorhidrato precipitó con dietil éter (50 ml), se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío para obtener el producto deseado. Rendimiento: 100%

Amina F-44: 3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-9-azaespiro[5.5]undecano

5 *Etapa-1: 3-hidroxi-3-piridin-3-il-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo*

Se disolvió 3-bromopiridina (14,9 mmol, 1 equiv.) en éter (50 ml) y, a una temperatura de -78°C, se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (16,5 mmol, solución 1,17M en éter, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se disolvió 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (etapa (iv) amina F-40) (7,49 mmol) en éter (90 ml) y se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a -78°C. Luego se añadió agua destilada y la mezcla se descongeló a 25°C. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (30 ml), se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se recogió en acetato de etilo (10 ml) y luego precipitó un sólido con hexano (30 ml). El sólido se filtró y se secó en alto vacío para obtener el producto deseado. Rendimiento: 50%.

Etapa-2: 3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo

15 Una mezcla de 3-hidroxi-3-piridin-3-il-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (0,867 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,3 mmol, 1,5 equiv.), polvo de KOH seco (4,33 mmol, 5 equiv.) y una cantidad catalítica de 18-Krone-6 en tolueno (20 ml) se calentó durante 16 horas a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua destilada (10 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. A continuación, el producto crudo se purificó por
20 cromatografía en columna (5% MeOH en DCM). Rendimiento: 34%.

Etapa-3: 3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-9-azaespiro[5.5]undecano

El 3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de tert-butilo (0,282 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (3 ml). A una temperatura de 0°C se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (2 x 10 ml) y se secó
25 para obtener el producto deseado.

Amina F-45: Diclorhidrato de 4-(4-metilpiperidin-4-il)morfolina

[MFCD09743690] disponible comercialmente en SinChem Inc.

Amina F-46: 5-piperidin-4-il-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol

[276237-03-7] disponible comercialmente en Fluorochem.

30 **Amina F-47: 2-(pirrolidin-2-il-metil)piridin**

[MFCD04966889] disponible comercialmente en ACB Blocqus.

Amina F-48: Dimetil-(3-piperazin-1-ilpropil)-amina

[877-96-3] disponible comercialmente en ABCR.

Amina F-49: 1-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepán

35 [247118-06-5] disponible comercialmente en Matrix.

Amina F-50: Diclorhidrato de 2-piperidin-4-iloxi-piridina

[28033-37-6] disponible comercialmente en Interchim BB.

Amina F-51: Diclorhidrato de 2-piperidin-4-iloxi-pirazina

[MFCD03840122] disponible comercialmente en Interchim BB.

40 **Amina F-52: Clorhidrato de (1S,5R)-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano**

Etapa 1: (1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

Se cargó nortropina (9,099 g, 71,541 mmol) en diclorometano (140 ml) y la solución se enfrió a 0°C. A dicha temperatura se añadieron trietilamina (19,82 ml, 143,08 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (18,73 g, 85,85 mmol). La mezcla de

reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Después de hidrólisis con agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de ácido cítrico, agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 14,36 g, 88%

5 *Etapa 2: (1R,3R,5S)-3-(piridin-4-iloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*

Se cargó (1R,3R,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,61 g, 2,685 mmol), 4-hidroxipiridina (255 mg, 2,685 mmol) y trifetilfosfina (873 mg, 3,357 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) y se mezcló con azodicarboxilato de diisopropilo (0,65 ml, 3,357 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C y se agitó a esta temperatura durante 15 horas. El tetrahidrofurano se retiró bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una disolución de cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 2 x 30 ml). La fase acuosa se alcalinizó con lejía de sosa (pH = 8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/hexano 3/1. Rendimiento: 0,45 g, 55%

Etapa 3: Clorhidrato de (1S,5R)-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano

15 Se disolvió (1R,3R,5S)-3-(piridin-4-iloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 15,123 mmol) en metanol (37 ml), se enfrió en baño de hielo y agua y se mezcló con cloruro de acetilo (5,36 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El residuo se recogió en agua y diclorometano, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (2 veces) y se secó por liofilización. Rendimiento: 3,47 g, 95%

Amina F-53: Clorhidrato de (1S,5R)-3-piridin-3-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano

20 La síntesis se llevó a cabo de forma análoga a **F-52** utilizando 3-piridinol.

Amina F-54: Diclorhidrato de (metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]-amina

25 *Etapa 1:* A una solución de 4-hidroxipiridina (1,89 g, 19,8 mmol) en 70 ml de THF seco se añadió a temperatura ambiente N-Boc-4-hidroxipiperidina (5,0 g, 24,8 mmol). Luego se añadieron trifetilfosfina (6,49 g, 24,77 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 4,91 ml), la mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 55°C y finalmente se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con 30 ml de HCl 1M y se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1M y agua. Las fases acuosas reunidas se ajustaron a pH 12 con una disolución 1M de NaOH y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo recristalizó a partir de pentano/éter 3:1. Rendimiento: 50%

30 *Etapa 2:* A una solución del producto recién obtenido en la Etapa 1 (50 g) en 400 ml de diclorometano se añadieron a 0°C 100 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se retiró por destilación, el residuo se recogió en etanol y se mezcló con resina Amberlist A21 (25 g). La resina se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener la amina deseada.

35 *Etapa 3:* A una solución de la amina recién obtenida en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió metil-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (2 equiv.), ácido acético (3 equiv.) y triacetoxiborohidruro (3 equiv.), la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con diclorometano. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y de NaCl, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% de metanol en diclorometano).

40 *Etapa 4:* A una solución del producto recién obtenido en metanol se añadieron a 0°C 10 equiv. de cloruro de acetilo. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido.

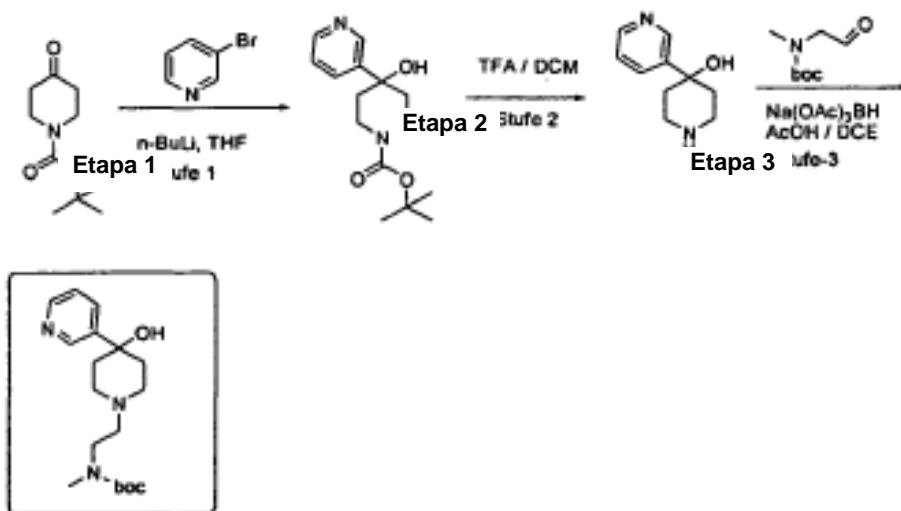
Amina F-55: 4-piridin-4-il-piperidin-4-ol

[233261-75-1] disponible comercialmente en ABCR.

Amina F-56: 4-piridin-2-il-piperidin-4-ol

45 [50461-56-8] disponible comercialmente en Apollo.

Amina F-57: Clorhidrato de 1-(2-metilamino-etil)-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol



5

Etapa 1: A una solución de **F-16** en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió metil-(2-oxoetil)carbamato de tert-butilo (2 equiv.), ácido acético (3 equiv.) y triacetoxiborohidruro (3 equiv.). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con diclorometano. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de NaCl, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% de metanol en diclorometano).

10

Amina F-58: Diclorhidrato de dimetil-(4-fenilpiperidin-4-il)-amina

Etapa 1: 1-bencil-N,N-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina

15

A una mezcla de 34,5 g (3,5 equiv.) de magnesio y 100 ml de dietil éter anhidro se añadió primero algo de yodo y a continuación, a lo largo de un período de 10 minutos, 10 g (0,15 equiv.) de bromobenceno, y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Una vez iniciada la reacción se añadieron gota a gota 183 g (2,85 equiv.) de bromobenceno disuelto en 500 ml de dietil éter a lo largo de un período de 2 horas, y después la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. El reactivo de Grignard así preparado se mezcló durante 2 horas con 100 g (1 equiv.) de 1-bencil-4-(dimetilamino)piperidin-4-carbonitrilo disuelto en 900 ml de dietil éter y finalmente se calentó durante 12 horas a 80°C. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C, se mezcló con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 1% MeOH/CHCl₃). Se obtuvieron 30 g (35%) del producto en forma de un sólido amarillo.

20

Etapa 2: Benciloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidina

25

A 50 g (1 equiv.) de 1-bencil-N,N-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina se añadieron gota a gota, a lo largo de 1 hora, 500 ml (10 equiv.) de cloruro Cbz y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y se ajustó a un valor básico con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con 300 ml de EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 50% EtOAc/heptano). Se obtuvieron 12 g (21%) del producto en forma de un aceite.

30

Etapa 3: terc-butiloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidina

35

A una solución de 12 g (1 equiv.) de benciloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidina en 120 ml de etanol se añadieron 12,2 g KOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró por completo mediante destilación, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró, y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, el producto crudo se disolvió en dioxano, se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 11,9 g (1,5 equiv.) de anhídrido Boc y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con 3

x 200 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 8,5 g (77%) de producto crudo en forma de un sólido incoloro.

Etapas 4: Diclorhidrato de dimetil-(4-fenilpiperidin-4-il)-amina

5 A una solución de *terc*-butiloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidina en metanol se añadieron a 0°C 10 equiv. de cloruro de acetilo. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/ CHCl_3). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y se obtuvo el producto en forma de un sólido.

Amina F-59: Triclorhidrato de dimetil-[1-(2-metilamino-etil)-4-fenilpiperidin-4-il]-amina

Véase **AMN-09**.

Amina F-60: Triclorhidrato de dimetil-[1-(3-metilamino-propil)-4-fenilpiperidin-4-il]-amina

10 *Etapas 1: 3-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)propil(metil)carbamato de terc-butilo*

A una solución de 11 g (1 equiv.) de diclorhidrato de *N,N*-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina en 110 ml de metanol se añadieron a 0°C 11,1 g (1,3 equiv.) de metil(3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C. A continuación se añadieron por porciones 6,2 g (3 equiv.) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se ajustó a pH 5-6 con ácido acético y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/ CHCl_3). Dado que la reacción todavía no se había completado, se añadieron 2,4 g de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción obtenida se ajustó a pH 5-6 con ácido acético y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, se ajustó a un valor básico con una disolución saturada de NaHCO_3 , la mezcla obtenida se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se secaron mediante Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 5% MeOH/ CHCl_3). Se obtuvieron 9 g (60%) de producto.

Etapas 2: Triclorhidrato de dimetil-[1-(3-metilamino-propil)-4-fenilpiperidin-4-il]-amina

25 Se hizo pasar HCl gas a través de una solución fría (0°C) de 9 g (1 equiv.) de 3-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)propil(metil)carbamato de *terc*-butilo en 100 ml de cloroformo durante 1 hora. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/ CHCl_3). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y, después de trituración con dietil éter, se obtuvieron 10 g (100%) de producto en forma de un sólido blanco.

Amina F-61: (4-butilpiperidin-4-il)dimetilamina

Etapas 1: 1-bencil-4-(dimetilamino)piperidin-4-carbonitrilo

30 A una solución de 150 g (1 equiv.) de 1-bencilpiperidin-4-ona en 300 ml de metanol se añadieron 208 g (3 equiv.) de clorhidrato de *N,N*-dimetilamina, 154 g (3 equiv.) de cianuro de potasio en 154 ml de agua y 1.050 ml (7 equiv.) de una solución acuosa de dimetilamina al 40%, y la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron a 0°C 75 ml (0,5 equiv.) de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% EtOAc/hexano). Una vez completa la reacción, el sólido formado se filtró y se lavó con agua helada (4 l). A continuación, el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se secó con Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvieron 165 g (85%) de producto crudo en forma de un sólido.

Etapas 2: 1-bencil-4-butil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

40 A una mezcla de 17,7 g (6 equiv.) de magnesio y 50 ml de éter seco se añadió en primer lugar un poco de yodo y a continuación, a lo largo de un período de 1 hora, 100 g (6 equiv.) de bromobutano disuelto en éter seco. Esta mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El reactivo de Grignard así preparado se añadió a lo largo de un período de 20 minutos a una solución de 30 g (1 equiv.) de 1-bencil-4-(dimetilamino)piperidin-4-carbonitrilo disuelto en 210 ml de THF seco, y la mezcla de reacción obtenida se agitó a continuación durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/ CHCl_3). Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C, se mezcló con una disolución saturada de NH_4Cl , se filtró a través de Celite, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro; hexano). Se obtuvieron 18,2 g (53%) de producto en forma de un aceite.

Etapas 3: Diclorhidrato de 4-butil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

A una solución de 10 g (1 equiv.) de 1-bencil-4-butil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en 100 ml de MeOH se añadieron 1,5 g 20% Pd(OH)₂/C y 6,95 g (3 equiv.) de formiato de amonio. La mezcla de reacción obtenida se calentó durante 30 minutos bajo reflujo. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El metanol se retiró por destilación y se recogió en acetato de etilo/hexano. El disolvente se eliminó por decantación y se añadió tolueno. La fase orgánica así obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en 150 ml de diclorometano. Se hizo pasar HCl gas a través de la solución de diclorometano a lo largo de 20 minutos. El disolvente se retiró por destilación, con lo que se obtuvieron 7 g (74%) de producto en forma de un sólido blanco. La base libre se obtuvo después de disolver el clorhidrato en una disolución acuosa de hidróxido de sodio y de extraer ésta con diclorometano.

Amina F-62: Triclorhidrato de [4-butil-1-(2-metilamino-etil)piperidin-4-il]-dimetilamina

Etapa 1: 2-(4-butil-4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil(metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 7 g (1 equiv.) de diclorhidrato de 4-butil-N,N-dimetilpiperidin-4-amina en 50 ml de metanol se añadió a temperatura ambiente una solución de 4,73 g (1 equiv.) de metil(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo en 20 ml de metanol y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se combinó por porciones con 3,43 g (2 equiv.) de cianoborohidruro de sodio y a continuación se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se ajustó a pH ~ 5 con ácido acético. Luego se añadieron de nuevo 2 g de formilmetilmetilcarbamato de terc-butilo y 1,7 g de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante otros 60 minutos a temperatura ambiente. Por último, el metanol se retiró por destilación, se añadieron 100 ml de una disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvieron 10,5 g de producto crudo en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa 2: Triclorhidrato de 4-butil-N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)piperidin-4-amina

Se hizo pasar HCl gas a través de una solución fría (0°C) de 10,5 g (1 equiv.) de 2-(4-butil-4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil(metil)carbamato de terc-butilo en 1.000 ml de cloroformo durante ~ 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el residuo se retiró bajo presión reducida y el residuo se lavó con hexano (3 x 50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml) y se secó. Se obtuvieron 9 g (87%) de producto en forma de un sólido blanco.

Amina F-63: 4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidina

Etapa 1: 1-bencil-4-(pirrolidin-1-il)piperidin-4-carbonitrilo

A una solución de 50 g (1 equiv.) de 1-bencilpiperidin-4-ona en 250 ml de etanol se añadieron 100 g (5 equiv.) de pirrolidina y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló gota a gota, a lo largo de un período de 10 minutos, con 25 ml (0,5 equiv.) de ácido clorhídrico y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadieron 55 g (3 equiv.) de cianuro de potasio en 250 ml de agua y se agitó durante tres días a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (50% EtOAc/heptano). Una vez completa la reacción, el sólido formado se filtró y se lavó con agua helada (3 x 150 ml). A continuación, el sólido formado se suspendió en acetato de etilo y se secó con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvieron 70 g de producto crudo en forma de un sólido.

Etapa 2: 1-bencil-4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina

A una mezcla de 31,2 g (5 equiv.) de magnesio y 100 ml de THF seco se añadió en primer lugar algo de yodo y a continuación, a lo largo de un período de 10 minutos, 10 g (0,25 equiv.) de bromobenceno, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una vez iniciada la reacción se añadieron gota a gota 194,2 g (4,75 equiv.) de bromobenceno disuelto en 500 ml de THF a lo largo de un período de 2 horas, y después la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. El reactivo de Grignard así preparado se mezcló a lo largo de un período de 2 horas con 70 g (1 equiv.) de 1-bencil-4-(pirrolidin-1-il)piperidin-4-carbonitrilo disuelto en 450 ml de THF y finalmente se calentó durante 12 horas a 80°C. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C, se mezcló con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se obtuvieron 33 g (40%) de producto crudo en forma de un aceite.

Etapa 3: Benciloxicarbonil-4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina

5 A una solución de 33 g (1 equiv.) de 1-bencil-4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina en 330 ml de cloroformo se añadieron gota a gota, a lo largo de un período de 10 minutos, 60 g (3,5 equiv.) de cloruro de Cbz y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (acetato de etilo). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró por completo por destilación y el residuo se ajustó a pH ~ 6 con una disolución de HCl 10% y se lavó 3 veces con 100 ml de EtOAc. La solución acuosa se ajustó a pH ~ 9 con una disolución de NaOH en baño de hielo-agua y a continuación se extrajo 3 veces con 3 x 100 ml de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice; 20% EtOAc/heptano). Se obtuvieron 11 g (29%) de producto en forma de un sólido amarillo.

10 *Etapa 4: 4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina*

15 A una solución de 7,3 g (1 equiv.) de benciloxicarbonil-4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina en 100 ml de etanol se añadieron 11 g de KOH y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (20% MeOH/CHCl₃). Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró por completo por destilación y el residuo se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de CHCl₃. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvieron 7 g de producto crudo en forma de un aceite.

Etapa 5: Diclorhidrato de 4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina

20 Se hizo pasar HCl gas a través de una solución de 9 g (1 equiv.) de 4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina en 180 ml de cloroformo durante ~ 30 minutos, hasta que la mezcla de reacción alcanzó un pH ~ 2. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se secó. Se obtuvieron 9 g (76%) de producto en forma de un sólido.

Amina F-64: Diclorhidrato de dimetil-(4-tiofen-2-il-piperidin-4-il)-amina

Etapa 1: terc-butiloxicarbonil-4-ciano-4-(dimetilamino)piperidina

25 A una solución de 50 g (1 equiv.) de terc-butiloxicarbonil-4-oxopiperidina en 100 ml de metanol se añadieron 500 ml (10 equiv.) de una solución de dimetilamina y 109,9 g (5 equiv.) de cloruro de dimetilamina y se enfrió a 5°C. A continuación, la mezcla de reacción se combinó gota a gota, a lo largo de un período de 10 minutos, con 5 ml (0,1 equiv.) de ácido clorhídrico y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadieron por porciones 48,9 g (3 equiv.) de cianuro de potasio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (50% EtOAc/hexano). Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se combinó con 150 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvo el producto crudo, que recristalizó a partir de hexano. Se obtuvieron 57 g (90%) de producto en forma de un sólido incoloro.

35 *Etapa 2: terc-butiloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)piperidina*

40 A una mezcla de 5,6 g (3 equiv.) de magnesio y 20 ml de dietil éter seco se añadió en primer lugar un poco de yodo y a continuación, a lo largo de un período de 10 minutos, 5 g de 2-bromotiofeno, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una vez iniciada la reacción se añadieron gota a gota 33,5 g (2,6 equiv.) de 2-bromotiofeno disuelto en 80 ml de dietil éter y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El reactivo de Grignard así preparado se añadió gota a gota a una solución de 20 g (1 equiv.) de terc-butiloxicarbonil-4-ciano-4-(dimetilamino)piperidina disueltos en 200 ml de THF y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (50% EtOAc/hexano). Una vez completa la reacción, la solución de reacción se enfrió a 0°C, se mezcló con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro; 30% EtOAc/hexano). Se obtuvieron 6,1 g (25%) de producto en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: N,N-dimetil-4-(tiofen-2-il)piperidin-4-amina

50 Se hizo pasar HCl gas a través de una solución fría (0°C) de 10 g (1 equiv.) de terc-butiloxicarbonil-4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)piperidina en cloroformo durante ~ 1 hora. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (75% EtOAc/hexano). Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se combinó con 200 ml de agua, se ajustó a pH ~8 con Na₂CO₃ y finalmente se extrajo con 15% IPA/CHCl₃. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida se obtuvieron 6 g (89%) de producto en forma de un sólido blanco.

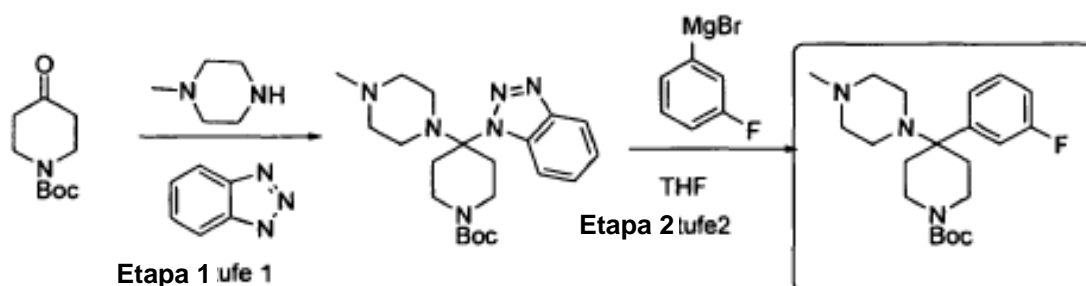
Amina F-65: Triclorhidrato de metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil)-amina

Etapa 1: Metil(2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 4,4 g (1,1 equiv.) de metil(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo en 70 ml de metanol se añadieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 7 g (1 equiv.) de diclorhidrato de 4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidina y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C. A continuación se añadieron 3,62 g (2,5 equiv.) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se ajustó a pH 5-6 con ácido acético y se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo se mezcló con una disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla obtenida se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 50% EtOAc/heptano). Se obtuvieron 8 g (89%) de producto en forma de un aceite rojo.

Etapa 2: Triclorhidrato de metil(2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo

Se hizo pasar HCl gas a través de una solución fría (0°C) de 8 g (1 equiv.) de metil(2-(4-fenil-4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo en 160 ml de cloroformo durante ~ 30 min, hasta que la mezcla de reacción alcanzó pH ~ 2. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y se obtuvieron 8 g (97%) de producto en forma de un sólido blanco.

