

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 989**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 39/21	(2006.01)		
A61K 39/395	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 31/18	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2006** **E 06822530 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 1942108**

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

30 Prioridad:

28.10.2005 JP 2005313796

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

05.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOKUBO, MASAYA;
TANAKA, MOTOYUKI;
OCHIAI, HIROSHI;
TAKAOKA, YOSHIKAZU y
SHIBAYAMA, SHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 989 T3

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

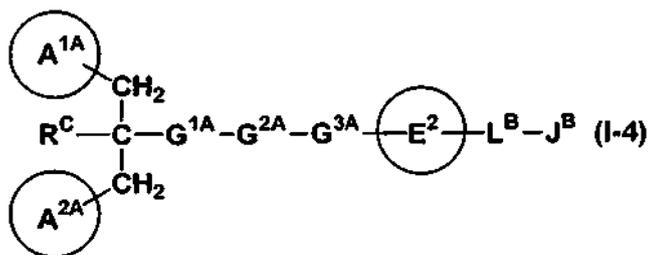
DESCRIPCIÓN

Compuesto que contiene un grupo básico y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen un grupo básico que son útiles como medicamentos, y al uso de los mismos.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a (1) compuestos representados por la fórmula (I-4)



15 donde todos los símbolos son como se definen posteriormente en el presente documento, y sales de los mismos, (2) el uso de los mismos, y (3) una composición farmacéutica que comprende los mismos.

20 Las quimioquinas se conocen como proteínas básicas que poseen quimiotaxis y el efecto de activar leucocitos endógenos y también poseen la capacidad de unirse fuertemente a heparina. En la actualidad se considera que las quimioquinas están asociadas no solo con el control de la infiltración de leucocitos específicos después de respuestas inflamatorias e inmunes, sino también con el desarrollo, la mensajería de linfocitos en condiciones fisiológicas y la migración de células precursoras de hemocitos y células somáticas.

25 La diferenciación, proliferación y muerte celular de las células sanguíneas está controlada por diversas citoquinas. La inflamación se produce en una región local de un cuerpo vivo. La diferenciación y maduración de linfocitos y similares se lleva a cabo en un sitio específico. Más particularmente, las diversas células necesarias migran y se acumulan en el sitio específico y se produce una secuencia de respuesta inflamatoria e inmune. Por lo tanto, además de la diferenciación, proliferación y muerte de las células, la migración celular también es un fenómeno esencial en el sistema inmune.

30 En el cuerpo vivo, la migración de las células sanguíneas comienza con el cambio de la hematopoyesis que comienza en la región AGM (Aorta Gonadal Mesonefros) a través del hígado fetal hacia una hematopoyesis permanente en la médula ósea en un curso de desarrollo. Además, los precursores de las células T y las células dendríticas del timo migran desde el hígado fetal a la médula ósea y a continuación a la glándula del timo. Se diferencian en el entorno del timo. Las células T se someten a selección clonal y migran a tejidos linfoides secundarios, donde contribuyen a la respuesta inmune periférica. Las células de Langerhans de la piel que capturan los antígenos, experimentando de ese modo activación y diferenciación, migran hacia la región de las células T en un ganglio linfático tóxico, donde activan las células T inmaduras en las mismas como células dendríticas. Las células T de memoria llevan a cabo de nuevo su papel de mensajero en el ganglio linfático a través de los tejidos linfáticos y sanguíneos. Además, las células B, las células T del epitelio intestinal, las células $\gamma\delta$ T, las células NKT, y las células dendríticas migran desde la médula ósea por una vía distinta al timo, se diferencian y contribuyen a la respuesta inmune.