Amina F-66: Diclorhidrato de 1-[4-(3-fluorofenil)-piperidin-4-il]-4-metilpiperazina

Etapa 1: El aducto de benzotriazol recién obtenido en la etapa 1, disuelto en THF seco, se añadió a 0°C a una solución en THF del reactivo de Grignard correspondiente (60 mmol), y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 16 horas a 25°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C se extinguió con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (2% de metanol en diclorometano).

Etapa 2: A una solución del producto recién obtenido en metanol se añadieron a 0°C 10 equiv. de cloruro de acetilo. El desarrollo de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (10% MeOH/CHCl₃). Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida, con lo que se obtuvo el producto en forma de un sólido.

Amina F-67: Diclorhidrato de 2-(piperidin-1-il-metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina

Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (1,09 g, 4,70 mmol) en DCM (100 ml) se añadió en primer lugar DMAP (0,75 g, 6,12 mmol) y después Boc₂O (1,34 g, 6,12 mmol). La carga de reacción se agitó durante 18 horas a TA. Dado que la reacción todavía no se había completado, se añadió más Boc₂O (0,12 g, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo durante una noche. Una vez finalizada la reacción, se lavó con una disolución acuosa de HCl (1 M, 100 ml), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). Rendimiento: 300 mg, 21%

Etapa 2: Una solución de 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-terc-butil-2-etilo (300 mg, 1,02 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78°C y se mezcló lentamente bajo atmósfera de N₂ con DIBAL-H (1M en hexano, 2,0 ml, 2,0 mmol). La carga de reacción se agitó durante 1 hora a dicha temperatura y a continuación se mezcló con Na₂SO₄·10H₂O hasta que ya no se pudo detectar desprendimiento de gases. Luego se añadió más sulfato de sodio, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con DCM (25 ml). El filtrado se concentró y el producto crudo (450 mg) se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3: Se disolvió 2-formil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg, máx. 0,91 mmol) y piperidina (158 ml, 1,59 mmol) en DCM (8 ml) y se mezcló por porciones con NaBH(OAc)₃ (506 mg, 2,39 mmol). La carga de reacción se agitó durante 2 horas a TA y a continuación se hidrolizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (25 ml). Las fases

orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. Rendimiento: 260 mg, 90% en 2 etapas.

5 *Etapa 4:* A una solución de 2-(piperidin-1-ilmetil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (235 mg, 0,73 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,83 ml, 36,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3-4 horas (control por CCF). Una vez finalizada la reacción, primero se retiró el disolvente, luego se mezcló con DCM y de nuevo se concentró hasta sequedad. El producto se utilizó en otras reacciones sin ninguna purificación adicional.

Amina F-68: Diclorhidrato de 4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-piperidina

10 *Etapa 1:* A una solución de bromuro de 3-fluorofenil-magnesio (15,075 mmol, 0,5M) en THF se añadió a 0°C una solución de N-boc-piperidona (10,05 mmol) en THF (10 mmol). Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura (control por CCF). Después se extinguió con una disolución acuosa de NH₄Cl, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y finalmente se concentró en vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 40%

15 *Etapa 2:* A una solución en benceno (200 ml) del derivado de piridina obtenido en la Etapa 1 (9,84 g, 35,3 mmol) se añadió KOH (9,9 g) seco pulverizado, 18-crown-6 (1,06 g) y clorhidrato de 2-cloroetil-pirrolidina (1,5 equiv.) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. Después se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl y finalmente se secó mediante Na₂SO₄. La concentración de la fase orgánica en vacío dio como resultado el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol en diclorometano). Rendimiento: 50%

20

Etapa 3: El producto recién obtenido se disolvió en metanol, se mezcló a 0°C con cloruro de acetilo (3 equiv.) y se agitó durante 16 horas a 25°C. Después se retiró el disolvente bajo presión reducida y el residuo se secó en alto vacío.

Amina F-69: Diclorhidrato de 3-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperidin-4-il]piridina

25 *Etapa 1:* A una solución de acetato de 3-piridilo (2 g) en THF (36 ml) se añadieron a 25°C bis(2-cloroetil)carbamato de tert-butilo (1,5 equiv.), NaH (3 equiv.), 18-crown-6 (0,2 equiv.) y DMF (2 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a dicha temperatura durante 4 horas (control por CCF). La reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con hielo machacado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se extinguió sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl y finalmente se secó mediante Na₂SO₄. La concentración de las fases orgánicas en vacío dio como resultado el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento: 25%

30 *Etapa 2:* A una suspensión fría (0°C) de HLA (1,2 equiv.) en THF (3 ml/mmol) se añadió gota a gota bajo atmósfera de argón una solución del éster (1 equiv.) de la Etapa 1 en THF (2 ml/mmol). Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 2 horas y, después de este tiempo, el educto había reaccionado por completo (control por CCF). La reacción se extinguió cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para obtener el alcohol crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90%

35

40 *Etapa 3:* A una solución de cloruro de oxalilo (1,1 equiv.) en diclorometano (3 ml/mmol) se añadió a -78°C, bajo atmósfera de argón, DMSO (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura. A esta mezcla de reacción fría se le añadió gota a gota el alcohol obtenido en la Etapa 2 disuelto en diclorometano (3 ml/mmol), y la mezcla se agitó durante otra hora a dicha temperatura. Después se añadió trietilamina (5 equiv.) a la reacción y la mezcla se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, agua y con una disolución saturada de NaCl y finalmente se secó mediante Na₂SO₄. La concentración de la fase orgánica en vacío dio como resultado el producto crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90% (crudo)

45

50 *Etapa 4:* A una suspensión fría de 60% NaH (1,1 equiv.) en THF abs. (5 ml/mmol) se añadió lentamente una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,1 equiv.) en THF (5 ml/mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C. Después se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota el aldehído de la Etapa 3, disuelto en THF abs. (5 ml/mmol), a una temperatura constante, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C (después de este tiempo se había completado la reacción de los eductos). La mezcla se extinguió con hielo y con una disolución saturada de NaCl, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 50%

55 *Etapa 5:* Una solución del éster (1 equiv.) obtenido en la Etapa 4 en metanol (5 ml/mmol) se desgasificó con argón y después se mezcló con 10% Pd/C (50% en peso), y la mezcla de reacción resultante se hidrogenó bajo presión

atmosférica durante 1 hora (control mediante CL-EM). La mezcla se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con metanol y las fases orgánicas reunidas se concentraron por completo para obtener el producto crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 95% (crudo)

5 *Etapa 6:* A una suspensión fría (0°C) de HLA (1,2 equiv.) en THF (3 ml/mmol) se le añadió gota a gota, bajo atmósfera de argón, el éster obtenido en la Etapa 5, disuelto en THF (2 ml/mmol). Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 2 horas (después de este tiempo se había completado la reacción de los eductos → control por CCF). La reacción se extinguió cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ y se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para obtener el alcohol crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 90%

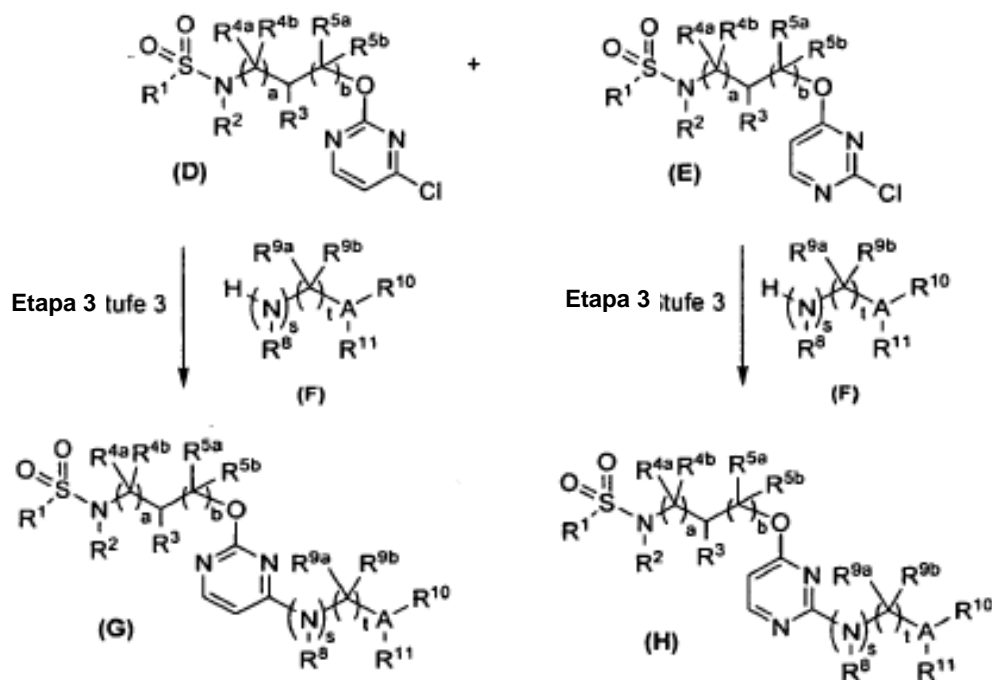
10 *Etapa 7:* A una solución del alcohol de la etapa 6 (5,3 mmol) en diclorometano (22 ml) se le añadieron a 0°C TEA (21,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,95 mmol) y la mezcla de reacción obtenida se agitó durante 2 horas a dicha temperatura (control por CCF). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl y finalmente se secó mediante Na₂SO₄. La concentración de la fase orgánica en vacío dio como resultado el producto crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: cuantitativo.

15 *Etapa 8:* A una solución del derivado de mesilo de la Etapa 7 en tolueno (30 ml) se añadió carbonato de potasio (26,5 mmol) y pirrolidina (6,36 mmol) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. Después, ésta se enfrió a 25°C, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar mediante Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró en vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol en diclorometano). Rendimiento: 50%

Síntesis de sustancias individuales

6a) Síntesis de los derivados de pirimidina G y H:

Método general para la síntesis de los derivados de pirimidina G y H



25 **Figura 3:** Síntesis de los derivados de pirimidina G y H

30 Instrucciones Generales de Trabajo IGT VI: Una solución del constituyente de pirimidina (D o E) (1 equiv.) y diisopropiletilamina (1,5 equiv.) en isopropanol se mezcló con la amina correspondiente (F) (1,5 equivalentes) y se calentó a reflujo durante 2-5 horas. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro; acetato de etilo/hexano) se obtuvo el producto final deseado (G o H). Cuando se

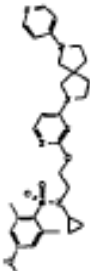
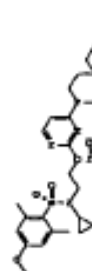
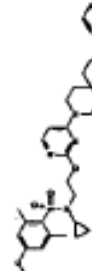
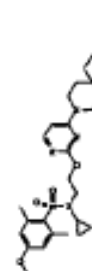
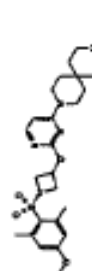
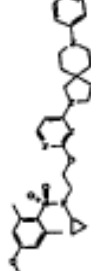
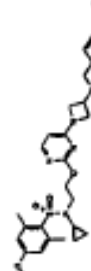
utilizó clorhidrato de amina (**F + n HCl**), la cantidad de la diisopropilamina se aumentó a 1,5 equivalentes + n equivalentes.

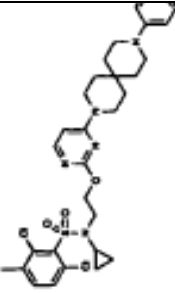
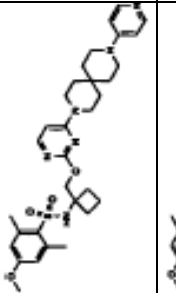
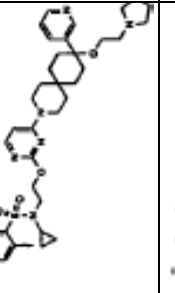
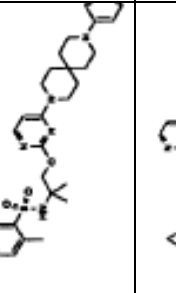
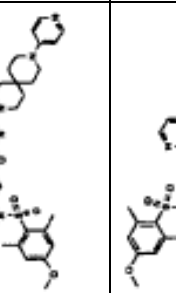
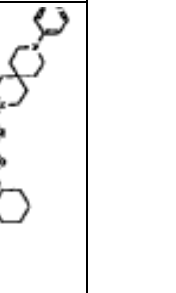
- 5 Instrucciones Generales de Trabajo IGT VII: El constituyente de pirimidina (**D o E**) (1 equiv.) se disolvió en 2-propanol. Después se añadieron N-etil-diisopropilamina (1,5-4 equiv.) y la amina (**F**) (1,5 equiv.), en caso dado en forma del clorhidrato correspondiente (xHCl), y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener los compuestos según la invención (**G o H**).
- 10 Instrucciones Generales de Trabajo IGT VIII: El constituyente de pirimidina (**D o E**) (1 equiv.) se disolvió en 1,4-dioxano. Después se añadieron Cs_2CO_3 (2 equiv.) y la amina (**F**) (1,5 equiv.), en caso dado en forma del clorhidrato correspondiente (xHCl), y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener los compuestos según la invención (**G o H**).
- 15 En las siguientes Tablas 4 y 5 se relacionan formas de realización especiales de los compuestos según la invención preparadas de acuerdo con estas instrucciones generales de trabajo.
- 20 En la Tabla 6 se indican los datos correspondientes para los compuestos de tipo (**I**).

Tabla 4: Síntesis de los derivados de pirimidina G

Ejp. nº	Estructura	Nombre	Pirimidina (D o E)	Amina (F)	Rdto.	Análítica (CL/EM)	Síntesis según
G-001		4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-(2-(4-(4-(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-fenilsulfonamida (G-001)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (D-01)	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (F-03)	61%, (0,17 mmol)	R _t = 2,0 min; pureza (UV 200-400 nm) 93%; m/z = 532,2 [MH] ⁺	AAV VI
G-002		4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-(2-(4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-fenilsulfonamida (G-002)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (D-01)	1-(piridin-4-il)piperazina (F-15)	81%, (0,314 mmol)	R _t = 2,1 min; pureza (UV 200-400 nm) 99%; m/z = 513,2 [MH] ⁺	AAV VI
G-003		N-(2-(4-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)(metil)amino)pirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (G-003)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (D-01)	N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina (F-09)	88%, (0,342 mmol)	R _t = 1,9 min; pureza (UV 200-400 nm) 97%; m/z = 611,2 [MH] ⁺	AAV VI
G-004		2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-4-(4-(piridin-3-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-piperidin-1-il)pirimidina (G-004)	4-cloro-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-pirimidina (D-02)	Diclorhidrato de 3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-4-il)piridina (F-37)	23%, (0,11 mmol)	R _t = 2,1 min; pureza (UV 200-400 nm) 91%; m/z = 665,2 [MH] ⁺	AAV VI ^(a)
G-005		Clorhidrato de N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)fenilsulfonamida (G-005)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	51% (0,08 g)	R _t = 2,5 min; mh = 607,1 [MH] ⁺	AAV VII ^(b)
G-006		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-2-iloxi)etil)fenilsulfonamida (G-006)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etanoamina (F-11)	24% (0,04 g)	R _t = 2,6 min; m/z = 581,1 [MH] ⁺	AAV VII

G-007		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(4-(piridin-3-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)etil)fenilsulfonamida (G-007)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 3-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi) piperidin-4-il)piridina (F-37)	80% (0,24 g)	R _t = 2,2 min; m/z = 651,1 [MH] ⁺	AAV VII
G-008		N-ciclopropil-N-(2-(4-(4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)etil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (G-008)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonamida (D-10)	4-(piridin-3-il)-piperidin-4-ol (F-16)	74% (0,18 g)	R _t = 2,3 min; m/z = 554,0 [MH] ⁺	AAV VII
G-009		2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-(2-(4-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-il)etil)fenilsulfonamida (G-009)	2-cloro-N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-6-metilfenilsulfonamida (D-12)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (F-12)	71% (0,19 g)	R _t = 2,6 min; m/z = 597,2 [MH] ⁺	AAV VII ⁽⁶⁾
G-010		N-ciclopropil-N-(2-(4-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-il)etil)-2-(trifluorometil)-fenilsulfonamida (G-010)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-2-(trifluorometil)fenil-sulfonamida (D-11)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (F-12)	99% (0,16 g)	R _t = 2,5 min; m/z = 617,4 [MH] ⁺	AAV VII
G-011		3-(2-((2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-pirimidin-4-il)-9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (G-011)	4-cloro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)pirimidina (D-13)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (F-12)	79% (0,16 g)	R _t = 2,5 min; m/z = 625,4 [MH] ⁺	AAV VII
G-012		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(piridin-4-il)pirimidin-1-il)pirimidin-2-il)etil)-fenilsulfonamida (G-012)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-il)piridina (F-31)	64% (0,18 g)	R _t = 2,2 min; m/z = 554,0 [MH] ⁺	AAV VII
G-013		N-(2-(4-(6-(azetidín-1-il)metil)-3,4-dihidroisocouinolín-2(1H)-il)pirimidin-2-il)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (G-013)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 6-(azetidín-1-il)metil-1,2,3,4-tetrahidroisocouinolína (F-08)	51% (0,05 g)	R _t = 2,5 min; m/z = 578,4 [MH] ⁺	AAV VII

G-014		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-bencenosulfonamida (G-014)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4,4]nonano (F-38)	91% (0,09 g)	R _t = 2,5 min; m/z = 579,4 [MH] ⁺	AAV VII
G-015		Clorhidrato de N-(2-(4-(9-(azetidina-1-il)-3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropilmetoxi-2,6-dimetilbenceno-sulfonamida (G-015)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 9-(azetidina-1-il)-3-azaespiro[5,5]undecano (F-39)	88% (0,1 g)	R _t = 2,5 min; m/z = 584,4 [MH] ⁺	AAV VII ^(b)
G-016		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-bencenosulfonamida (G-016)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5,5]undecano (F-40)	> 99% (0,12 g)	R _t = 2,8 min; m/z = 622,4 [MH] ⁺	AAV VII
G-017		N-ciclopropil-N-(2-(4-(9-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3-azaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (G-017)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)	Diclorhidrato de 9-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3-azaespiro[5,5]undecano (F-41)	62% (0,07 g)	R _t = 2,7 min; m/z = 620,5 [MH] ⁺	AAV VII
G-018		3-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfoni) azetidina-3-iloxi)pirimidin-4-il)-9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (G-018)	4-cloro-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfoni) azetidina-3-iloxi)-pirimidina (D-06) / 2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfoni)-azetidina-3-iloxi)-pirimidina (E-06)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5,5]undecano (F-12)	15% (0,11 g)	R _t = 2,7 min; m/z = 579,4 [MH] ⁺	AAV VII ^(c)
G-019		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-2-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-bencenosulfonamida (G-019)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)		79% (0,08 g)	R _t = 2,6 min; m/z = 593,4 [MH] ⁺	AAV VII
G-020		N-(2-(4-(3-(6-(azetidina-1-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2-il)azetidina-1-il)pirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (G-020)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-iloxi)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonamida (D-10)	Triclorhidrato de 6-(azetidina-1-ilmetil)-2-(azetidina-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (F-43)	74% (0,08 g)	R _t = 2,3 min; m/z = 633,5 [MH] ⁺	AAV VII

G-021		2,6-dicloro-N-ciclopropil-3-metil-N-[2-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxietil]benzenosulfonamida (G-021)	2,6-dicloro-N-[2-(4-cloropirimidin-2-il)oxietil]-N-metilbenzenosulfonamida (D-14)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro (5,S) undecano (F-12)	61% (0,15 g)	R _t = 3,7 min; m/z = 631,2 [MH] ⁺	AAV VII
G-022		4-metoxi-2,6-dimetil-N-[1-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxietil]benzenosulfonamida (G-022)	N-[1-(4-cloro-pirimidin-2-il)oxietil]ciclobutil]-4-metoxi-2,6-dimetil-benzenosulfonamida (D-15)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5,5]-undecano (F-12)	23%	R _t = 2,5 min; m/z = 607,2 [MH] ⁺	AAV VIII
G-023		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[4-(9-piridin-3-il-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3-azaespiro-[5,5]undecan-3-il]-pirimidin-2-il]oxietil]benzenosulfonamida (G-023)	N-(2-(4-cloropirimidin-2-il)oxietil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonamida (D-10)	3-piridin-3-il-3-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-9-azaespiro[5,5]-undecano (F-44)	49%	R _t = 3,0 min; m/z = 719,5 [MH] ⁺	AAV VIII
-024		N-(1,1-dimetil-2-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxietil)-4-metoxi-2,6-dimetil-benzenosulfonamida (G-024)	N-[2-(4-cloro-pirimidin-2-il)oxi-1,1-dimetil-etil]-4-metoxi-2,6-dimetil-benzenosulfonamida (D-16)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5,5]-undecano (F-12)	64%	R _t = 2,7 min; m/z = 595,3 [MH] ⁺	AAV VIII
G-025		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-3-il]-pirimidin-2-il]oxipropil]benzenosulfonamida (G-025)	N-[3-(4-cloro-pirimidin-2-il)oxipropil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-sulfonamida (D-17)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (F-12)	62%	R _t = 3,3 min; m/z = 621,4 [MH] ⁺	AAV VIII
G-026		3-[2-[[[(2S)-1-[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (G-026)	4-cloro-2-[[[(2S)-1-[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidina (D-18)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5,5]-undecano (F-12)	50%	R _t - 3,0 min; m/z = 621,4 [MH] ⁺	AAV VIII

Comentarios a la tabla 4:

(a) La mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a reflujo antes del procesamiento.

(b) El compuesto final (G) se transformó en el clorhidrato correspondiente bajo la acción de cloruro de hidrógeno, preferentemente HCl 2M en dietil éter (hasta 4 equiv.), en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, preferentemente acetona/dietil éter.

(c) La regioquímica se determinó a través de NMR: 1 H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,28 - 0,36 (m, 2 H) 0,53 - 0,60 (m, 2 H) 1,47 - 1,54 (m, 4 H) 1,53 - 1,60 (m, 4 H) 2,57 - 2,63 (m, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,55 - 3,67 (m, 4 H) 3,71

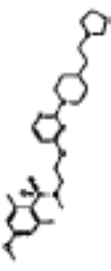
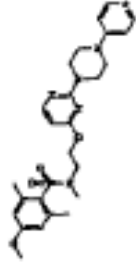

7,42 (m, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 6,80 Hz,

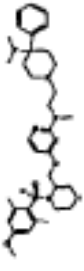

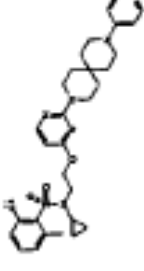
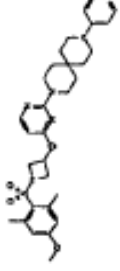
(d) Como educto se utilizó una mezcla de D-06/E-06; la separación de los isómeros

[15% G-018], [8% H-007] [18% G-018, contaminado con H-007].

abo mediante cromatografía en columna y a través de HPLC preparativa:

Tabla 5: Síntesis de los derivados de pirimidina H

Ej. nº	Estructura	Nombre	Pirimidina (D o E)	Amina (F)	Rdto.	Análítica (CL/EM)	Síntesis según
H-001		4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-(2-(2-(4-(2-(pirrolidin-1-yl)etil)piperidin-1-il)pirimidin-4-iloxi)etil)-fenilsulfonamida (H-001)	N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenil-sulfonamida (E-01)	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (F-03)	61% (0,22 mmol)	R _t = 2,2 min; pureza (UV 200-400 nm) 93%; m/z = 532,3 [MH] ⁺	AAV VI
H-002		4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-(2-(2-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-4-iloxi)etil)-fenilsulfonamida (H-002)	N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenil-sulfonamida (E-01)	1-(piridin-4-il)piperazina (F-15)	58,2% (0,23 mmol)	R _t = 2,8 min; pureza (UV 200-400 nm) 99%; m/z 513,2 [MH] ⁺	AAV VI
H-003		N-(2-(2-(2-(4-(dimetilamino)4-fenilpiperidin-1-il)etil)(metilamino)pirimidin-4-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenilsulfonamida (H-003)	N-(2-(2-cloropirimidin-4-iloxi)etil)-4-metoxi-N,2,6-trimetilfenil-sulfonamida (E-01)	N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina (F-09)	73% (0,28 mmol)	R _t = 2,5 min; pureza (UV 200-400 nm) 91%; m/z 611,1 [MH] ⁺	AAV VI

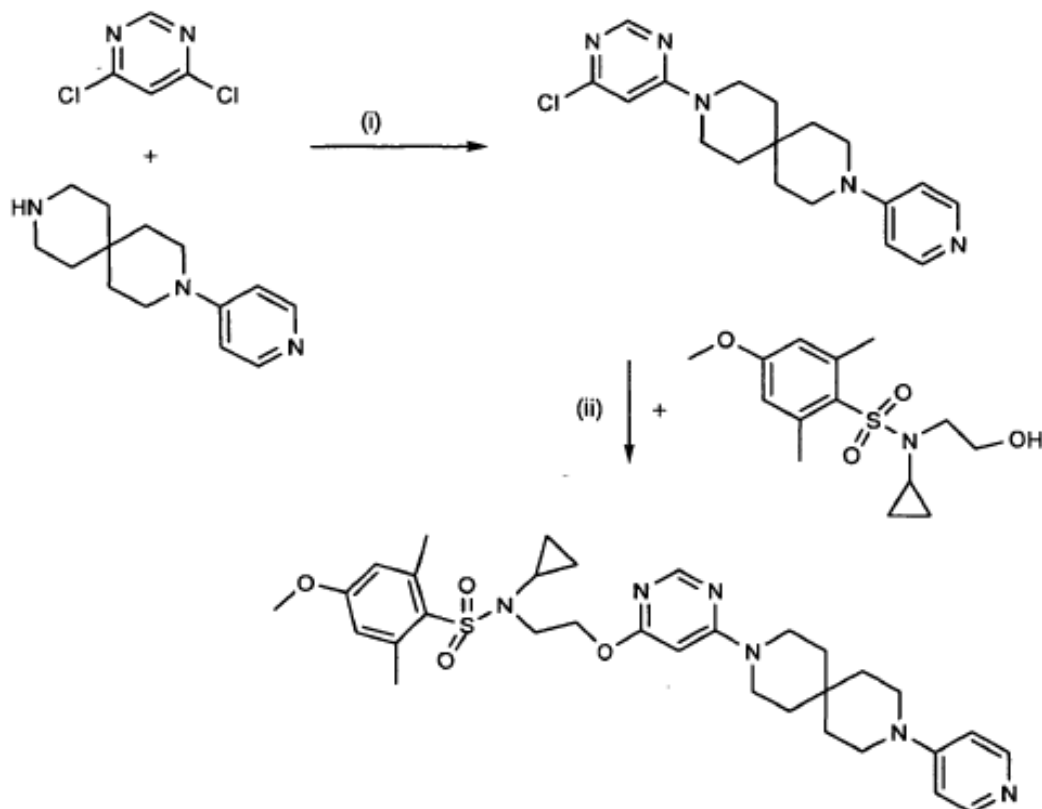
H-004		N-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)metoxi)-N-metilpirimidin-2-amina (H-004)	2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)metoxi)-piridin-4-il	N,N-dimetil-1-(2-(metilamino)etil)-4-fenilpiperidin-4-amina (F-09)	71,6% (0,25 mmol)	R _t = 2,7 min; pureza (UV 200-400 nm) 99%; m/z = 651,3 [MH] ⁺	AAV VI
H-005		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(4-(piridin-4-il) piperidin-1-il)-pirimidin-4-il)etil)-fenilsulfonamida (H-005)	N-(in-4-il)metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (E-10)	Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-il)piridina (F-31)	89% (0,18 g)	R _t = 2,8 min; m/z = 554,1 [MH] ⁺	AAV VII
H-006		2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-(2-(2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-3-il)pirimidin-4-il)etil)-fenilsulfonamida (H-006)	N-(2-(2-cloropirimidin-4-il)etil)-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (E-10)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5,5]-undecano (F-12)	76% (0,17 g)	R _t = 3,0 min: m/z = 597,2 [MH] ⁺	AAV VII ^(a)
H-007		3-(4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) azetidín-3-il)pirimidin-2-il)-9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]-undecano (H-007)	4-cloro-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) azetidín-3-il)pirimidina (D-06) / 2-cloro-4-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) azetidín-3-il)pirimidina (E-06)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5,5]undecano (F-12)	8% (0,06 g)	R _t = 3,3 min; m/z = 579,4 [MH] ⁺	AAV VII ^(b)

(a) La regioquímica se determinó a través de NMR: 1 H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,33 (m, 2 H) 0,51 - 0,65 (m, 2 H) 1,43 - 1,53 (m, 4 H) 1,53 - 1,61 (m, 4 H) 2,64 (s, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 3,32 - 3,38 (m, 4 H) 3,73 - 3,77 (m, 6 H) 4,51 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 5,97 (d, J = 6,04 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 6,04 Hz, 2 H)

(b) Como educto se utilizó una mezcla de D-06/E-06; la separación de los isómeros se llevó a cabo mediante cromatografía en columna y a través de HPLC preparativa: [15% G-018], [8% H-007] [18% G-018], [8% H-007]

6b) Síntesis de los derivados de pirimidina I:

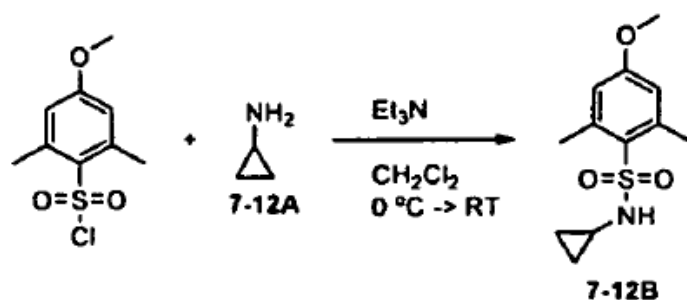
Ejemplo I-001: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(2-(6-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-iloxi)etil)benzenosulfonamida



5 (i) A una solución de 4,6-dicloropirimidina (1,35 mmol, 1 equiv.) en acetona se añadió carbonato de potasio (4 equiv.), seguido de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-12, base libre) (1 equiv.). La solución resultante se sometió a
 10 reflujo durante la noche y a continuación se retiró el disolvente bajo vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó mediante sulfato de magnesio y se concentró bajo vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio, neutro). Rendimiento: 49%

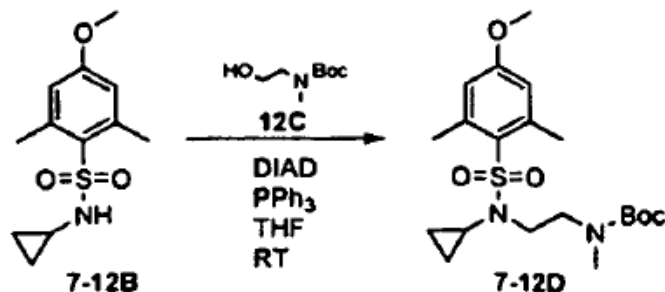
(ii) A una suspensión de hidruro de sodio (7,28 mmol, 10 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a 0°C N-ciclopropil-N-(2-hidroxi)etil)-4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonamida (C-10) (0,8 mmol, 1,1 equiv.), seguida de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (0,73 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se combinó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro). Rendimiento: 7%; R_t = 3,4 min; m/z = 607,5 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo I-002: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-pirazin-2-il]amino]etil]benzeno-sulfonamida (I-002)

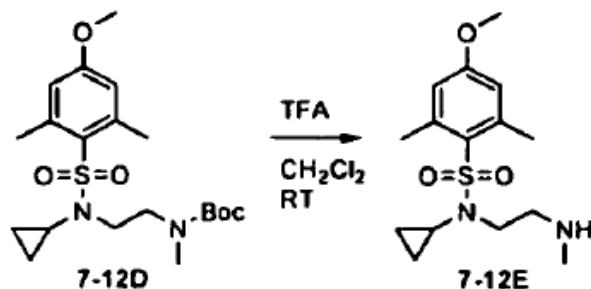


20

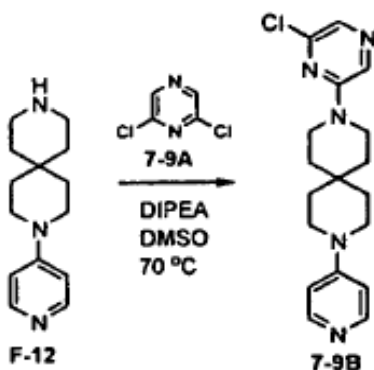
Una solución de cloruro de dimetilmetoxisulfonilo (32,2 g; 137 mmol) en diclorometano (150 ml) se mezcló a 0°C con una solución de **7-12A** y trietilamina (40,2 ml, 288 mmol) en diclorometano (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa 1M de KHSO₄ y con una disolución saturada de NaCl, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo **7-12B** (33,3 g, 95%).



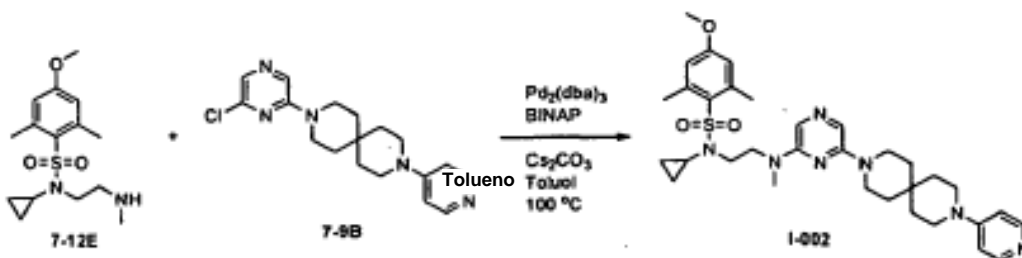
Una solución de PPh₃ (12,33 g, 47,0 mmol) en THF (60 ml) se mezcló con DIAD (8,22 ml, 42,3 mmol) y se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadieron **12C** (4,94 g, 28,2 mmol) en THF (60 ml) y **7-12B** (6,00 g, 23,5 mmol) en THF (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice (~ 500 g); heptano/EtOAc, 4:1 → 3:1). Rendimiento: 10,81 g



Una solución de **7-12D** (10,81 g, 23,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se mezcló con ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; CH₂Cl₂/(NH₃ 7 M en MeOH), 98:2 → 95:5). Se obtuvo **7-12E** (6,35 g, 86%).

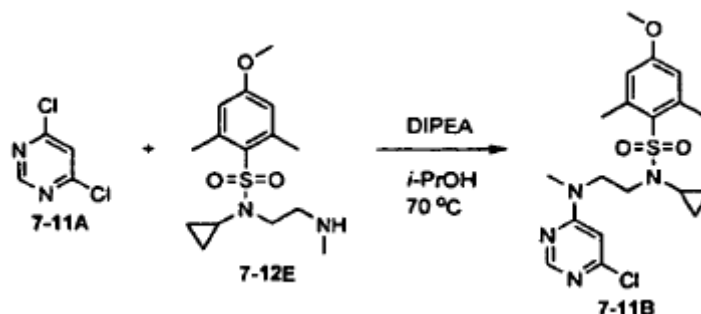


A una solución de **7-9A** (0,708 g, 4,75 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió **F-12** (1,00 g, 4,23 mmol) y DIPEA (1,51 ml, 8,65 mmol) y la mezcla se calentó durante 5 horas a 70°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (sílice; CH₂Cl₂/(NH₃ 7 M en MeOH), 98:2 → 9:1). Rendimiento: 319 mg (21 %).

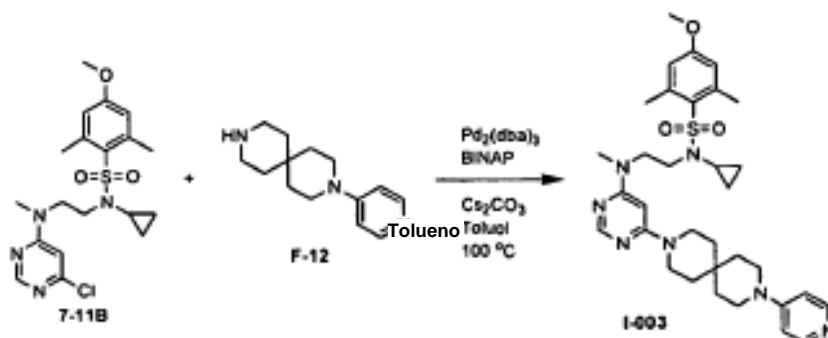


Los compuestos **7-9B** (400 mg, 1,16 mmol) y **7-12E** (400 mg, 1,28 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,047 mmol) y BINAP (44 mg, 0,070 mmol) y la mezcla de reacción se sometió durante 10 minutos a un enjuague superficial con argón. A continuación se calentó a 100°C, se agitó durante 10 minutos a esta temperatura y se enfrió a temperatura ambiente. Luego se añadió Cs₂CO₃ (57 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; CH₂Cl₂/(NH₃ 7 M en MeOH), 95:5 → 96,5:3,5), seguida de LC-MS preparativa. Las fracciones resultantes se reunieron, se liofilizaron, se recogieron en DCM y se concentraron (2 veces). Luego se recogieron en DCM, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 137 mg (19%)

Ejemplo I-003: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]amino]etil]benceno-sulfonamida (I-003)

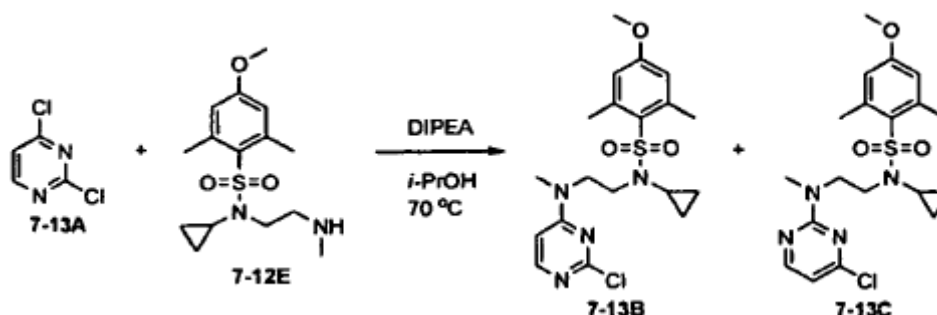


A una solución de **7-11A** (0,477 g, 3,20 mmol) y **7-12E** (1,00 g, 3,20 mmol) en *i*-PrOH (2,5 ml) se añadió DIPEA (0,839 ml, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó. Rendimiento: 0,893g, (66%).



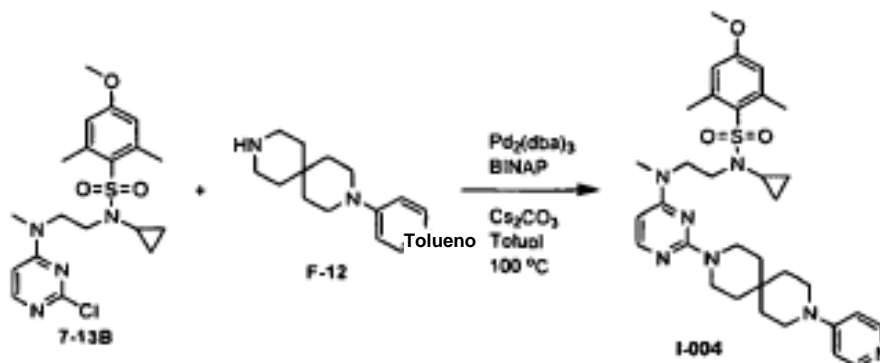
En 5 ml de tolueno se disolvieron sucesivamente **7-11B** (400 mg, 0,941 mmol), **F-12** (218 mg, 0,941 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,038 mmol) y BINAP (35 mg, 0,056 mmol) y la mezcla se sometió durante 10 minutos a un enjuague superficial con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C, se agitó durante 10 minutos a esta temperatura, se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con Cs₂CO₃ (368 mg, 1,13 mmol) y se agitó una noche a 100°C bajo argón. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en MeOH), 98:2 → 95:5). Rendimiento: 192 mg (33%).

Ejemplo I-004: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]amino]etil]benceno-sulfonamida (I-004)



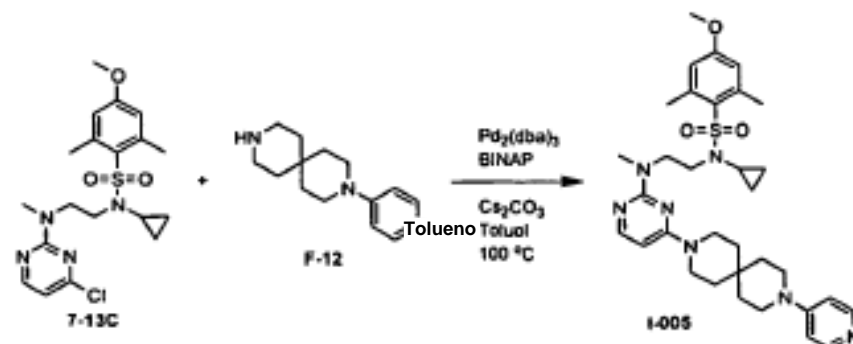
A una solución de **7-13A** (0,477 g, 3,20 mmol) y **7-12E** (1,00 g, 3,20 mmol) en *i*-PrOH (2,5 ml) se le añadió DIPEA (0,839 ml, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; heptano/EtOAc, 1:1) y se separó

en **7-13B** (889 mg, 65%) y **7-13C** (no limpio). El compuesto **7-13C** se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna (sílice; heptano/EtOAc, 3:1) (114 mg, 8%). Rendimiento: 0,889 g; (65%); 7-13B, 0,114 g; 8%; 7-13C.



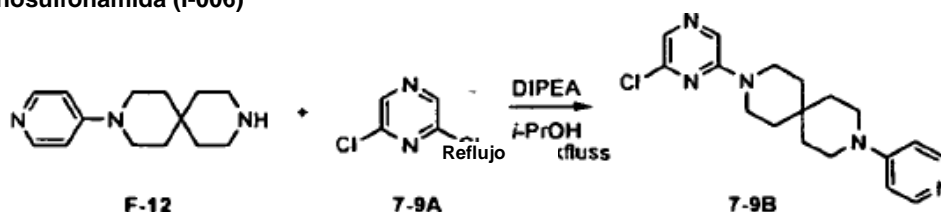
5 En 5 ml de tolueno se disolvieron sucesivamente **7-13B** (400 mg, 0,941 mmol), **F-12** (218 mg, 0,941 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 mg, 0,038 mmol) y BINAP (35 mg, 0,056 mmol) y la mezcla se sometió durante 10 minutos a un enjuague superficial con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C, se agitó durante 10 minutos a esta temperatura, se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con Cs_2CO_3 (368 mg, 1,13 mmol) y se agitó durante una noche a 100°C bajo argón. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM/ NH_3 7M en MeOH, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7 M en MeOH), 98:2 → 95:5). Rendimiento: 308 mg (53%).

Ejemplo I-005: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[4-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-2-il]amino]etil]benceno-sulfonamida (I-005)

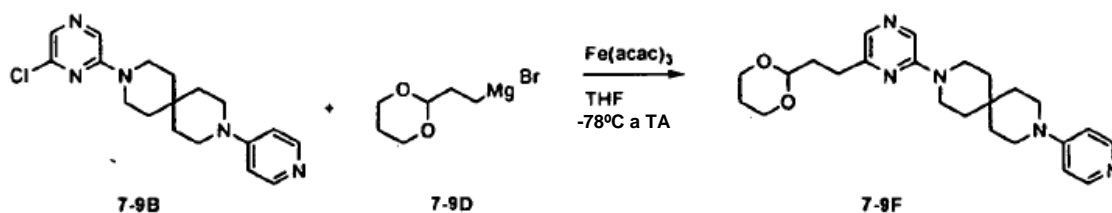


15 En 1 ml de tolueno se disolvieron sucesivamente **7-13C** (165 mg, 0,165 mmol), **F-12** (38 mg, 0,165 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0,07 mmol) y BINAP (6 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se sometió durante 10 minutos a un enjuague superficial con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C, se agitó durante 10 minutos a esta temperatura, se enfrió a temperatura ambiente, se combinó con Cs_2CO_3 (64 mg, 0,198 mmol) y se agitó unanoche a 100°C bajo argón. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (sílice; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7 M en MeOH), 95:5). Rendimiento: 51 mg (50%).