45 Las quimioquinas están profundamente implicadas en estas migraciones celulares diversas. Por ejemplo, SDF-1 (factor-1 derivado de células del estroma) y su receptor, CXCR4, también actúan en diversas reacciones inmunes que inflamatorias. Por ejemplo, se ha informado que se asocian con la acumulación y activación de células CD4 + T en la membrana sinovial de un paciente humano que padece artritis reumatoide (J. Immunol., 165, 6590-6598 (2000)). Además, en un modelo de ratón CIA, un inhibidor de CXCR4 inhibe la acumulación de leucocitos en las articulaciones y reduce dramáticamente la puntuación de la artritis (J. Immunol., 167, 4648-4692 (2001)). En un modelo de vía aérea hipersensible inducida por OVA en ratón, un anticuerpo anti-CXCR4 redujo el número de eosinófilos que se acumulan en el tejido intersticial pulmonar y evitó la hipersensibilidad de las vías aéreas (J. Immunol., 165, 499-508 (2000)).

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

SDF-1 y CXCR4 se asocian con la infiltración de diversas células cancerígenas tales como las de cáncer de mama, cáncer de próstata, y cáncer de ovario (Nature, 410, 50-56 (2001), Cancer Res., 62, 1832-1837 (2002), Cancer Res., 62, 5930-5938 (2002)). En un modelo de ratón SCID al que se transfiere una línea celular de cáncer de mama humano, un anticuerpo anti-CXCR4 evitó la metástasis de las células de cáncer de mama al pulmón (Nature, 410, 50-56 (2001)). En tumores epiteliales de ovario humanos, la elevada expresión de SDF-1 estimula la acumulación de células dendríticas plasmacitoides e inhibe la actuación de las células dendríticas de la médula ósea asociadas con la inmunidad al tumor y suprime la inmunidad al tumor (Nat. Med., 12, 1339 (2001)). Además, SDF-1 se asocia con la proliferación y la migración de células de linfoma no Hodgkin y, en un modelo de ratón NOD/SCID al que se transfieren células de linfoma no Hodgkin humano, un anticuerpo anti-CXCR4 inhibió la proliferación de las células tumorales y mejoró la mortalidad de los ratones (Cancer Res., 62, 3106-3112 (2002)).

SDF-1 y CXCR4 desempeñan un importante papel en la formación de granulocitos del giro dentado del hipocampo, que es esencial para la memoria y el aprendizaje y están asociados con el desarrollo de enfermedades asociadas con la plasticidad y la patología del hipocampo en el adulto, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, apoplejía y epilepsia (Development, 129, 4249-4260 (2002), Trends in Neuroscience, 25, 548-549 (2002)).

SDF-1 y CXCR4 son esenciales para la función de las células B autorreactivas asociadas con el desarrollo de la diabetes. En ratones NOD, un anticuerpo anti-SDF-1 redujo el nivel de glucosa en sangre y el número de células IgM + B maduras en los tejidos periféricos (Immunology, 107, 222-232 (2002)). En una placa aterosclerótica humana, SDF-1 estaba altamente expresado y las plaquetas sanguíneas activadas (Circ. Res., 86, 131-138 (2000)).

SDF-1 y CXCR4 están implicados en la residencia de células madre hematopoyéticas y células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea. Un antagonista de CXCR4, AMD 3100 en combinación con G-CSF aumentó el número de células madre hematopoyéticas y de células precursoras hematopoyéticas en sangre periférica (Journal Experimental Medicine, 2001, 1307-1318 (2005)).

Además, los resultados de ratones SDF-1/CXCR4 knockout mostraron que SDF-1 es esencial para las funciones del sistema nervioso central, corazón y vasos del tracto gastrointestinal además de los linfocitos (Nature, 382, 635-639 (1996), Nature, 393, 591-594 (1998), Nature, 393, 595-599 (1998)). Por lo tanto, se puede asociar con las enfermedades de estos tejidos.