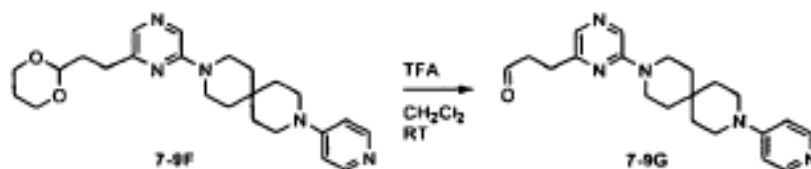
20 **Ejemplo I-006:** N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirazin-2-il]propil]bencenosulfonamida (I-006)



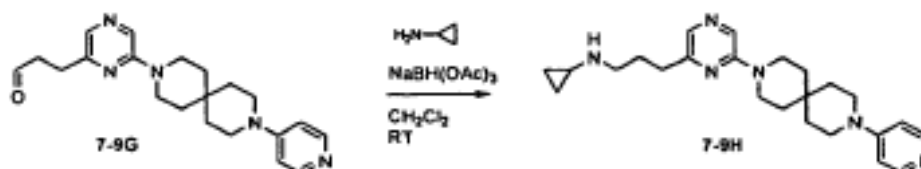
25 A una solución de **F-12** (7,61 g, 32,9 mmol) en i-PrOH (20 ml) se añadieron DIPEA (5,75 ml, 32,9 mmol) y 2,6-dicloropirazina (**7-9A**, 4,90 g, 32,9 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo una noche. A continuación se añadieron de nuevo 2,6-dicloropirazina **7-9A** (1,17 g, 7,8 mmol) y DIPEA (1,4 ml, 8,0 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 4 horas. La solución de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7M en MeOH, 98:2). Rendimiento: 5,6 g (50%).



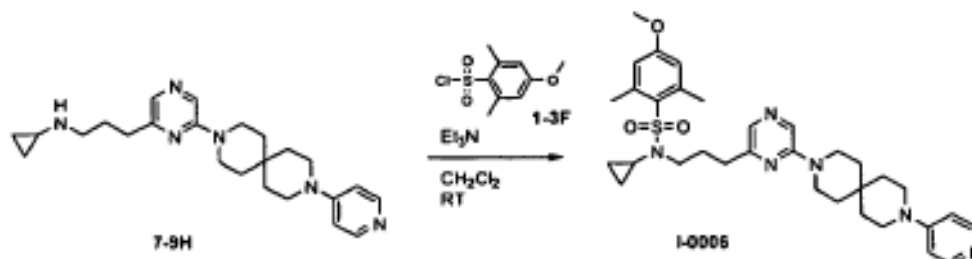
Una solución de **7-9B** (4,70 g, 13,67 mmol) y Fe(acac)_3 (483 mg, 1,37 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a -78°C y se mezcló con una solución de bromuro de (2-(1,3-dioxan-2-il)etil)magnesio (**7-9D**, 0,5M en THF 137 ml, 68,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas y se enfrió de nuevo a -78°C . Luego se añadió por dosificación gota a gota bromuro de (2-(1,3-dioxan-2-il)etil)magnesio (**7-9D**, 0,5M en THF, 82 ml, 41,0 mmol) y la mezcla de calentó de nuevo lentamente a temperatura ambiente. Después se añadió NH_4Cl saturado (600 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y las fases acuosas reunidas se extrajeron con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7M en MeOH, 98:2). Rendimiento: 4,92 g, 85% **7-9F**.



Una solución de acetal **7-9F** (1,0 g, 2,36 mmol) en TFA (148 g, 1,3 mol) y H_2O (20 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en H_2O (50 ml), tolueno (2 x 50 ml) y CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) y se concentró de nuevo. El producto crudo se recogió en CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , se secó mediante sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Rendimiento: 761 mg (88%).

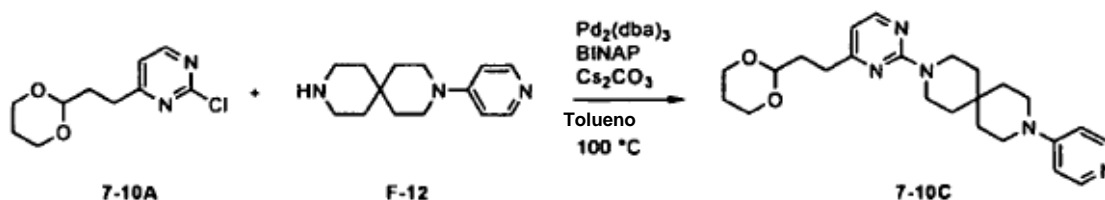


Una solución de aldehído **7-9G** (761 mg, 2,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se mezcló con ciclopropilamina (587 μl , 8,33 mmol) y NaBH(OAc)_3 (353 mg, 1,67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7M en MeOH, 98:2). Rendimiento: 313 mg (37%).

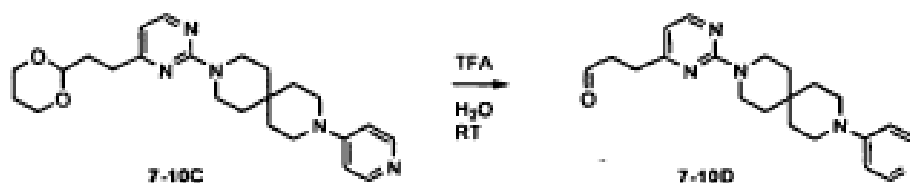


Una solución de amina **7-9H** (313 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y Et_3N (268 μl , 1,92 mmol) se mezcló con una solución de cloruro de sulfonilo **1-3F** (271 mg, 1,155 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7M en MeOH, 99:1). Rendimiento: 417 mg (90%).

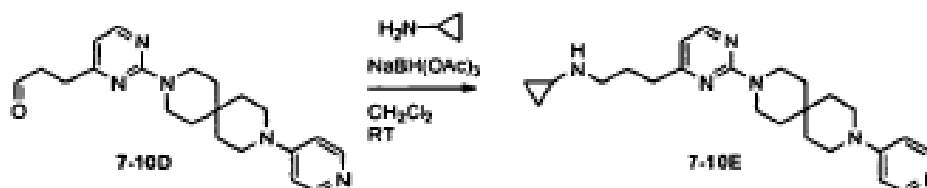
Ejemplo I-007: N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]propil]bencenosulfonamida (I-007)



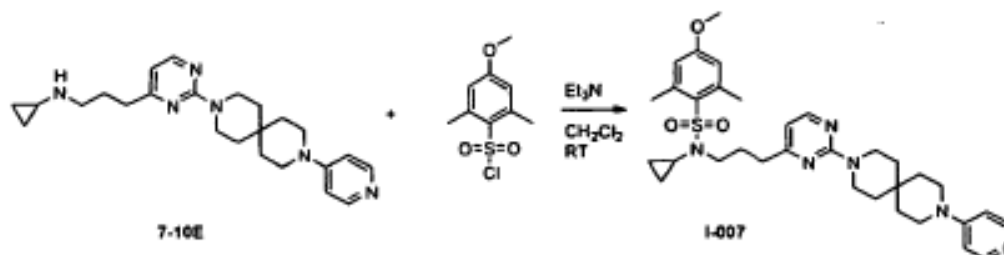
5 A una solución de **7-10A** (1,90 g, 8,31 mmol), **F-12** (1,92 g, 8,31 mmol) en tolueno seco (50 ml) se añadió sucesivamente Cs_2CO_3 (3,25 g, 9,97 mmol), BINAP (310 mg, 499 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (304 mg, 332 μmol) y la mezcla se sometió durante 15 minutos a un enjuague superficial con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C , se agitó durante 3 horas a esta temperatura y se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de sulfato de sodio y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 y con una disolución saturada de NaCl , se secó mediante sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7 M en MeOH), 98:2). Rendimiento: 750 mg (21 %).



10 Una solución de acetal **7-10C** (750 mg, 1,77 mmol) en TFA (50 ml, 673 mmol) y H_2O (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en diclorometano (2 x 50 ml), tolueno (50 ml) y diclorometano (50 ml) y se concentró de nuevo. El producto crudo se recogió en DCM (30 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 (100 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Rendimiento: 780 mg (100%)

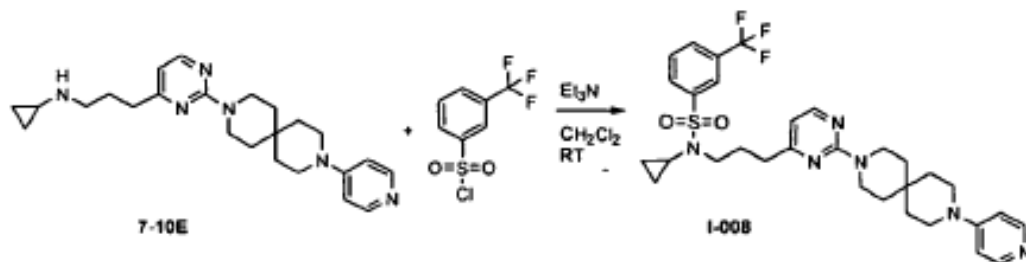


15 A una solución de aldehído **7-10D** (780 mg, 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió ciclopropilamina (1,25 ml, 17,7 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (751 mg, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un poco de sulfato de sodio, el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7 M en MeOH), 98:2). Rendimiento: 313 mg (37%)



25 Una solución de amina **7-10E** (460 mg, 1,13 mmol) y Et_3N (394 μl , 2,83 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se mezcló a 0°C con una solución de cloruro de ácido 4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfónico (398 mg, 1,70 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7 M en MeOH), 98:2). Rendimiento: 325 mg (48%)

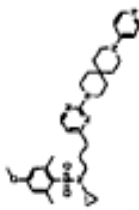
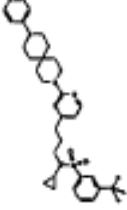
Ejemplo I-008: N-ciclopropil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diaespiro[5.5]-undecan-3-il)pirimidin-4-il]propil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (I-008)



5 Una solución de amina **7-10E** (138 mg, 339 μmol) y Et_3N (118 μl , 849 μmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se mezcló a 0°C con una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)fenil-1-sulfonylo (82 μl , 509 μmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7M en MeOH), 99:1). Rendimiento: 61 mg (30%)

Tabla 6: Síntesis de los derivados I

Ejp. nº	Estructura	Nombre	Amina (F) -	Rdto. última etapa	Análisis (LC/MS)
I-001		N-ciclopropil-4-etoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[6-[9-(4-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]-4-pirimidinil)oxi]-etil]fenilsulfonamida (I-001)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	7%	R _t = 3,4 min; m/z = 607,5 [MH] ⁺
I-002		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-(metil[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]-pirazin-2-il]amino]etil]-bencenosulfonamida (I-002)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	137 mg (19%)	R _t = 3,4 min; m/z = 620,4 [MH] ⁺
I-003		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-(metil[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]-pirimidin-4-il]amino]etil]-bencenosulfonamida (I-003)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	192 mg (33%)	R _t = 3,3 min; m/z = 620,4 [MH] ⁺
I-004		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-metil-2-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]-pirimidin-4-il]amino]etil]-bencenosulfonamida (I-004)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	308 mg (53%)	R _t = 3,2 min; m/z = 620,4 [MH] ⁺
I-005		N-ciclopropil-4-metoxi-2,8-dimetil-N-[2-(metil[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]amino]etil]-bencenosulfonamida (I-005)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	51 mg (50%)	R _t = 3,0 min; m/z = 620,4 [MH] ⁺
I-006		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il]pirazin-2-il]propil]-bencenosulfonamida (I006)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-12)	417 mg (90%)	R _t = 3,3 min; m/z = 605,5 [MH] ⁺

I-007		N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro-[5,5]undecan-3-il)pirimidin-4-il]-propil]bencenosulfonamida (I-007)	3-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5,5]undecano (F-12)	325 mg (48%)	R _t = 4,0 min; m/z = 605,5 [MH] ⁺
I-008		N-ciclopropil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)-pirimidin-4-il]propil]-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida (I-008)	3-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5,5]undecano (F-12)	61 mg (30%)	R _t = 4,0 min; m/z = 615,4 [MH] ⁺

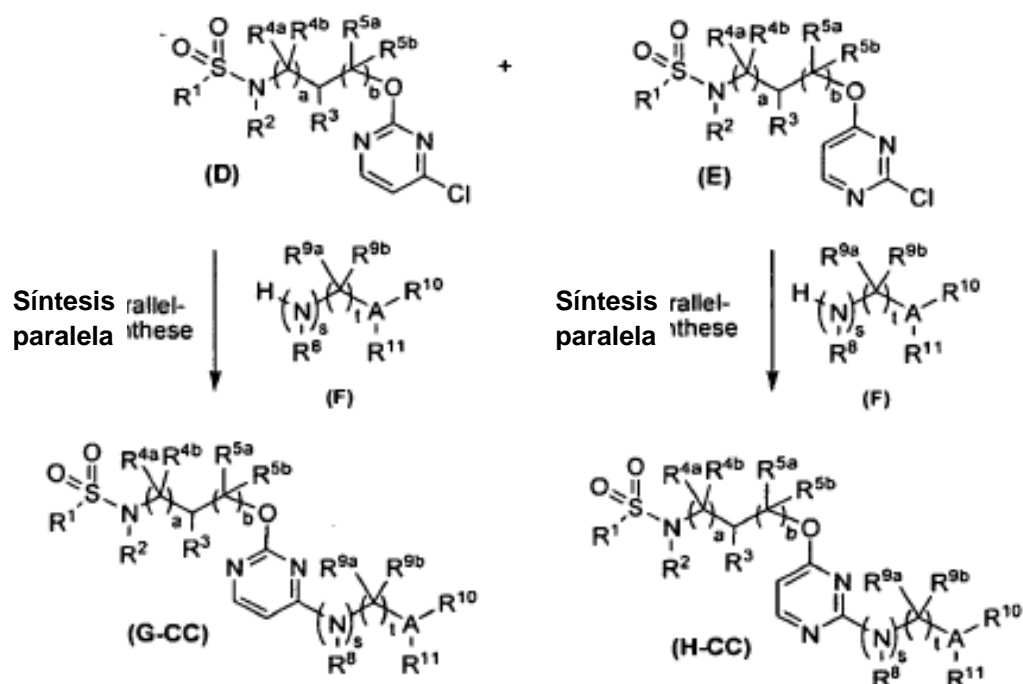
Síntesis paralelas

7) Síntesis paralela de los derivados de pirimidina G_CC y H_CC

Método paralelo para la síntesis de los derivados de pirimidina G_CC y H_CC

Esquema 3: Síntesis paralela de los derivados de pirimidina G_CC y H_CC

5



10 De acuerdo con la figura arriba mostrada, tanto los constituyentes de pirimidina **D** como los constituyentes de pirimidina **E** se sometieron a reacción en síntesis paralela con amina **F** para obtener los derivados de pirimidina **G_CC** y **H_CC**. La correlación entre el producto y el reactivo y el constituyente se desprende de la matriz de síntesis.

15 Los productos crudos de la síntesis paralela se analizaron mediante HPLC-MS y a continuación se purificaron mediante HPLC-MS en fase inversa. La identidad de los productos se pudo comprobar por medidas por HPLC-MS analíticas. Como base se dio por supuesto que a partir de los regioisómeros **D** tras reacción con **F** se obtienen los regioisómeros de pirimidina **G_CC**. Lo correspondiente es aplicable a la transformación de los regioisómeros de pirimidina **H_CC**. Cuando en el marco de la síntesis paralela se obtuvieron mezclas de **G_CC** y **H_CC** (por ejemplo, debido a la utilización de mezclas de **D** y **E** como educto en la síntesis paralela), se supuso que el **G-CC** siempre es el regioisómero con el tiempo de retención más corto.

Síntesis paralela

20 Instrucciones de síntesis para la preparación de los derivados de pirimidina G_CC y H_CC

Una solución de la cloropirimidina **D** (o **E**) (125 μM) en 1 ml de isopropanol se mezcló con una solución de diisopropiletilamina (187 μM) en 1 ml de isopropanol y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió una solución de la amina **F** (187 μM) en 1 ml de isopropanol y la mezcla de reacción se agitó durante 10 a 15 horas a 60°C. Si se utilizaban clorhidratos de amina (**F + n HCl**), la cantidad de la diisopropilamina aumentó a 1,5 equiv. + n equiv. Para el procesamiento, las cargas se mezclaron con 2 ml de una solución 2M de hidróxido de sodio, 1 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y 1 ml de acetato de etilo. El procesamiento posterior tuvo lugar en un sistema de procesamiento Myriad-Allex (firma: Mettler-Toledo). Después de la mezcla, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo 2 veces con 3 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron. El disolvente se retiró bajo vacío en centrifugas de vacío (firma GeneVac). La purificación final tuvo lugar a través de HPLC-MS. La analítica final se realizó mediante CL-MS.

Aparatos y métodos para la analítica por HPLC-MS:

Método de síntesis paralela: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 996; MS: detector ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS; columna: Atlantis dC18 30 x 2,1 mm, 3 mm; temperatura de columna: 40°C, eluyente A: agua + 0,1% ácido fórmico; eluyente B: metanol + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0% B al 100% B en 2,3 minutos, 100% B durante 0,4 minutos, 100% B al 0% B en 0,01 minutos, 0% B durante 0,8 minutos; caudal: 1,0 ml/minuto; ionización: ES+, 25V; *Make up*: 100 ml/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; UV: 200 - 400 nm.

Aparatos y métodos para la purificación por HPLC-MS: *bomba prep*: Waters 2525; *bomba make up*: Waters 515; *detector auxiliar*: Waters DAD 2487; *detector EM*: Waters Micromass ZQ; *inyector / colector de fracciones*: Waters Sample Manager 2767; *gradiente: inicial*: 50% agua / 50% metanol → 2-20 minutos: 0% agua 100% metanol; *caudal*: 35 ml/min; *columna*: Phenomenex Gemini, C18, 100x21,2 mm, Axia, 110A, 5µ.

En la siguiente Tabla 6 se indican los compuestos producidos mediante las síntesis paralelas arriba descritas y los constituyentes de síntesis utilizados para ello.

Compuesto	Constituyente de pirimidina (D), E)	Constituyente de amina (F)
G_CC-001	D-01	F-02
G_CC-002	D-02	F-02
G_CC-003	D-02	F-03
G_CC-004	D-02	F-09
G_CC-005	D-01	F-04
G_CC-006	D-01	F-06
G_CC-007	D-01	F-07
G_CC-008	D-01	F-16
G_CC-009	D-02	F-01
G_CC-010	D-02	F-04
G_CC-011	D-02	F-06
G_CC-012	D-02	F-05
G_CC-013	D-02	F-15
G_CC-014	D-02	F-07
G_CC-015	D-04	F-01
G_CC-016	D-04	F-03
G_CC-017	D-04	F-06
G_CC-018	D-04	F-05
G_CC-019	D-04	F-15
G_CC-020	D-04	F-16
G_CC-021	D-04	F-10
G_CC-022	D-02	F-25
G_CC-023	D-02	F-19

G_CC-024	D-02	F-20
G_CC-025	D-02	F-21
G_CC-026	D-02	F-13
G_CC-027	D-03	F-13
G_CC-028	D-01	F-25
G_CC-029	D-01	F-19
G_CC-030	D-01	F-21
G_CC-031	D-01	F-13
G_CC-032	D-04	F-25
G_CC-033	D-04	F-19
G_CC-034	D-04	F-20
G_CC-035	D-04	F-21
G_CC-036	D-04	F-02
G_CC-037	D-04	F-13
G_CC-038	D-02	F-17
G_CC-039	D-02	F-23
G_CC-040	D-02	F-24
G_CC-041	D-03	F-12
G_CC-042	D-01	F-17
G_CC-043	D-01	F-18
G_CC-044	D-01	F-22
G_CC-045	D-01	F-23
G_CC-046	D-01	F-24
G_CC-047	D-01	F-12
G_CC-048	D-04	F-17
G_CC-049	D-04	F-18
G_CC-050	D-04	F-22
G_CC-051	D-04	F-23
G_CC-052	D-04	F-31
G_CC-053	D-04	F-24

G_CC-054	D-04	F-28
G_CC-055	D-04	F-12
G_CC-056	D-02	F-26
G_CC-057	D-03	F-26
G_CC-058	D-04	F-26
G_CC-059	D-08	F-02
G_CC-060	D-08	F-23
G_CC-061	D-08	F-24
G_CC-062	D-08	F-37
G_CC-063	D-08	F-31
G_CC-064	D-08	F-14
G_CC-065	D-08	F-27
G_CC-067	D-02	F-16
G_CC-068	D-08	F-25
G_CC-069	E-02	F-61
G_CC-070	E-02	F-64
G_CC-073	E-02	F-65
G_CC-074	E-02	F-62
G_CC-075	E-04	F-60
G_CC-076	E-07	F-60
G_CC-077	E-06	F-07
G_CC-078	D-02	F-50
G_CC-079	D-02	F-51
G_CC-080	D-02	F-69
G_CC-081	E-02	F-47
G_CC-082	E-02	F-56
G_CC-083	E-04	F-56
G_CC-084	D-04	F-47
G_CC-085	D-04	F-46
G_CC-086	D-04	F-68
G_CC-087	E-04	F-61
G_CC-088	E-04	F-59
G_CC-089	E-01	F-61
G_CC-091	E-04	F-65
G_CC-092	E-07	F-51
G_CC-093	E-07	F-61
G_CC-094	E-07	F-59
G_CC-096	E-07	F-65
G_CC-097	E-07	F-62
G_CC-098	E-01	F-59
G_CC-100	E-01	F-60
G_CC-101	E-02	F-60
G_CC-103	D-02	F-46
G_CC-104	D-02	F-66

G_CC-105	D-02	F-53
G_CC-106	D-02	F-57
G_CC-107	D-08	F-53
G_CC-108	D-08	F-69
G_CC-109	D-04	F-67
G_CC-111	D-02	F-55
G_CC-112	D-08	F-55
G_CC-113	E-02	F-58
G_CC-114	E-03	F-63
G_CC-115	E-04	F-63
G_CC-116	E-01	F-63
G_CC-117	E-01	F-58
G_CC-118	E-01	F-64
G_CC-119	E-01	F-65
G_CC-120	E-01	F-62
G_CC-121	E-02	F-63
G_CC-122	E-06	F-63
G_CC-123	E-06	F-09
G_CC-124	E-06	F-65
G_CC-125	E-07	F-64
G_CC-126	E-06	F-60
G_CC-127	E-06	F-48
G_CC-128	E-06	F-16
G_CC-129	E-06	F-13
G_CC-130	E-07	F-27
G_CC-131	D-02	F-45
G_CC-133	D-08	F-47
G_CC-134	D-08	F-46
G_CC-135	D-08	F-66
G_CC-136	D-08	F-50
G_CC-137	D-08	F-45
G_CC-138	D-08	F-57
H_CC-001	E-02	F-02
H_CC-002	E-02	F-03
H_CC-003	E-02	F-01
H_CC-004	E-02	F-05
H_CC-005	E-02	F-15
H_CC-006	E-02	F-07
H_CC-007	E-02	F-16
H_CC-008	E-04	F-01
H_CC-009	E-04	F-03
H_CC-010	E-04	F-06
H_CC-011	E-04	F-05
H_CC-012	E-04	F-07

H_CC-013	E-04	F-16
H_CC-014	E-06	F-03
H_CC-015	E-06	F-06
H_CC-016	E-07	F-01
H_CC-017	E-07	F-03
H_CC-018	E-07	F-06
H_CC-019	E-07	F-15
H_CC-020	E-07	F-07
H_CC-021	E-02	F-25
H_CC-022	E-02	F-13
H_CC-023	E-04	F-25
H_CC-024	E-04	F-21
H_CC-025	E-04	F-02
H_CC-026	E-04	F-13
H_CC-027	E-07	F-02
H_CC-028	E-07	F-13
H_CC-029	E-01	F-12
H_CC-030	E-02	F-23
H_CC-031	E-02	F-28
H_CC-032	E-02	F-12
H_CC-033	E-01	F-37
H_CC-034	E-01	F-26
H_CC-035	E-02	F-37
H_CC-036	E-08	F-15
H_CC-037	E-08	F-12
H_CC-038	E-09	F-37
H_CC-039	E-01	F-23
H_CC-040	E-04	F-37
H_CC-041	E-03	F-13
H_CC-042	E-02	F-49
H_CC-043	E-04	F-49
H_CC-044	E-02	F-09
H_CC-045	E-02	F-62
H_CC-046	E-04	F-60
H_CC-047	D-04	F-56
H_CC-048	D-04	F-46
H_CC-049	E-02	F-54
H_CC-050	E-02	F-52
H_CC-051	E-04	F-54
H_CC-052	E-04	F-52
H_CC-053	E-03	F-62
H_CC-054	E-04	F-09
H_CC-055	E-04	F-65

H_CC-056	E-04	F-62
H_CC-057	E-07	F-59
H_CC-058	E-07	F-62
H_CC-059	E-01	F-65
H_CC-060	E-01	F-62
H_CC-061	E-02	F-60
H_CC-062	E-02	F-61
H_CC-063	E-02	F-65
H_CC-064	E-03	F-58
H_CC-065	E-03	F-59
H_CC-066	E-03	F-65
H_CC-067	E-01	F-59
H_CC-068	E-04	F-61
H_CC-069	E-06	F-59
H_CC-070	E-06	F-65
H_CC-071	E-06	F-62
H_CC-072	E-07	F-65
H_CC-073	E-03	F-60
H_CC-074	E-06	F-60
H_CC-075	E-07	F-60
H_CC-076	E-06	F-16
H_CC-077	E-06	F-49
H_CC-078	D-02	F-47
H_CC-079	D-02	F-50
H_CC-080	D-02	F-51
H_CC-081	D-02	F-45
H_CC-082	D-02	F-69
H_CC-083	E-02	F-56
H_CC-084	D-04	F-47
H_CC-085	E-04	F-58
H_CC-086	E-04	F-64
H_CC-087	E-01	F-47
H_CC-088	E-04	F-47
H_CC-089	E-01	F-54
H_CC-090	E-01	F-68
H_CC-091	E-02	F-66
H_CC-092	E-04	F-68
H_CC-093	E-08	F-52

Tabla 7: Compuestos según
síntesis paralela maß

1 Análisis funcional en el receptor de la bradiquinina 1 (B1R)

El efecto agonista o antagonista de sustancias se puede determinar sobre el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de la rata con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con dicho ensayo se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} a través del canal con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en el Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

2 Método:

Se utilizan células de ovario de hámster chino (células CHO K1) transfectadas de forma estable con el gen B1R humano (células B1Rh) o el gen B1R de rata (células B1Rr). Para los análisis funcionales, estas células se disponen sobre placas negras de 96 pocillos con fondo claro (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania, o Greiner, Frickenhausen, Alemania) en una densidad de 20.000 - 35.000 células/pocillo. Las células se dejan una noche a 37°C y un 5% de CO_2 en medio de cultivo (células B1Rh: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania o DMEM, Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania; células B1Rr: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FBS (suero bovino fetal, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, o PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania).

El día siguiente, las células se cargan con Fluo-4 2,13 μM (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con probenecida 2,5 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y HEPES 10 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) durante 60 minutos a 37°C. A continuación, las placas se lavan 2 veces con tampón HBSS y se mezclan con tampón HBSS que contiene adicionalmente un 0,1% de BSA (seroalbúmina bovina; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania), glucosa 5,6 mM y un 0,05% de gelatina (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Después de otros 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se disponen en el FLIPR para la medición de Ca^{2+} .

Alternativamente se lava con tampón A (HEPES 15 mM, NaCl 80 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1,2 mM, MgSO_4 0,7 mM, 2 g/l de glucosa, probenecida 2,5 mM) y se mezcla con tampón A cargado con Fluo-4 2,5 μM y un 0,025% de Pluronic F127 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania). Después, las células se lavan 2 veces con tampón A y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con tampón A que contiene adicionalmente un 0,05% de BSA y un 0,05% de gelatina, y después se dispone en el FLIPR para la medición de Ca^{2+} .

La fluorescencia dependiente de Ca^{2+} se mide antes y después de la adición de las sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación tiene lugar midiendo la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

30 3 Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μM) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (B1Rh: Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina $\geq 50 \text{ nM}$; B1Rr: Des-Arg⁹-bradiquinina 10 μM). De ello resulta la indicación en % de activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina ($\geq 50 \text{ nM}$) o de Des-Arg⁹-bradiquinina (10 μM).

Después de 10-20 minutos de incubación se aplican Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (B1Rh) o de Des-Arg⁹-bradiquinina (B1Rr) en la concentración del EC_{80} y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los antagonistas conducen a una represión de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable.

Para determinar el valor IC_{50} , las sustancias se añaden en diferentes concentraciones. Se llevan a cabo determinaciones dobles o triples ($n=2$ o $n=3$) y éstas se repiten en al menos otro experimento independiente ($N \geq 2$).

Preferentemente, los compuestos presentan un efecto antagonista de B1R sobre el receptor humano y/o de rata. Por ejemplo, en la siguiente Tabla 8 se indican los siguientes datos: (en este contexto, "% inh. (B1R rata) 10 μM " representa "% de inhibición en B1R de rata a 10 M" y "% inh. (B1R hum.) 10 μM " representa "% de inhibición en B1R humano a 10 μM ").

45

Tabla 8: % de inhibición en el B1R de la rata y en el B1R humano (10 μ M [*] y [**]: En esta tabla solo se indican los datos de compuestos de la síntesis paralela. Los datos correspondientes a los compuestos de las síntesis individuales se muestran en las tablas 4, 5 y 6

Compuesto	[M+] hallado*	Rt [min]**	% inh. (B1R rata) 10 μ M	% inh. (B1R hum.) 10 μ M
G-001			99	84
G-002			109	97
G-003			112	101
G-004			73	99
G-005			96	99
G-006			94	99
G-007			97	100
G-008			98	77
G-009			91	97
G-010			89	98
G-011			99	99
G-012			97	99
G-013			102	92
G-014			102	100
G-015			95	99
G-016			99	96
G-017			103	22
G-018			93	99
G-019			102	100
G-020			101	95
G-021			86	90
G-022			103	100
G-023			107	94
G-024			113	99
G-025			104	92
G-026			101	98
H-001			99	44
H-002			51	81
H-003			71	90
H-004			93	99
H-005			97	98
H-006			92	64
H-007			80	11
I-001			88	98
I-002			109	94
I-003			108	96
I-004			102	85
I-005			111	96
I-006			97	94
I-007				
I-008			94	
G_CC-001	533,2	1,30	97	98
G_CC-002	573,3	1,46	101	99
G_CC-003	572,3	1,56	102	100
G_CC-004	651,3	1,61	100	100
G_CC-005	530,2	2,10	81	
G_CC-006	533,3	1,33	97	
G_CC-007	547,3	1,22	95	
G_CC-008	528,2	1,50	59	
G_CC-009	490,2	1,56	63	
G_CC-010	570,2	2,24	70	
G_CC-011	573,3	1,51	96	91
G_CC-012	554,2	2,06	76	
G_CC-013	553,2	1,60	102	100
G_CC-014	587,3	1,42	105	94
G_CC-015	476,1	1,48	83	
G_CC-016	558,2	1,53	100	96

ES 2 409 109 T3

G CC-017	559,2	1,47	98	
G CC-018	540,1	2,00	97	
G CC-019	539,1	1,55	104	100
G CC-020	554,1	1,62	102	
G CC-021	559,1	1,99	105	36
G CC-022	606,2	1,72	104	
G CC-023			50	
G CC-024	641,1	2,17	73	
G CC-025	621,1	2,13	95	
G CC-026	586,2	1,60	100	97
G CC-027	572,2	1,49	63	
G CC-028	566,1	1,57	104	
G CC-029	539,1	2,11	52	
G CC-030	581,1	1,96	79	
G CC-031	546,2	1,49	104	
G CC-032	592,1	1,68	105	86
G CC-033	565,1	2,18	68	
G CC-034	627,1	2,15	93	
G CC-035	607,2	2,04	99	-1
G CC-036	559,2	1,40	102	75
G CC-037	572,2	1,55	102	
G CC-038	638,2	2,16	94	
G CC-039	652,2	2,14	99	58
G CC-040	634,2	2,12	99	57
G CC-041	607,2	1,63	101	96
G CC-042	598,2	2,00	87	
G CC-043	648,2	2,06	70	
G CC-044	612,2	1,97	68	
G CC-045	612,2	2,01	96	
G CC-046	594,2	2,00	96	
G CC-047	581,2	1,60	99	100
G CC-048	624,2	2,10	96	28
G CC-049	674,2	2,12	72	
G CC-050	638,2	2,08	73	
G CC-051	638,2	2,12	98	38
G CC-052	554,2	1,60	99	74
G CC-053	620,2	2,10	96	
G CC-054	693,3	1,59	80	
G CC-055	607,2	1,72	101	97
G CC-056	579,2	1,66	98	
G CC-057	565,2	1,53	90	
G CC-058	565,2	1,61	93	
G CC-059	609,2	1,65	98	
G CC-060	688,3	2,25	88	17
G CC-061	670,3	2,25	81	
G CC-062	701,4	1,74	78	
G CC-063	604,3	1,72	101	28
G CC-064	617,3	2,05	55	
G CC-065	623,3	1,97	58	
G CC-067	568,2	1,69	104	
G CC-068	642,2	1,83	68	
G CC-069	574,5	1,72	102	
G CC-070	600,4	1,77	95	
G CC-073	677,6	1,66	101	
G CC-074	631,6	1,66	102	
G CC-075	651,5	1,47	104	
G CC-076	699,6	1,63	105	
G CC-077	545,4	1,53	92	
G CC-078	568,4	2,07	98	
G CC-079	569,4	2,02	98	
G CC-080	663,6	1,58	103	
G CC-081	552,4	1,96	88	
G CC-082	568,4	1,87	73	

ES 2 409 109 T3

G CC-083	554,4	1,82	62	
G CC-084	538,4	1,86	83	
G CC-085	606,4	2,03	101	
G CC-086	668,5	1,88	105	
G CC-087	560,4	1,68	101	
G CC-088	637,5	1,36	100	
G CC-089	534,4	1,58	93	
G CC-091	663,6	1,57	101	
G CC-092	603,4	2,14	85	
G CC-093	608,5	1,87	91	
G CC-094	685,6	1,72	102	
G CC-096	711,6	1,75	101	
G CC-097	665,6	1,74	101	
G CC-098	611,5	1,47	79	
G CC-100	625,5	1,37	89	
G CC-101	665,6	1,52	105	
G CC-103	620,4	20,8	93	
G CC-104	667,5	1,85	101	
G CC-105	594,4	1,87	101	
G CC-106	625,5	1,61	95	
G CC-107	630,4	1,98	94	
G CC-108	699,6	1,75	102	
G CC-109	596,5	1,66	98	
G CC-111	568,4	1,64	90	
G CC-112	604,4	1,77	88	
G CC-113	594,5	1,78	79	
G CC-114	606,5	1,66	54	
G CC-115	606,4	1,75	81	
G CC-116	580,4	1,62	64	
G CC-117	554,4	1,61	56	
G CC-118	560,4	1,60	86	
G CC-119	637,5	1,54	79	
G CC-120	591,5	1,49	86	
G CC-121	620,5	1,79	75	
G CC-122	578,4	1,95	51	
G CC-123	609,5	1,66	81	
G CC-124	635,5	1,69	57	
G CC-125	634,4	1,92	58	
G CC-126	623,5	1,55	77	
G CC-127	519,4	1,55	54	
G CC-128	526,3	1,72	57	
G CC-129	544,4	1,65	73	
G CC-130	630,4	1,91	61	
G CC-131	574,4	1,54	88	
G CC-133	588,4	2,02	78	
G CC-134	656,4	2,14	88	
G CC-135	703,6	1,89	53	
G CC-136	604,4	2,16	81	
G CC-137	610,5	1,67	77	
G CC-138	661,5	1,75	56	
H CC-001	573,3	1,75	65	
H CC-002	572,3	1,82	77	
H CC-003	490,2	1,97	58	
H CC-004	554,2	2,54	57	
H CC-005	553,2	2,00	94	
H CC-006	587,3	1,74	61	
H CC-007	568,2	2,01	71	
H CC-008	476,1	1,87	95	
H CC-009	558,2	1,75	85	
H CC-010	559,2	1,75	100	
H CC-011	540,1	2,39	56	
H CC-012	573,2	1,70	93	
H CC-013	554,1	1,87	79	

ES 2 409 109 T3

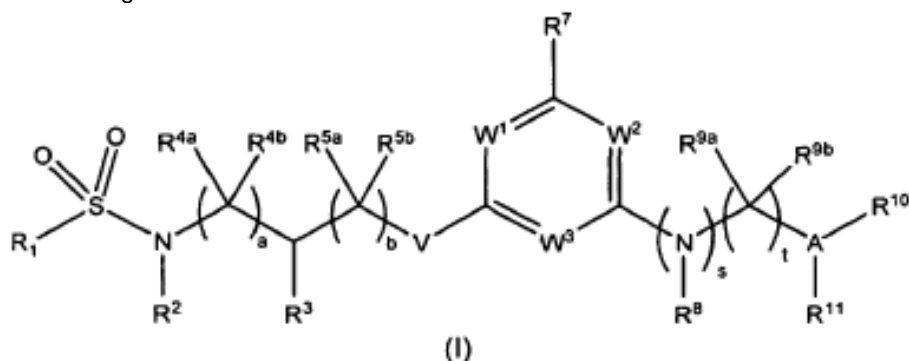
H CC-014	530,2	1,91	53	
H CC-015	531,2	1,89	56	
H CC-016	524,1	2,08	67	
H CC-017	606,2	2,00	93	
H CC-018	607,2	2,03	91	
H CC-019	587,1	2,16	98	
H CC-020	621,2	1,87	93	
H CC-021	606,2	1,96	62	
H CC-022	586,2	1,83	77	
H CC-023	592,1	1,89	76	
H CC-024	607,1	2,35	97	
H CC-025	559,2	1,72	65	
H CC-026	572,2	1,78	75	
H CC-027	607,2	1,91	91	
H CC-028	620,2	2,02	83	
H CC-029	581,2	1,79	101	92
H CC-030			49	
H CC-031	707,3	1,91	56	
H CC-032	621,2	1,96	101	77
H CC-033	625,2	1,80	82	
H CC-034	539,2	1,79	74	
H CC-035	665,3	2,01	86	
H CC-036	589,2	2,12	71	
H CC-037	657,3	2,08	102	54
H CC-038	693,4	2,12	70	
H CC-039	612,2	2,23	50	
H CC-040	651,3	1,95	51	
H CC-041			48	
H CC-042	581,2	2,03	61	
H CC-043	567,2	1,98	80	
H CC-044	651,5	1,85	102	
H CC-045	631,6	1,86	96	
H CC-046	651,5	1,67	89	
H CC-047	554,4	1,97	85	
H CC-048	606,4	2,38	63	
H CC-049	625,5	1,81	94	
H CC-050	594,4	1,99	74	
H CC-051	611,5	1,74	99	
H CC-052	653,5	2,09	72	
H CC-053	617,5	1,77	95	
H CC-054	637,9	1,79	83	
H CC-055	663,6	1,80	92	
H CC-056	617,5	1,78	98	
H CC-057	685,6	1,92	98	
H CC-058	665,6	1,93	97	
H CC-059	637,5	1,72	91	
H CC-060	591,5	1,66	102	
H CC-061	665,6	1,76	105	
H CC-062	574,5	2,12	73	
H CC-063	677,6	1,85	82	
H CC-064	580,4	2,03	61	
H CC-065	637,5	1,75	52	
H CC-066	663,6	1,77	56	
H CC-067	611,5	1,65	59	
H CC-068	560,4	2,05	65	
H CC-069	609,5	1,79	52	
H CC-070	635,5	1,80	53	
H CC-071	589,5	1,80	55	
H CC-072	711,6	1,96	83	
H CC-073	651,5	1,68	55	
H CC-074	623,5	1,75	59	
H CC-075	699,6	1,85	75	
H CC-076	526,3	1,99	69	

ES 2 409 109 T3

H CC-077	539,4	2,00	58	
H CC-078	552,4	2,09	77	
H CC-079	568,4	2,38	73	
H CC-080	604,4	1,96	59	
H CC-081	574,4	1,96	61	
H CC-082	663,5	1,94	72	
H CC-083	568,4	2,03	59	
H CC-084	538,4	2,01	55	
H CC-085	580,4	2,10	70	
H CC-086	586,4	2,11	66	
H CC-087	512,4	1,85	57	
H CC-088	538,4	2,00	67	
H CC-089	585,4	1,61	58	
H CC-090	642,5	2,02	83	
H CC-091	667,5	2,12	73	
H CC-092	668,5	2,16	50	
H CC-093	630,4	2,10	63	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I



5 donde

a representa 0, 1 o 2;

b representa 0, 1 o 2;

R¹ representa arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);

R² y R³ tienen el significado descrito bajo (i) o (ii):

10 (i) R² representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o R² representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido mediante un grupo alquileo(C₁₋₆), alquenileno(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆); R³ representa H, F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o R³ representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquenileno(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆); o

15 (ii) R² y R³, junto con el grupo -N-(CR^{4a}R^{4b})_a-CH- que los une, forman un heterociclo que, en uno o más de sus miembros de anillo de carbono, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, =O, -O-CF₃, -OH, -SH, -O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo y/o puede estar condensado con un arilo o heteroarilo y/o dos de sus miembros de anillo de carbono están unidos entre sí a través de un puente alquileo(C₁₋₃), pudiendo ser el heterociclo saturado o insaturado al menos de forma simple, pero no aromático, de 4, 5, 6 o 7 miembros y que puede contener, junto al heteroátomo N al que está unido el grupo R², uno o más heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en N, NR⁵⁰, O, S, S=O o S(=O)₂; siendo R⁵⁰ H, alquilo(C₁₋₆), -C(=O)-R⁵¹, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), y donde R⁵¹ es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);

V representa C(R^{6a})(R^{6b}), NR^{6c}, O o un enlace simple, siendo R^{6c} un grupo seleccionado de entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquenileno(C₂₋₆) o alquinileno(C₂₋₆);

30 R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, -CF₃, O-CF₃, OH, SH, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆), alquenileno(C₂₋₆); y R^{6a} y R^{6b} juntos pueden significar además =O; y/o

35 R^{4a} y R^{4b}, junto con el átomo de C que los une, forman un anillo saturado no sustituido o sustituido en uno o más miembros, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, miembros del anillo de carbono, con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí entre el grupo consistente en F, CF₃, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), OH, OCF₃, arilo y heteroarilo, teniendo el anillo 3, 4, 5 o 6 miembros y pudiendo éste contener en caso dado uno o más, por ejemplo 1 o 2, átomos de oxígeno;

R⁷ representa un sustituyente de entre el grupo consistente en H, alquilo(C₁₋₆), -CN, -CF₃, OH, alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃;

40 W¹, W² y W³ representan, independientemente entre sí, N o CR⁶⁰, con la condición de que al menos dos de W¹, W² y W³ representen N y R⁶⁰ represente H, alquilo(C₁₋₆), halógeno, -CN, CF₃, OH, alcoxi(C₁₋₆) o -O-CF₃;

s es igual a 0 o 1,

t es igual a 0, 1, 2 o 3,

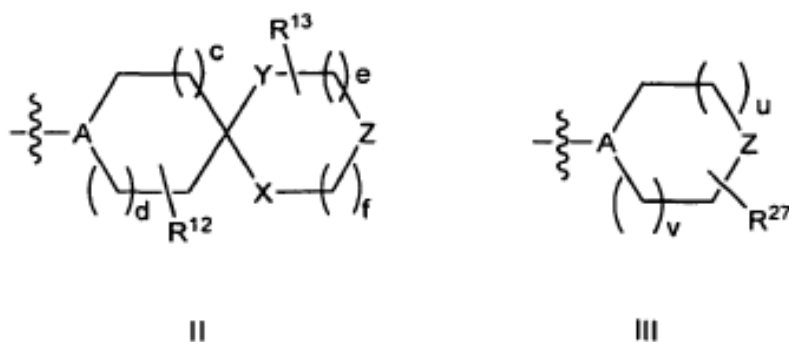
R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆);

5 R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆);

A representa N o CH,

con la condición de que, cuando s represente 1 y t represente 0, A sea igual a CH; y con la condición de que, cuanto tanto s como t representen 0, A represente N;

10 los grupos R¹⁰ y R¹¹, bajo inclusión de A, representan un grupo espirocíclico o cíclico según una de las fórmulas generales II o III,



donde

15 c, d, e, f, u y v representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;
R¹², R¹³ y R²⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆);

20 y/o en cada caso dos sustituyentes R²⁷ juntos representan un puente alquilenos(C₁₋₃), de modo que el anillo representado en la fórmula general III adopta una forma puenteadada bicíclica;
y/o dos sustituyentes R¹³ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado;
y/o dos sustituyentes R²⁷ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado;