Por lo tanto, los receptores de quimioquina se expresan en diversas células específicas y en momentos específicos. Están altamente asociados con el control de respuestas inflamatorias e inmunes a través de un mecanismo mediante el que sus células efectoras se acumulan en el sitio donde se produce la quimioquina.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (también denominado SIDA) que está causado por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como VIH) es una de las enfermedades para las que últimamente se esperan terapias con mayor entusiasmo. Una vez que se ha establecido la infección por el VIH en una célula diana principal, una célula CD4+, el VIH prolifera de forma repetitiva en el cuerpo del paciente y en el acontecimiento destruye mortalmente las células T responsables de las funciones inmunológicas por necrosis. En este proceso, las funciones inmunológicas se deterioran gradualmente, se empiezan a desarrollar diversos estados inmunocomprometidos tales como fiebre, diarrea e hinchazón de los ganglios linfáticos, y se complican fácilmente diversas infecciones oportunistas tales como neumonía por *P. carinii*. Se conoce bien que tal estado es el comienzo del SIDA que induce tumores malignos tales como sarcoma de Kaposi y se vuelve grave.

En la actualidad, se están probando diversos tratamientos preventivos y terapéuticos para el sida como los que se indican a continuación: por ejemplo, (1) inhibición de la proliferación del VIH por administración de inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa, y (2) prevención o alivio de las infecciones oportunistas por administración de un inmunoestimulante, etc.

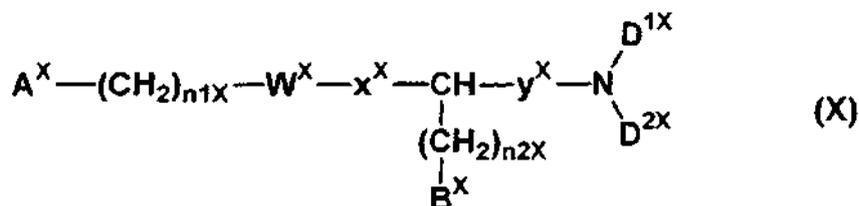
El VIH infecta principalmente las células T colaboradoras que desempeñan un papel clave en el sistema inmune. Desde 1985 se conoce que, en este proceso, el VIH utiliza la proteína de membrana CD4 que se expresa en la membrana de las células T (Cell, 52, 631 (1985)). La molécula de CD4 consiste en 433 residuos de aminoácidos y se expresa en macrófagos, algunas células B, células endoteliales vasculares, células de Langerhans en tejidos epiteliales, células dendríticas localizadas en tejidos linfáticos, células gliales del sistema nervioso central y similares, además de las células T colaboradoras maduras. Sin embargo, ya que resulta obvio que la infección por el VIH no se puede establecer solamente con la molécula de CD4, se ha sugerido la posible presencia de algún factor, distinto de la molécula de CD4, que es responsable de la infección por el VIH de la célula.

En 1996, se identificó una proteína de membrana celular denominada Fusina como el factor responsable de la infección por el VIH distinto de la molécula de CD4 (Science, 272, 872 (1996)). Se ha demostrado que esta molécula de Fusina es un receptor de SDF-1, en concreto, CXCR4. Además, se ha mostrado que SDF-1 inhibe específicamente la infección de VIH (X4) dirigida por células T *in vitro* (Nature, 382, 829 (1996), Nature, 382, 833 (1996)). Se puede considerar que SDF-1 se une a CXCR4 antes que el VIH, desmontando de ese modo el andamiaje para la infección de la célula por el VIH, lo que da como resultado la inhibición de la infección por el VIH.

Además, en el mismo periodo, se descubrió que otro receptor CCR5 de quimioquina, que es un receptor de RANTES, MIP-1 α , y MIP-1 β , se utiliza en la infección del VIH (R5) dirigida por macrófagos (Science, 272, 1955 (1996)).

- 5 Por lo tanto, lo que pueda competir con el VIH por CXCR4 y CCR5 o lo que se pueda unir a un virus VIH y evitar que dicho virus se una a CXCR4 y CCR5 puede ser un inhibidor de la infección por el VIH. Además, hay un caso en el que se ha mostrado que un compuesto de bajo peso molecular descubierto como inhibidor de la infección por el VIH es en realidad un antagonista de CXCR4 (Nature Medicine, 4, 72 (1998)).
- 10 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos que tienen actividad antagonista frente a CXCR4 son eficaces, tal como para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes, enfermedades alérgicas, infecciones (particularmente infección por el VIH), y enfermedades asociadas con las infecciones, enfermedades psiconeuróticas, enfermedades cerebrales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades cancerígenas y similares. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento médico celular y la
- 15 terapia de regeneración.