25 X representa CR^{14a}R^{14b}, NR¹⁵ u O;
Y representa CR^{16a}R^{16b}, NR¹⁷ u O;

con la condición de que X no represente NR¹⁵ cuando Y represente NR¹⁷; y
con la condición de que X e Y no signifiquen a la vez O;
donde R^{14a}, R^{14b}, R^{16a} y R^{16b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆); y/o en cada caso R^{14a} y R^{14b} juntos pueden representar =O y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O;

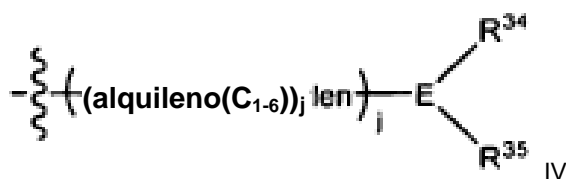
30 donde R¹⁵ y R¹⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆);

Z en la fórmula general II representa CR^{11a}R^{11b}, NR¹⁹ u O;

35 Z en la fórmula general II representa -(C(R¹²⁴)-C(R¹²⁵))- cuando X representa O y f es 0, y donde R¹²⁴ y R¹²⁵, junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo unido por condensación;

Z en la fórmula general II representa =N-(CR¹²⁶)- cuando X representa O y f es 0, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, y donde R¹²⁶ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆);

40 Z en la fórmula general III representa CR^{18a}R^{18b}, NR¹⁹, O, S, S(=O) o S(=O)₂; donde R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁₋₆); o R^{18a} representa un grupo de fórmula general IV



donde

i y j representan en cada caso, independientemente entre sí, 0 o 1;

E representa N o CH,

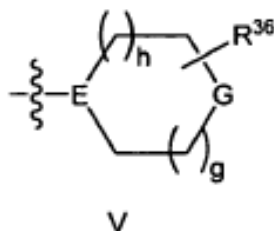
5

con la condición de que, cuando i sea 1 y j sea 0, E es igual a CH;

R³⁴ y R³⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃);

R³⁴ y R³⁵, bajo inclusión de E, forman un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; o

o R³⁴ y R³⁵, bajo inclusión de E, forman un heterociclo saturado de fórmula general V,



10

donde

h y g representan, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;

G representa CR^{37a}R^{37b}, NR³⁸, O, S, S=O o S(=O)₂, con la condición de que, cuando E represente CH, G no sea igual a CR^{37a}R^{37b};

15

R³⁶ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);

y/o dos sustituyentes R³⁶ adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;

20

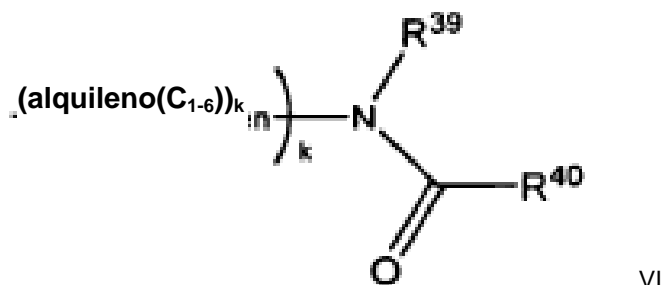
R^{37a} y R^{37b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆);

R³⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃);

25

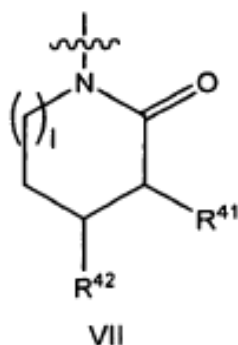
y donde

R^{18b} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), O-alquilo(C₁₋₆), O-cicloalquilo(C₃₋₈), (alquilen(C₁₋₆))-O-alquilo(C₁₋₆); (alquilen(C₁₋₆))-O-(cicloalquilo(C₃₋₈)), arilo o heteroarilo, O-arilo u O-heteroarilo; arilo, O-arilo, heteroarilo u O-heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); o R^{18b} representa un grupo de fórmula general VI,



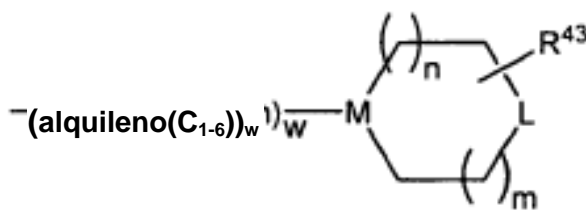
30

en la que k representa 0 o 1; R³⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃); y R⁴⁰ representa alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₆); o R³⁹ y R⁴⁰, junto con el grupo N-C(=O) que los une, forman un anillo de fórmula general VII,



donde I representa 0, 1 o 2 y R⁴¹ y R⁴², junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo condensado;

- 5 R¹⁹ representa H, o (P)_z-R²², con z 0 o 1; representando P (C=O), S(=O)₂ o C(=O)-N(R²⁴), estando el átomo de nitrógeno del grupo C(=O)-N(R²⁴) enlazado con R²²; R²⁴ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃); R²² representa alquilo(C₁₋₆), arilo o heteroarilo; arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆); o R²² representa un grupo de fórmula general VIII,



- 10 donde n representa 0, 1 o 2; m representa 0, 1 o 2; w representa 0 o 1; M representa CH o N; con la condición de que, cuando P represente C(=O)-NR²⁴ y w represente 0, M sea igual a CH; y con la condición de que, cuando z y w representen al mismo tiempo 0, M sea igual a CH;
- 15 L representa CR^{44a}R^{44b}, NR⁴⁵, O, S, S=O o S(=O)₂; R⁴³ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆); y/o dos grupos R⁴³ adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado; R^{44a} y R^{44b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆); o R^{44a} y R^{44b} juntos pueden representar =O; R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);
- 20

25 donde cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆), alquinileno(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo arriba mencionados estar sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no estar sustituido, y donde cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆), alquilenilo(C₂₋₆), alquinileno(C₂₋₆) arriba mencionados puede ser lineal o ramificado;

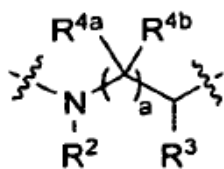
en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales, de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, y en cada caso también en forma de sus bases y/o sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque
- 30 W¹ y W³ representan N y W² representa CR⁶⁰; o W¹ y W² representan N y W³ representa CR⁶⁰; o W¹, W² y W³ representan N.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque V representa O.
- 35 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

R¹ representa fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (benzotienilo); benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo (dibenzotienilo) o CH(fenilo)₂, preferentemente fenilo, naftilo, benzotiofenilo, benzooxadiazolilo, tiofenilo, piridinilo, imidazotiazolilo o dibenzofuranilo, de forma especialmente

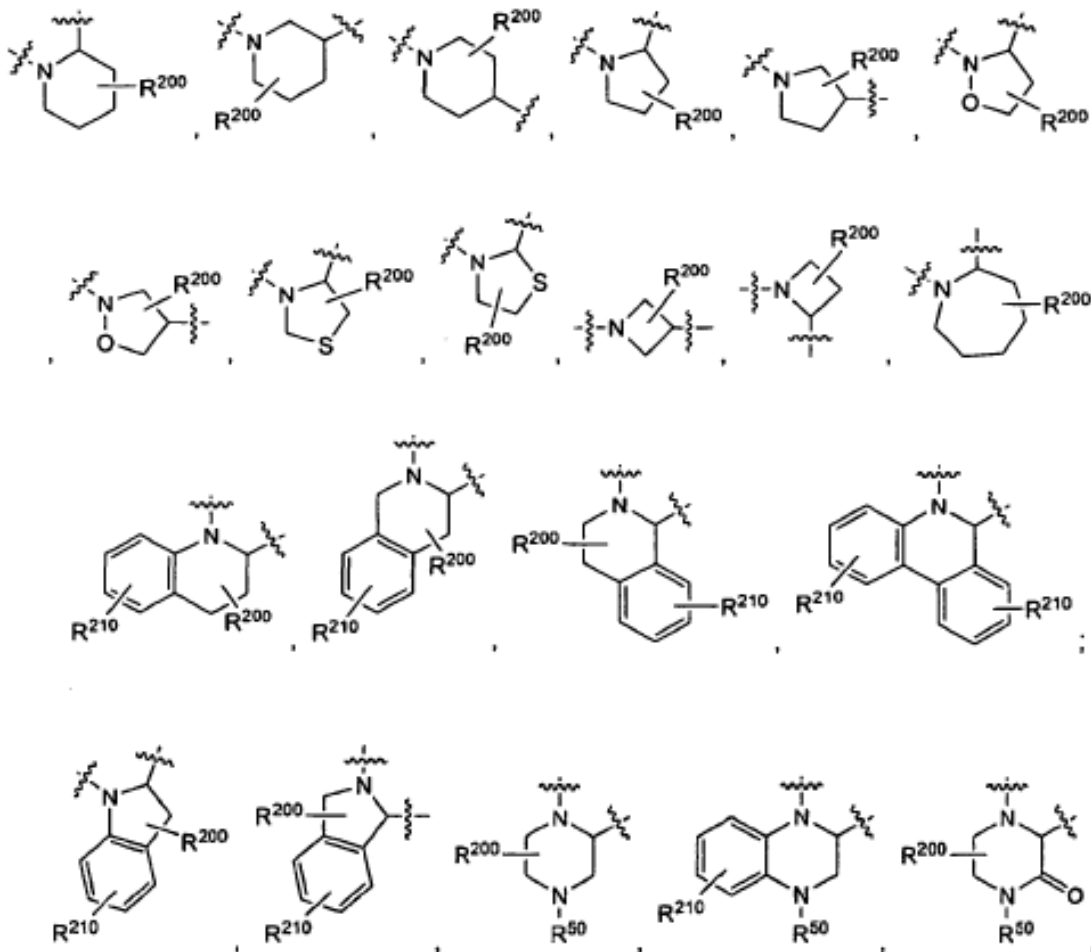
preferente fenilo o naftilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes preferentemente entre -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, fenilo, naftilo, furilo, tiazolilo, tienilo y piridinilo.

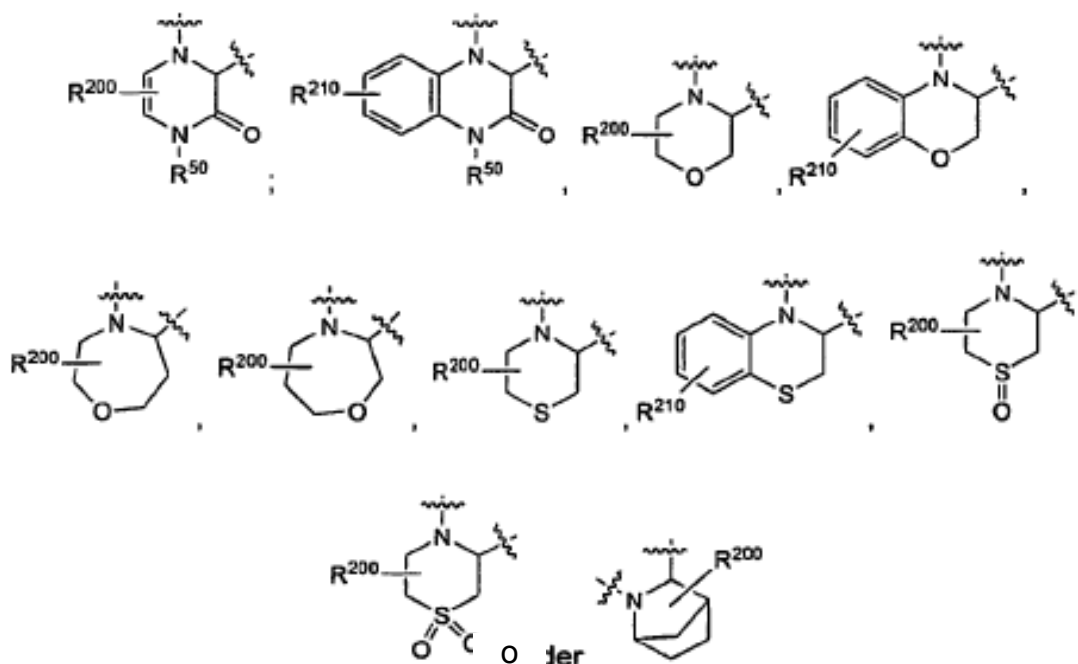
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, en la fórmula general I, la estructura parcial (Ac I):



(Ac I)

representa





donde

R²⁰⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, -CF₃, =O, -O-CF₃, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₆), en particular F o CF₃, o dos de los grupos R²⁰⁰ representan un arilo condensado, en particular un grupo benzo;

R²¹⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), F; Cl, Br, I, CF₃, -OCF₃, OH, SH, fenilo, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo, preferentemente metilo, metoxi, -O-CF₃, CF₃, F, Cl y Br.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque

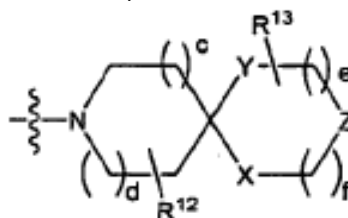
R² representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), arilo o cicloalquilo(C₃₋₆) o arilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃); en particular H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, piridinilo o fenilo o piridinilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃); en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido; y

R³ representa H, F, Cl, -CF₃, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆) o arilo; o arilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque a + b = 1.

8. Compuestos sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque

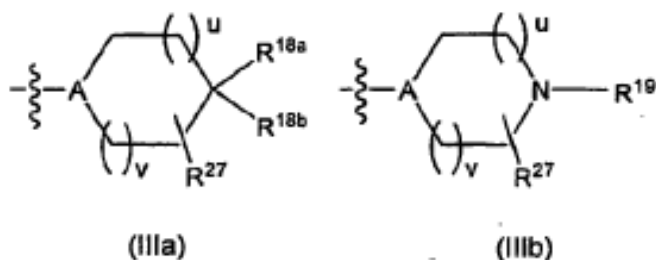
(a1) la fórmula general II adopta la siguiente estructura parcial IIa:



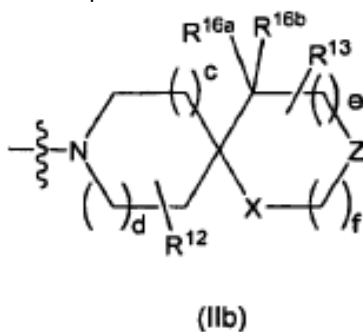
(IIa)

o

(a2) la fórmula general III adopta una de las siguientes estructuras parciales IIIa y IIIb:

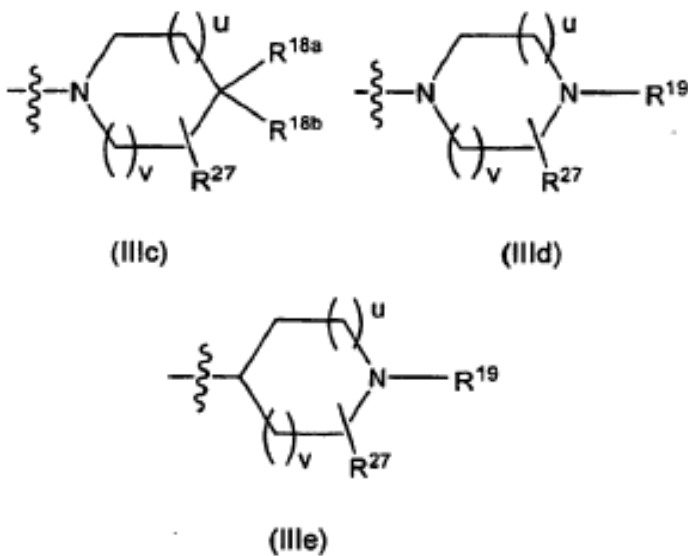


9. Compuestos sustituidos según la reivindicación 8, caracterizados porque (a1) la estructura parcial de fórmula general IIa adopta la siguiente estructura parcial IIb:



5 o

- (a2) las estructuras parciales de fórmulas IIIa y IIIb adoptan una de las siguientes estructuras parciales IIIc, IIId o IIIe:



- 10 10. Compuestos sustituidos según la reivindicación 9, caracterizados porque

(a1) la estructura parcial de fórmula IIa adopta la estructura parcial IIb, R^8 representa H, alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido, y R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso H; y/o

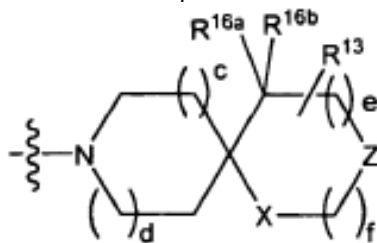
- 15 (a2) las estructuras parciales de fórmulas IIIa y IIIb adoptan una de las estructuras parciales IIIc o IIIId, y s y t representan en cada caso 0; y/o

(a3) las estructuras parciales de fórmulas IIIa y IIIb adoptan una de las estructuras parciales IIIc o IIIId y dos de los sustituyentes R^{27} juntos representan un puente alquileno(C₁₋₃), de modo que el anillo representado en la estructura parcial IIIc o IIIId adopta una forma puenteadada bicíclica, y s y t son en cada caso iguales a 0; y/o

(a4) las estructuras parciales de fórmulas IIIa y IIIb adoptan una de las estructuras parciales IIIc o IIIe, s es igual a 1 y t es igual a 1, 2 o 3, y R⁸ representan H, alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido.

11. Compuestos sustituidos según la reivindicación 10, caracterizados porque

5 (a1) la estructura parcial IIb adopta la siguiente estructura parcial IIc:

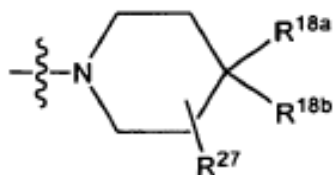


(IIc),

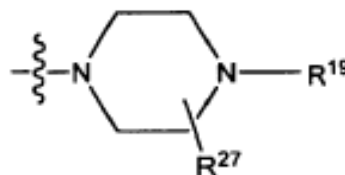
y en la que s y t representan en cada caso 0;

y/o

(a2) las estructuras parciales IIIc o IIId adoptan una de las siguientes estructuras parciales IIIf o IIIg,



(IIIf),



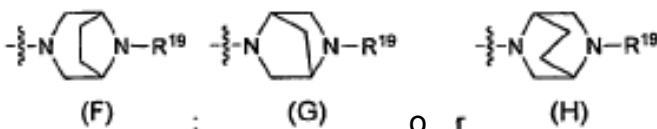
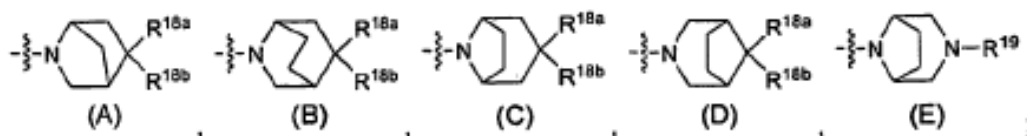
(IIIg),

10

en las que R²⁷ representa H o metilo y/o dos sustituyentes R²⁷ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo;

y/o

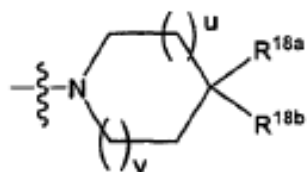
(a3) en los compuestos, las estructuras parciales IIIc o IIId representan uno de los siguientes grupos A a H,



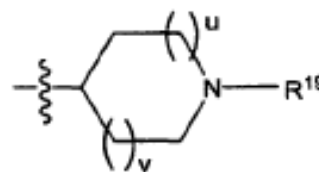
15

y/o

(a4) en los compuestos, las estructuras parciales IIIc o IIIe representan un grupo según una de las fórmulas IIIh o IIIi,



(IIIh),



(IIIi),

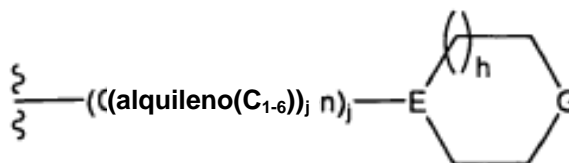
donde R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso H.