Hasta la fecha, se ha informado de algunos compuestos que tienen actividad antagonista frente a CXCR4. Por ejemplo, se divulga que un compuesto representado por la fórmula (X):



20

donde A^X representa

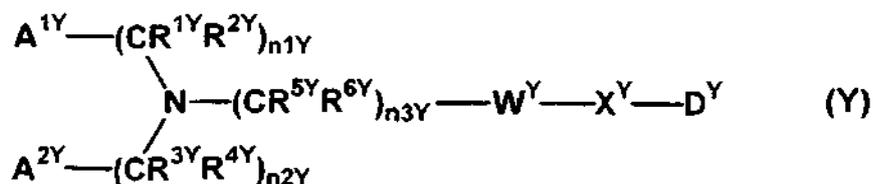


25

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

40

Además, se divulga que un compuesto representado por la fórmula (Y):

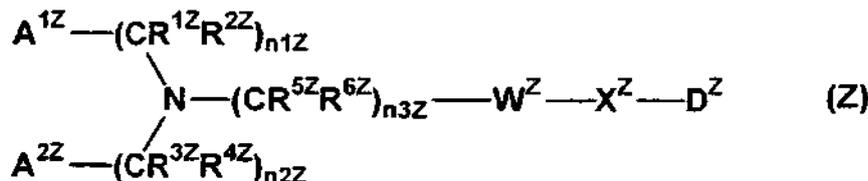


45

donde n1Y, n2Y y n3Y representan de 0 a 3; R^{1Y}, R^{2Y}, R^{3Y}, R^{4Y}, R^{5Y} y R^{6Y} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono; A^{1Y} y A^{2Y} representan cada uno independientemente un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico

opcionalmente sustituido; W^Y representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono; X^Y representa O, CH_2 , o NR^{11Y} ; D^Y representa $-Q^Y-Y^Y-B^Y$; Q^Y representa un enlace sencillo o $-CO-$ donde X^Y es NR^{11Y} ; Y^Y representa $-(CR^{18Y}R^{19Y})_{m3Y}$; R^{18Y} y R^{19Y} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono; $m3Y$ representa de 0 a 6; B^Y representa $-NR^{25Y}R^{26Y}$; y R^{25Y} y R^{26Y} representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono donde X^Y no es CH_2 , y solamente se extrajeron las partes necesarias con respecto a la definición de cada grupo), o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, tiene actividad antagonista frente a CXCR4 (véase el documento WO2004/024697).

10 Además, se divulga que un compuesto representado por la fórmula (Z):



15 donde $n1Z$, $n2Z$ y $n3Z$ representan de 0 a 3; R^{1Z} , R^{2Z} , R^{3Z} , R^{4Z} , R^{5Z} y R^{6Z} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, y R^{5Z} y R^{6Z} pueden formar un grupo carbonilo junto con un átomo de carbono; A^{1Z} y A^{2Z} representan cada uno independientemente un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido; W^Z representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido; X^Z representa O, CH_2 , o NR^{11Z} ; D^Z representa $-Q^Z-Y^Z-B^Z$; Q^Z representa un enlace sencillo, $-CO-$, $-CONH-$, o NR^{12Z} donde X^Z es CH_2 ; Y^Z representa $-(CR^{18Z}R^{19Z})_{m3Z}$; R^{18Z} y R^{19Z} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono; $m3Z$ representa de 0 a 6; B^Z representa $-NR^{25Z}R^{26Z}$; y R^{25Z} y R^{26Z} representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 15 átomos de carbono donde X^Z no es CH_2 , y solamente se extrajeron las partes necesarias con respecto a la definición de cada grupo), o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, tiene actividad antagonista frente a CXCR4 (véase el documento WO 2005/085209).