12. Compuestos sustituidos según la reivindicación 11, caracterizados porque

5 (a1) en la estructura parcial IIc, los grupos R^{16a} y R^{16b} representan en cada caso H o forman juntos =O; R¹³ representa arilo o heteroarilo y/o dos de los sustituyentes R¹³ forman juntos =O; y/o dos sustituyentes R¹³ adyacentes forman un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo;

y/o

10 (a2) en las estructuras parciales IIIf o IIIg, R^{18a} representa H; alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₈), -NH(alquilo(C₁₋₆)), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo o tienilo unido a través de un grupo -(O)₀₋₁-alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o R^{18a} representa el grupo de fórmula general VIIa



VIIa

donde

15 i representa 0 o 1;

j representa 0 o 1;

h representa 0 o 1;

E representa N o CH; con la condición de que, cuando i represente 1 y j represente 0, E sea igual a CH;

20 G representa CR^{37a}R^{37b} o NR³⁸,

representando R^{37a} y R^{37b}, independientemente entre sí, H; F o alquilo(C₁₋₆); en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con gruposradicales iguales o diferentes o no sustituido;

R³⁸ representa H; alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridilo;

25 R^{18b} representa H; OH; alquilo(C₁₋₆); fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o tiazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo,

pirimidinilo, O-fenilo, O-piridilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o tiazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆),

en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo,

pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo o tiazolilo puenteado a través de alquilen(C₁₋₆)-NH(C=O), en

en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

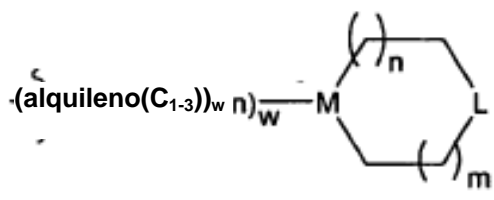
30 R¹⁹ representa H; alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₈); o alquilo(C₁₋₆) unido a través de un (C=O)₀₋₁; fenilo, piridilo,

tienilo, tiazolilo, triazolilo, pirimidinilo o imidazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con

sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, pirimidinilo, triazolilo o

imidazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con

sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; o representa el grupo de fórmula general VIIIa



(VIIIa)

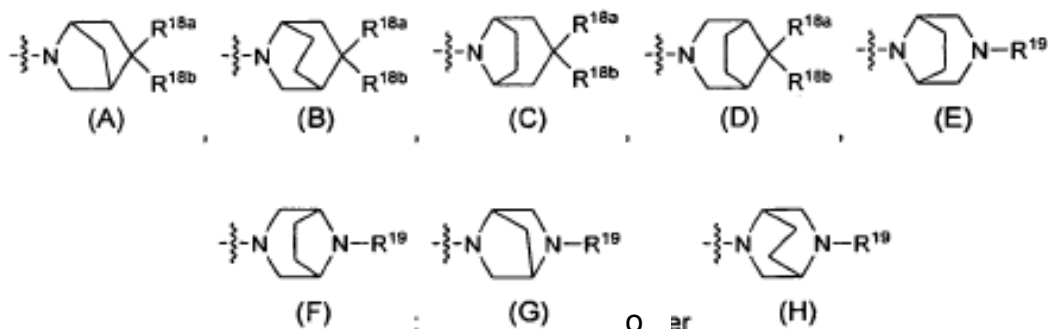
35 en la que

w representa 0 o 1;
n representa 0 o 1;
m representa 0 o 1;

5 M representa CH o N, con la condición de que, cuando w represente 0, M sea igual a CH;
L representa CR^{44a}R^{44b} o NR⁴⁵;

representando R^{44a} y R^{44b}, independientemente entre sí, H; F o alquilo(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
R⁴⁵ representa H; alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridilo; y/o

(a3) en los compuestos, las estructuras parciales IIIc o IIId representan uno de los siguientes grupos A a H,



10

donde

R^{18a} representa H; alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₈), N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)); azetidino; pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))-piperazino; fenilo, piridino, pirimidino, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
15 N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino, fenilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, pirimidino o piridino unido a través de un grupo -(O)₀₋₁-alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

15

20

R^{18b} representa H; OH; alquilo(C₁₋₆); fenilo, piridilo, pirimidino, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidino, imidazolilo, triazolilo o tiazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

25

R¹⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆) o un grupo (C=O), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; y/o

25

(a4) en las estructuras parciales IIIh o IIIi:

R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))-piperazino, fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
30 N(alquilo(C₁₋₆))₂; NH(alquilo(C₁₋₆)), azetidino, pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))-piperazino, fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo unido a través de un grupo (O)_{0/1}-alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

30

35

R^{18b} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridino, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;

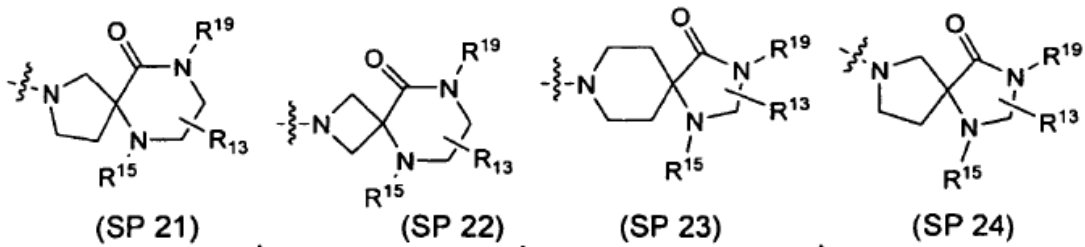
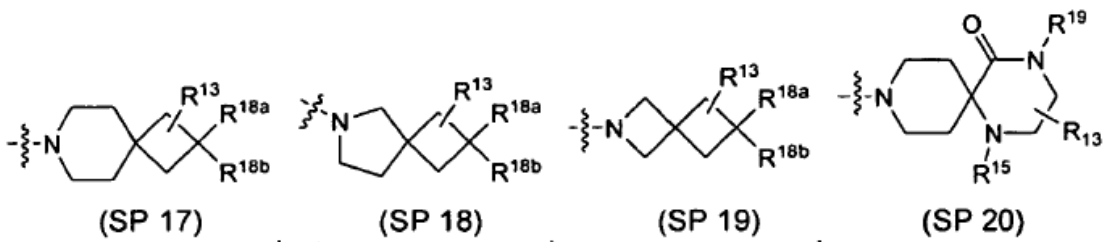
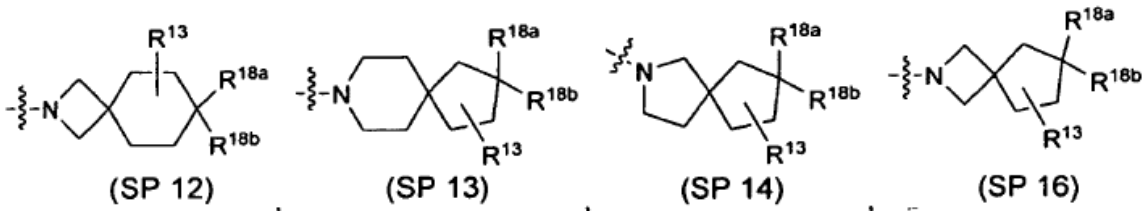
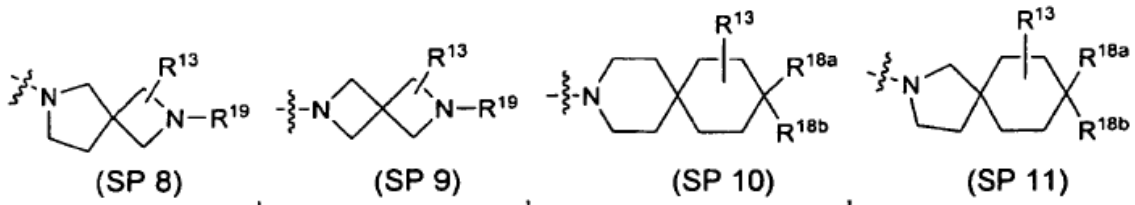
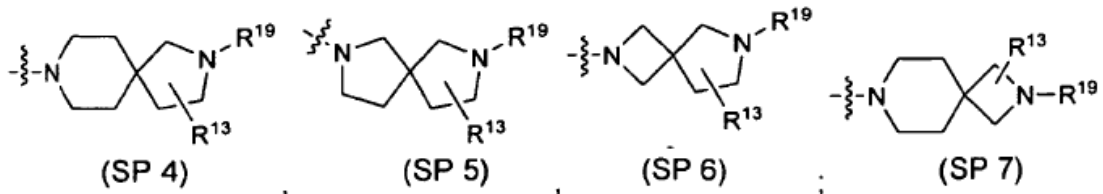
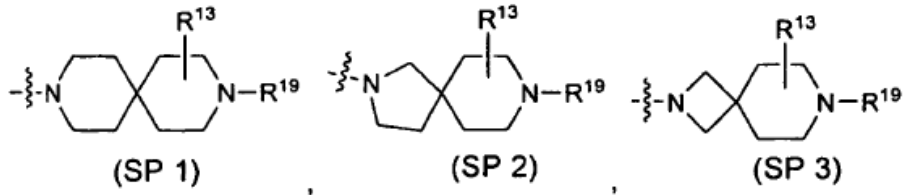
40

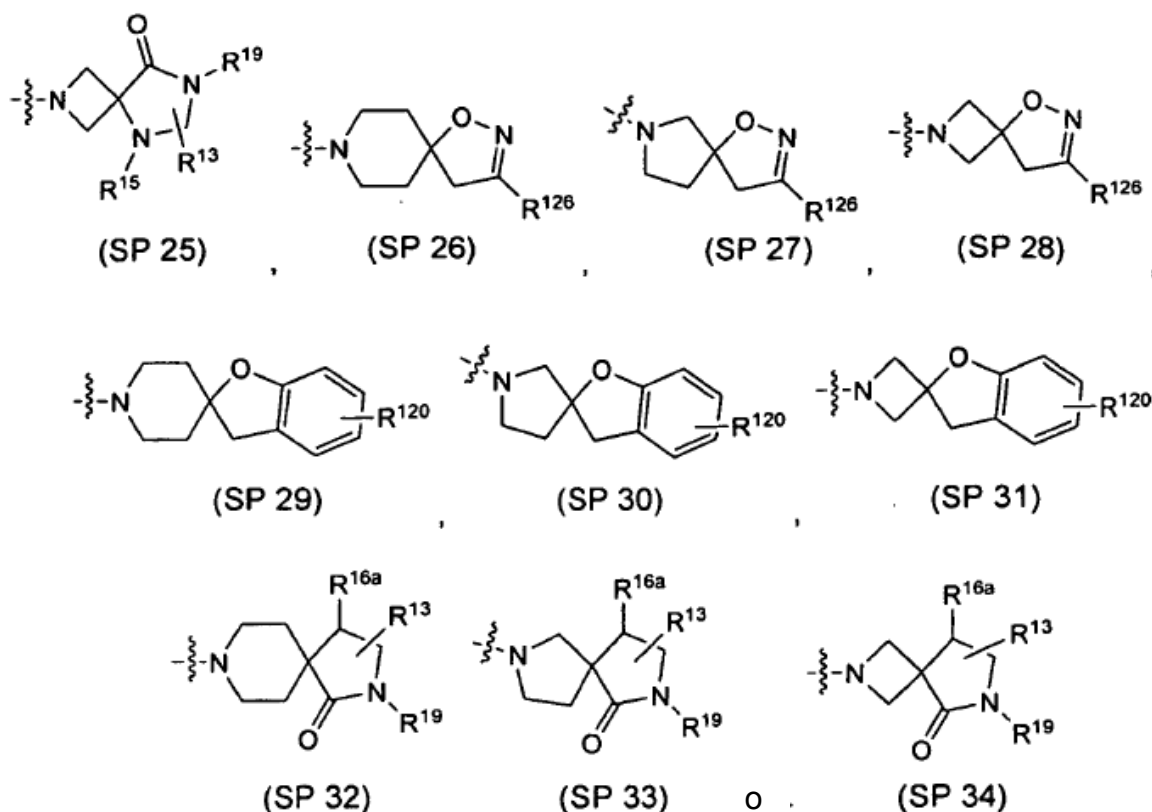
R¹⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆) o un grupo (C=O), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.

13. Compuestos sustituidos según la reivindicación 12, caracterizados porque:

45

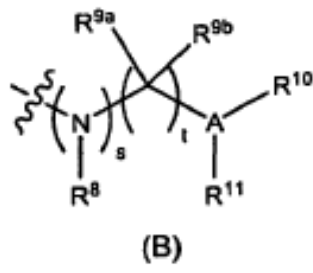
(a1) la estructura parcial de fórmula IIc puede adoptar una de las siguientes estructuras parciales SP1 a SP34:



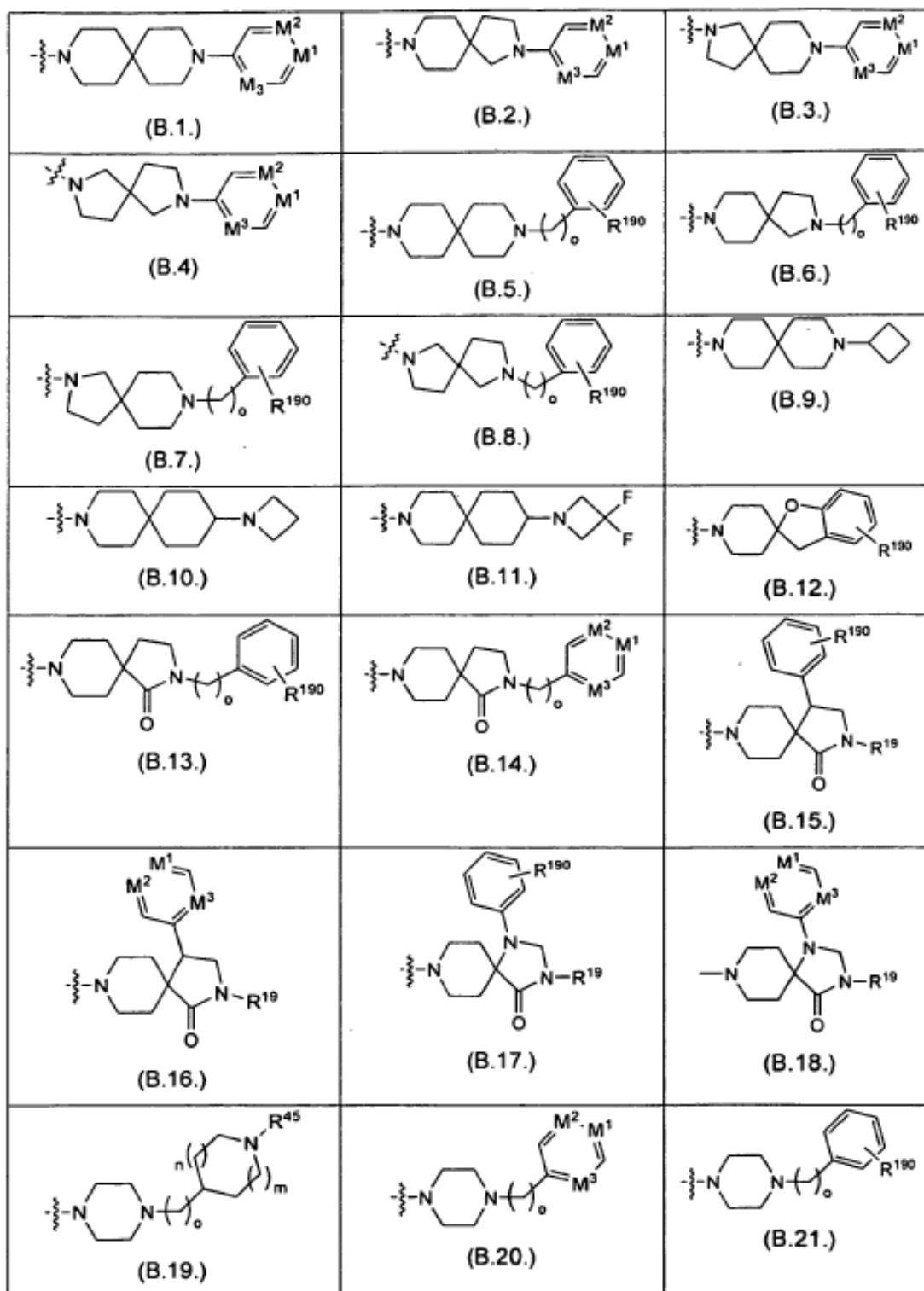


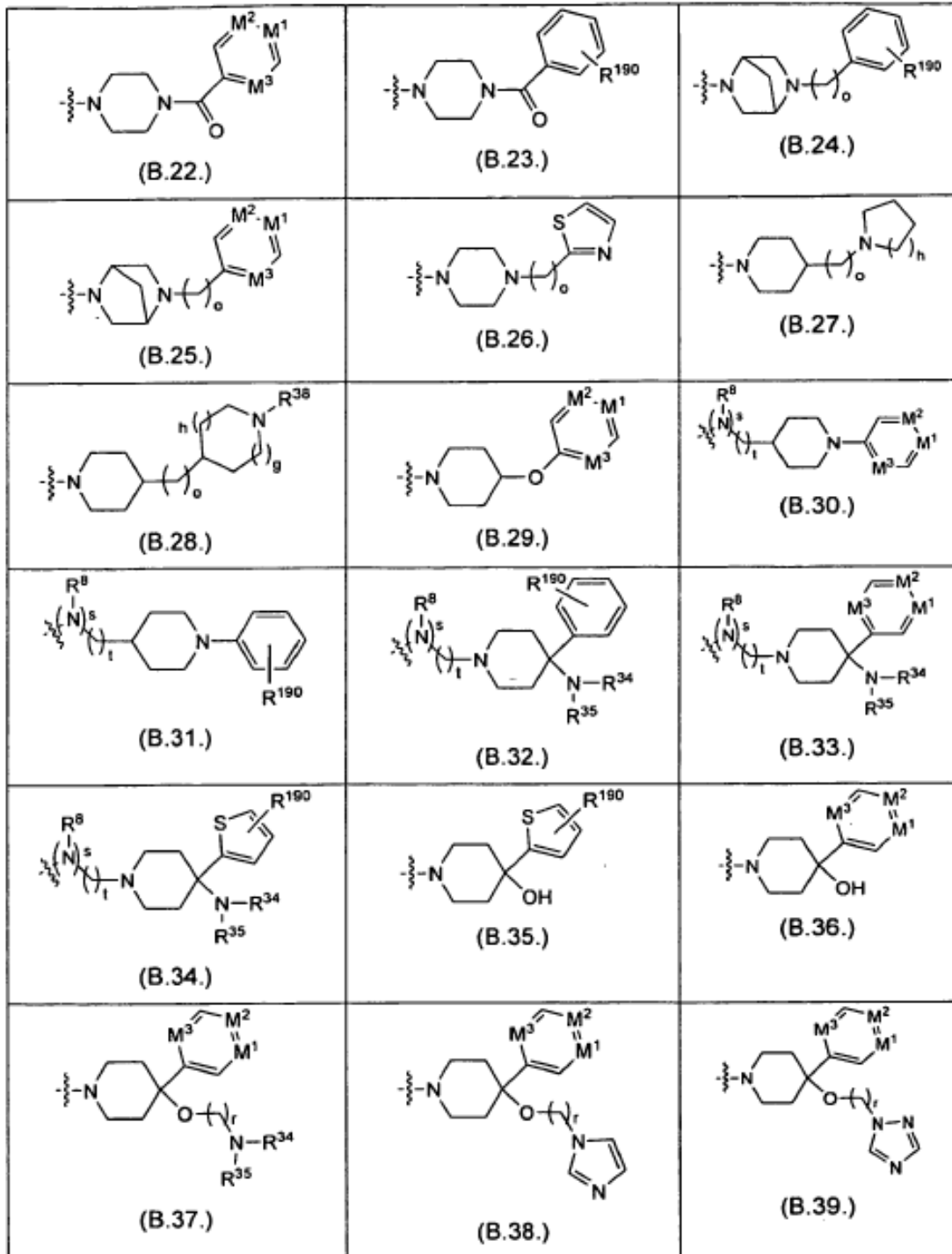
donde

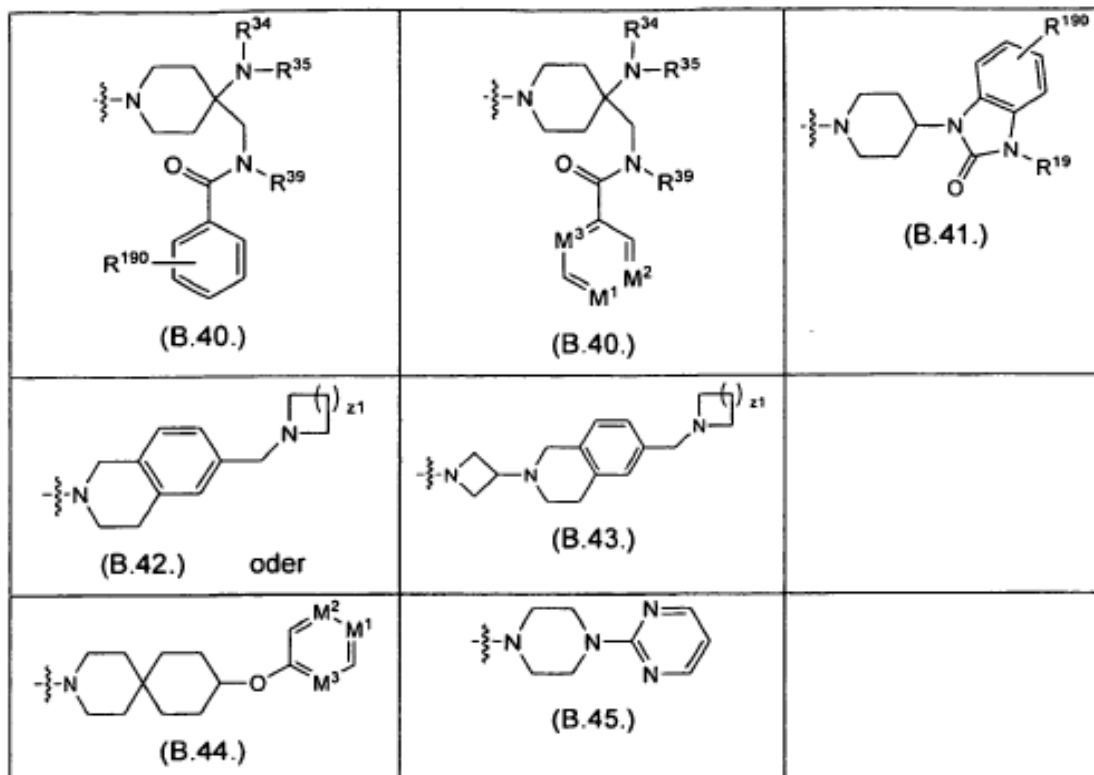
- 5 R¹³ representa H o fenilo sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; y/o dos de los sustituyentes R¹³ forman conjuntamente =O, y/o dos sustituyentes adyacentes R¹³ forman conjuntamente un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo;
- 10 R¹⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 15 R^{16a} representa H, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 20 R^{18a} representa H, OH, alquilo(C₁₋₆), fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- 25 R¹⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆) o un grupo (C=O);
- 30 R¹²⁰ representa H; F; Cl; OH; OCH₃, alquilo(C₁₋₆), fenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
- R¹²⁶ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo o tienilo; cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo o piridinilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la fórmula general I, la estructura parcial (B)



se selecciona entre



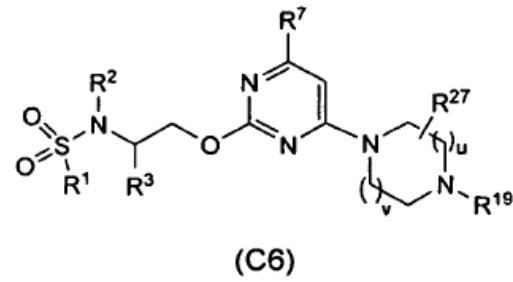
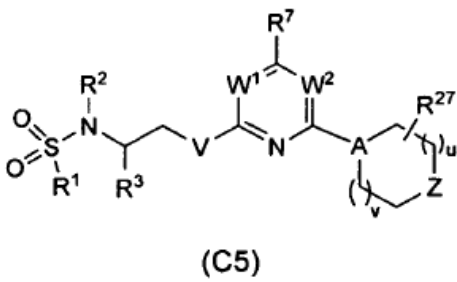
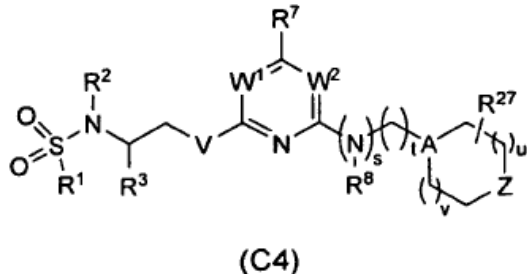
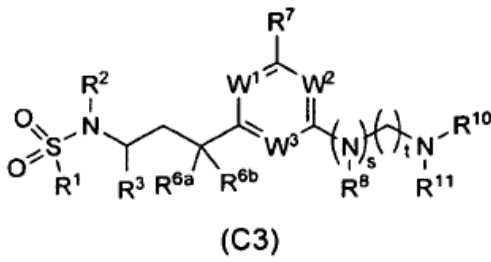
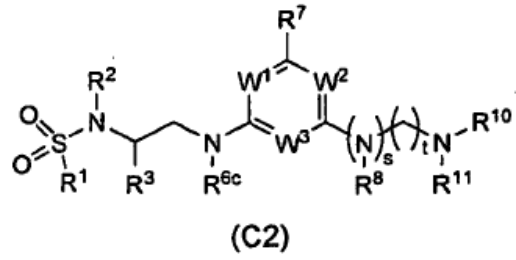
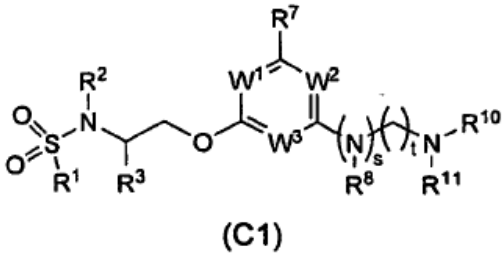




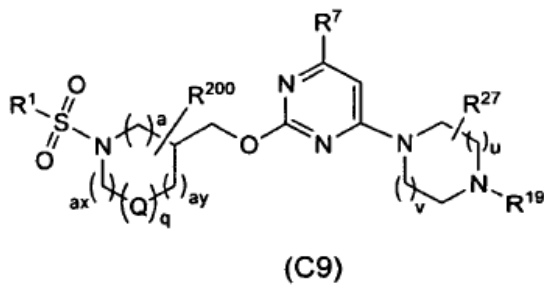
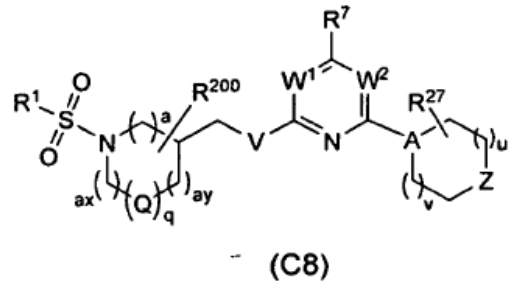
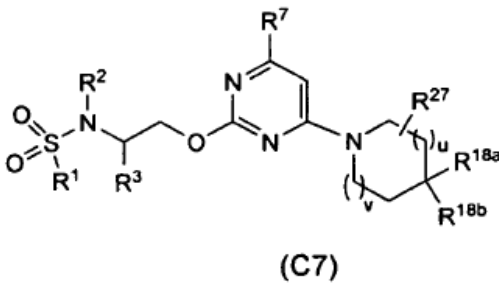
donde

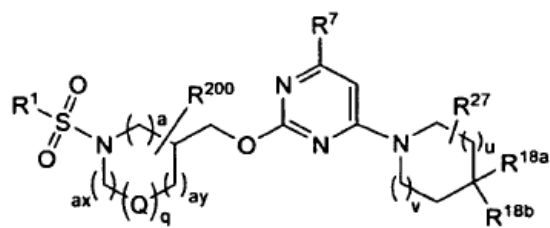
- 5 h = 0 o 1;
 g = 0 o 1;
 m = 0 o 1;
 n = 0 o 1;
 o = 0, 1, 2 o 3;
 10 r = 1, 2 o 3, en particular 1 o 2;
 s = 0 o 1;
 t representa 0, 1, 2 o 3, en particular 0, 1 o 2, con la condición de que, cuando s represente 0, t también sea igual a 0;
 z1 = 0, 1, 2 o 3, en particular 1;
 15 M¹, M² y M³ representan en cada caso, independientemente entre sí, N o CH, siendo una de las variables M¹, M² y M³ igual a N y las otras dos variables correspondientes iguales a CH;
 R⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 20 R¹⁹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆)alquil, en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 R³⁴ y R³⁵ representan preferentemente, independientemente entre sí, metilo o etilo, o, junto con el átomo de N que los une, forman un grupo azetidino; pirrolidino, piperidino, 4-(alquil(C₁₋₆))piperazino; en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido;
 25 R³⁸ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridilo;
 R³⁹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; cicloalquilo(C₃₋₆), en particular ciclopropilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes o no sustituido; y
 30 R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) o piridilo;
 R¹⁹⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, O-CF₃, CF₃ o CN.

15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, representados por las fórmulas generales C1 a C21 mostradas a continuación:

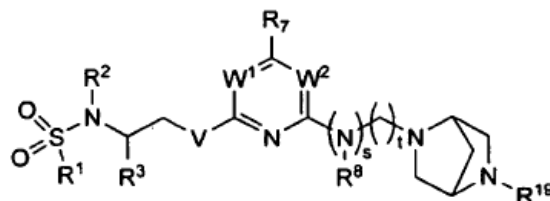


5

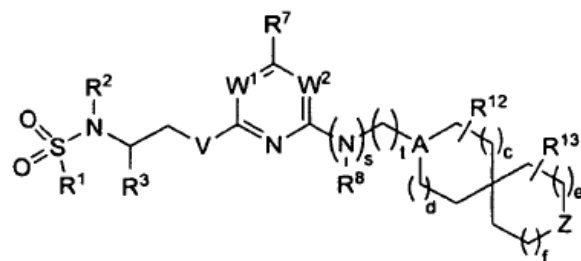




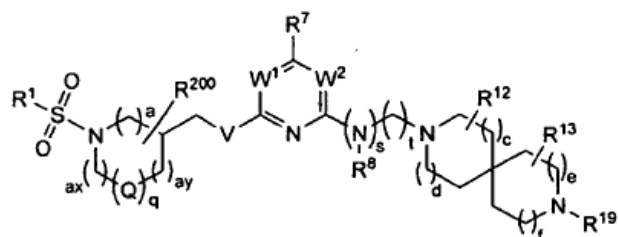
(C10)



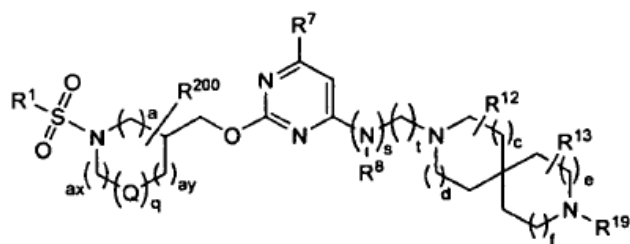
(C11)



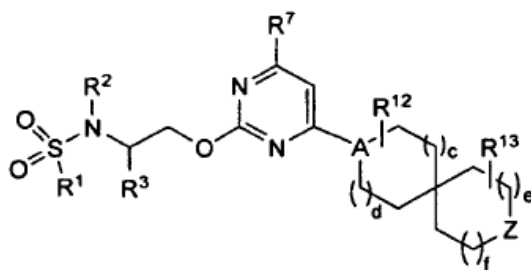
(C12)



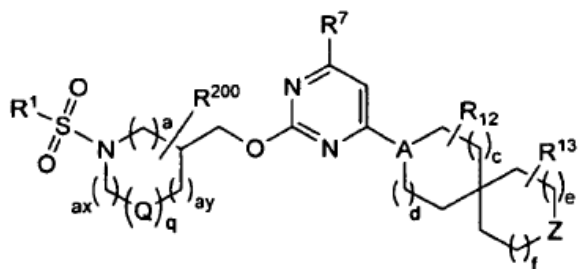
(C13)



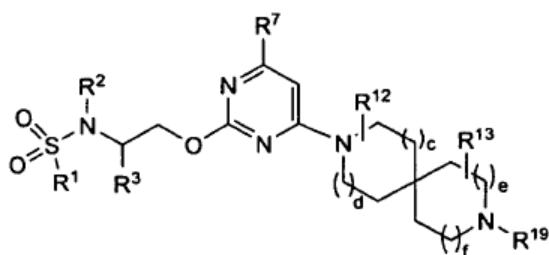
(C14)



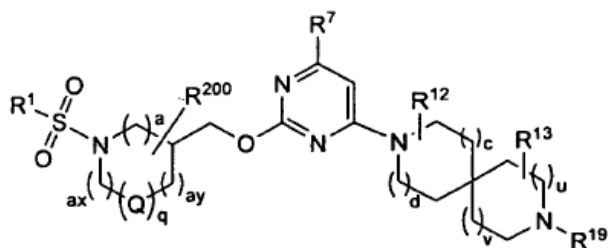
(C15)



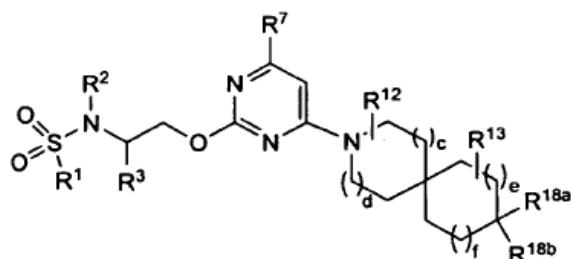
(C16)



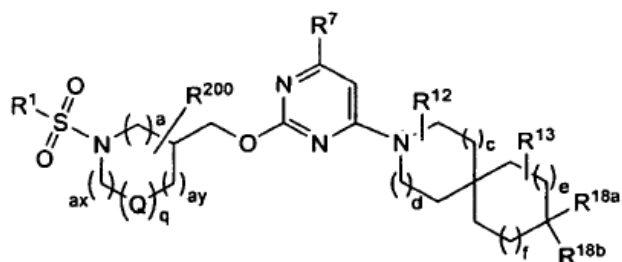
(C17)



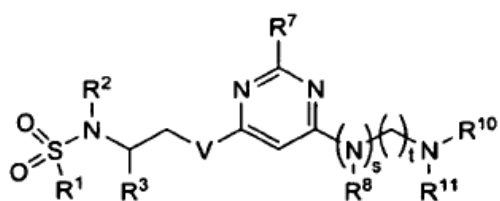
(C18)



(C19)



(C20)



(C21)

donde

q representa 0 o 1;

a representa 0, 1 o 2;

ax representa 0, 1, 2 o 3;

ay representa 0, 1 o 2;

q representa 0 o 1;

con la condición de que $a + ax + ay + q \geq 2$;

Q representa CH_2 , NR^{50} , O, S, $\text{S}=\text{O}$ o $\text{S}(\text{=O})_2$,

y todos los demás grupos, variables e índices tienen los significados descritos en las reivindicaciones anteriores 1 a 13.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona entre:

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(2-1-pirrolidiniletíl)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]-oxi]etil]bencenosulfonamida

- N-[2-[[4-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil-metilamino]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]pirimidina
- 5 clorhidrato de N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[2-[1-(4-piridil)-4-piperidinil]-etilamino]-2-pirimidinil]-oxi]etil]bencenosulfonamida
- 10 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidinil-etoxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-N-[2-[[4-[4-hidroxi-4-(3-piridil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]-etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- 2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 15 N-ciclopropil-N-[2-[[4-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 3-[2-((2S,4R)-4-fluor-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil)-metoxi]-4-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 20 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-[2-[[4-[6-(1-azetidilmetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-pirimidinil]-oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[8-(4-piridil)-3,8-diazaespiro[4.4]nonan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 25 clorhidrato de N-[2-[[4-[9-(1-azetidil)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[9-(4-piridiloxi)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-N-[2-[[4-[9-(3,3-difluor-1-azetidil)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- 30 3-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidil]oxi]-4-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[4-[8-(4-piridil)-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-[2-[[4-[3-[6-(1-azetidilmetil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-1-azetidil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- 35 2,6-dicloro-N-ciclopropil-3-metil-N-[2-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfonamida
- 4-metoxi-2,6-dimetil-N-[1-[[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxi-metil]ciclobutil]bencenosulfonamida
- 40 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[4-[9-piridin-3-il]-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]-bencenosulfonamida
- N-[1,1-dimetil-2-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonamida
- 45 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]oxi-propil]bencenosulfonamida
- 3-[2-((2S)-1-[4-(metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(2-1-pirrolidiniletil)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oxi]-etil]bencenosulfonamida
- 50 N-[2-[[2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil-metilamino]-4-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- N-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil]-4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-N-metil-2-pirimidinamina
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[2-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 2-cloro-N-ciclopropil-6-metil-N-[2-[[2-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 55 3-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidil]oxi]-2-pirimidinil]-9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[[6-[9-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirazin-2-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- 60 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[6-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-4-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[2-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-4-il]amino]etil]bencenosulfonamida
- 65 N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[metil-[4-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]pirimidin-2-il]amino]etil]bencenosulfonamida

- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[6-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il)pirazin-2-il]propil]bencenosulfonamida
- N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il)pirimidin-4-il]propil]bencenosulfonamida
- 5 N-ciclopropil-N-[3-[2-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-pirimidin-4-il]propil]-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 10 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]pirimidina
- N-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-1-piperidinil)etil]-2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-N-metil-4-pirimidinamina
- N-[2-[[4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 15 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- N-[2-[[4-[4-hidroxi-4-(3-piridil)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]pirimidina
- 20 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- 25 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]pirimidina
- 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 30 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- 1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(2-tienil)-4-piperidinol
- 3-bencil-7-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- 1'-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]espiro[1H-isobenzofurano-3,4'-piperidina]
- 35 6-cloro-3-[1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-ona
- 8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona
- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 40 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- N-[2-[[4-(3-bencil-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-(1'-espiro[1H-isobenzofurano-3,4'-piperidinil]il)-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 45 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-(1-oxo-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]-oxi]etil]bencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 3-bencil-7-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- 1'-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]espiro[1H-isobenzofuran-3,4'-piperidina]
- 50 6-cloro-3-[1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]-metoxi]-4-pirimidinil]-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-ona
- 8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona
- 55 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 3-(4-fluorofenil)-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]-metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 60 3-[(4-fluorofenil)metil]-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 3-bencil-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 9-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 65

- 5 N-[2-[[4-[3-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 10 N-[2-[[4-[1-(4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
N-[2-[[4-[3-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
N-[2-[[4-(3-bencil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 15 3-(4-fluorofenil)-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
1-(4-fluorofenil)-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3-metil-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 20 3-[(4-fluorofenil)metil]-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]pirimidina
3-bencil-8-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 25 N-[[1-2-[[2(R)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-piperidinil]metil]-4-piridincarboxamida
9-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
5-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
- 30 5-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-piperidinil]oxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
5-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]bencenosulfonamida
- 35 N-[2-[[4-[3-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
N-[2-[[4-(3-bencil-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 40 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[4-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[4-[4-(4-piridiloxi)-1-piperidinil]-2-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[4-[4-oxo-(3-piridil)metil]-1-piperazinil]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]bencenosulfonamida
- 45 N-[2-[[4-[2-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-4-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- 50 N-[2-[[4-(3-bencil-3,7-diazaespiro[4.4]nonan-7-il)-2-pirimidinil]oxi]-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
[4-butil-1-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-dimetilamina
[1-2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 55 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]metil-amina
3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[2-[[2(S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
- 60 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[2-[[2(S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
2-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetid-3-il]oxi-4-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]pirimidina
2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-piridin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-pirazin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
- 65 2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-il]pirimidina

- 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
5 2-[[2(R)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
5-[1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-
[1,2,4]oxadiazol
4-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]-2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-
il]metoxi]pirimidina
10 [4-butil-1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-
il]dimetilamina
2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-
il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
amida de ácido N-[2-[4-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-
15 trimetilbencenosulfónico
[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-
piperidin-1-il)etil]amina
(2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2-[[4-(4-pirazin-2-iloxi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]oxi-metil]-2,3-
dihidro-1H-indol
20 [4-butil-1-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]piperidin-4-
il]dimetilamina
2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-
il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-metoxi]pirimidin-4-il]metil-[2-(4-fenil-4-
25 pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-
il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-
N,2,6-trimetilbencenosulfónico
30 amida de ácido N-[2-[4-[3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-
N,2,6-trimetilbencenosulfónico
3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-
il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amina
5-[1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-
35 [1,2,4]oxadiazol
4-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-
il]metoxi]pirimidina
(1S,5R)-8-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-3-piridin-3-iloxi-8-
azabicyclo[3.2.1]octano
40 1-[2-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-metil-amino]etil]-4-piridin-3-il-
piperidin-4-ol
amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[(1S,5R)-3-piridin-3-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-
il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-
il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
45 7-[2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-4-il]-2-(piperidin-1-il-metil)-5,6,7,8-
tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina
1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-piridin-4-il-piperidin-4-ol
amida de ácido N-[2-[4-(4-hidroxi-4-piridin-4-il-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-1-fenil-etil]-4-metoxi-N,2,6-
50 trimetilbencenosulfónico
[1-[2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-4-fenilpiperidin-4-il]dimetilamina
2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)pirimidina
2-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-
il)pirimidina
55 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-
etil]bencenosulfónico
amida de ácido N-[2-[4-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-N,2,6-
trimetilbencenosulfónico
amida de ácido N-[2-[4-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-etil]-4-metoxi-N,2,6-
60 trimetilbencenosulfónico
amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-[metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-
2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxietil]-4-metoxi-
N,2,6-trimetilbencenosulfónico
65 2-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)pirimidina
2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidid-3-il]oxi-4-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)pirimidina

- 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-metil-amina
- [2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]-amina
- 5 [1-[2-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-metoxi]-pirimidin-4-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
- 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il) propil-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-metil-amina
- 10 3-[4-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-propil-dimetilamina
- 1-[2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-4-il]-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol
- 2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-4-[4-(2-piperidin-1-il-etil)piperidin-1-il]pirimidina
- (2S)-2-[[4-[2-[(4-fluorofenil)metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-pirimidin-2-il]oximetil]-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol
- 15 4-[1-[2-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]-131 4-metilpiperidin-4-il]morfolina
- G_CC-amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-il]oxietil]bencenosulfónico
- amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- 20 amida de ácido N-[2-[4-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-2-il]oxi-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[4-(4-piridin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[4-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]oxi-1-feniletil]bencenosulfónico
- 25 amida de ácido N-[2-[4-[2-(4-hidroxi-4-piridin-3-il-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-2-il]oxi-1-feniletil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]pirimidina
- 30 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]pirimidina
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- 35 1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]pirimidina
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- 40 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]pirimidina
- 1-[4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-(3-piridil)-4-piperidinol
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidínil]oxi]-2-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]pirimidina
- 45 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-3-azetidínil]oxi]-2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]pirimidina
- (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(2-1-pirrolidiniletal)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-metil]-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- 50 3-bencil-7-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 3-bencil-7-[4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]-metoxi]-2-pirimidinil]-3,7-diazaespiro[4.4]nonano
- 55 8-[4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-fenil-2,4,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ona
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]pirimidina
- 4-[[2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]pirimidina
- 60 (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- (2S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-[[2-[4-[2-(1-piperidil)etil]-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oximetil]indolina
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 3-[[4-fluorofenil)metil]-8-[4-[(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3,8-diazaespiro[4.5]decan-4-ona
- 65

- N-[[1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-4-(4-metil-1-piperazinil)-4-piperidinil]metil]-4-piridincarboxamida
- 9-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-pirimidinil]-3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano
- 5 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[[2-[2-(4-piridilmetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptan-5-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 10 4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-piperidinil]metoxi]-2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]pirimidina
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[2-[4-(4-piridil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[[2-[3-(4-piridil)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-9-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]bencenosulfonamida
- 15 N-metil-N-[1-fenil-2-[[2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]-4-pirimidinil]oxi]etil]-2-naftalensulfonamida
- N-[2-[[2-[3-(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]-4-pirimidinil]oxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida
- 20 4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil-2-pirrolidinil]metoxi]-2-[4-(3-piridil)-4-(2-1-pirrolidiniletoxi)-1-piperidinil]pirimidina
- 1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
- 1-[4-[[2(R)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
- 25 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 30 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 1-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- 5-1-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol
- 35 [4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amina
- (1S,5R)-8-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano
- 40 [4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amina
- (1 S,5R)-8-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano
- 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 45 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- [4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 50 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-[4-[[2(S)-1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il]oxi-etil]bencenosulfónico
- 55 amida de ácido N-[2-[2-[2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-4-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
- 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
- 60 [4-butil-1-[4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- [4-[[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- [1-[4-[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxipirimidin-2-il]-4-fenil-piperidin-4-il]dimetilamina
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 65 [4-[1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina

- amida de ácido N-[2-[2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-etil-metil-amino]pirimidin-4-il]oxietil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
[4-butil-1-[4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]piperidin-4-il]dimetilamina
- 5 2-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]-amina
- 10 2-(4-butil-4-dimetilamino-piperidin-1-il)etil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
[4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-metoxi]pirimidin-2-il]metil-[2-(4-fenil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)etil]amina
- 15 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)propil-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-metil-amina
- 20 3-(4-dimetilamino-4-fenilpiperidin-1-il)-propil-[4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-metil-amina
1-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-4-piridin-3-il-piperidin-4-ol
- 25 1-[4-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]azetidín-3-il]oxi-pirimidin-2-il]-4-(piridin-2-il-metil)-[1,4]diazepan
4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-(4-piridin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-(4-pirazin-2-iloxi-piperidin-1-il)pirimidina
- 30 4-[1-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-il]morfolina
4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]-2-[4-piridin-3-il-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)piperidin-1-il]pirimidina
1-[4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]-4-piridin-2-il-piperidin-4-ol
- 35 4-[[2R)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
[1-[4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-fenilpiperidin-4-il]dimetilamina
[1-[4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-pirimidin-2-il]-4-tiofen-2-il-piperidin-4-il]dimetilamina
- amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[2-(piridin-2-il-metil)-pirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]oxi-087 etil]bencenosulfónico
- 40 H_CC- 4-[[2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]-2-[2-(piridin-2-il-metil)pirrolidin-1-il]pirimidina
amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[metil-[2-(4-piridin-4-iloxi-piperidin-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il]oxietil]bencenosulfónico
- 45 amida de ácido N-[2-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]oxi-etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfónico
2-[4-(3-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-4-[[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]piperidin-2-il]metoxi]pirimidina
- 2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)piperidin-1-il]-4-[(2S)-1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]pirrolidin-2-il]metoxi]pirimidina
- 45 amida de ácido 4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[1-fenil-2-[2-[(1S,5R)-3-piridin-4-iloxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]pirimidin-4-il]oxietil]bencenosulfónico.
17. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 15, que en caso dado contiene aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o otros principios activos.
- 50 18. Utilización de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático y/o crónico, dolor inflamatorio, migraña, diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, y como inhibidor de la angiogénesis.