Bibliografía de Patente 1 Documento WO 2003/029218
 Bibliografía de Patente 2 Documento WO 2004/024697
 Bibliografía de Patente 3 Documento WO 2005/085209

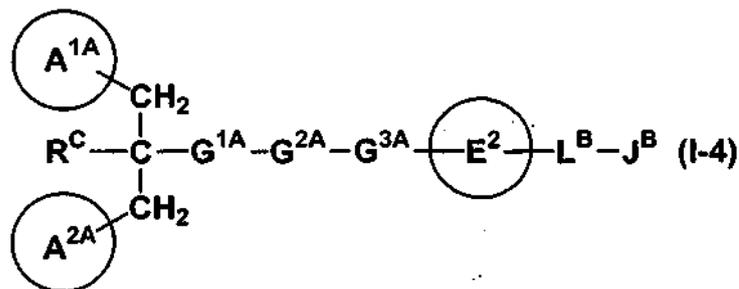
30 Divulgación de la invención

35 Se desea con empeño desarrollar un antagonista de CXCR4 que sea útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias e inmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar, rechazo de órgano transplantado, etc.), enfermedades alérgicas, infecciones (por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.), y enfermedades cancerígenas (por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, etc.), o de un agente para terapia de regeneración, y que además cause pocos efectos secundarios y sea seguro.

40 Los presentes inventores han realizado estudios profundos y han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) que se describe posteriormente en el presente documento tiene sorprendentemente una fuerte actividad antagonista frente a CXCR4, y de ese modo se ha completado la presente invención.

La presente invención se refiere a

45 [1] Un compuesto de fórmula (I-4):

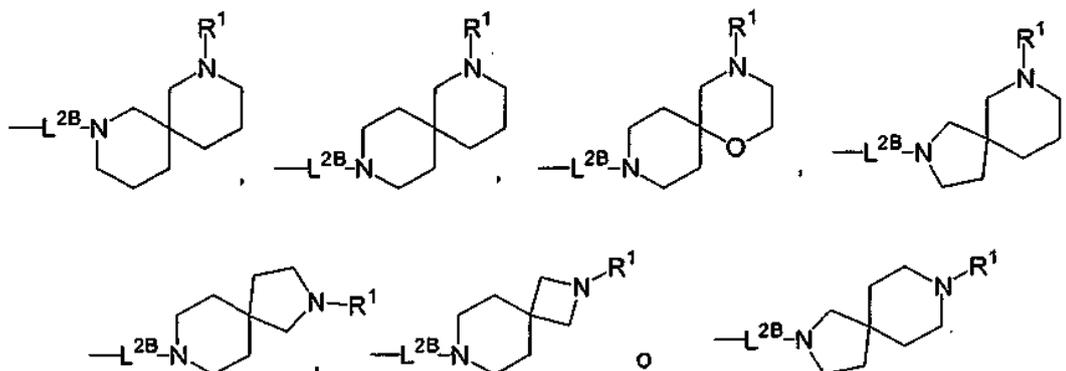


50 donde el anillo A^{1A} y el anillo A^{2A} representan cada uno independientemente un anillo de imidazol, un anillo de benzoimidazol, o un anillo de piridina,

el anillo E² representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclopentano, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, un grupo -COO-hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo o un grupo -COO-hidrocarburo alifático;

R^C representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector, (4) un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, (5) un grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, o (6) un grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector;

y -L^B-J^B representa (a) -L^{1B}-J^{1B} donde L^{1B} representa -CH₂-NH- o -CO-NH-, donde el átomo de nitrógeno está enlazado a J^{1B}, y J^{1B} representa un anillo carbocíclico monocíclico C₄₋₇ sustituido con un grupo amino mono o disustituido, o (b)



donde L^{2B} representa -CH₂- o -CO- y R¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo monocíclico, o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo monocíclico que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄, G^{1A} representa un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico;

G^{2A} representa un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con (1) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo, (2) un grupo alquilo que está sustituido con un grupo hidroxilo sustituido con un grupo aceto, (3) un grupo acilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄, (5) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con pirrolidina, morfolina o piperidina, (6) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₄, y (7) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo carboxilo;

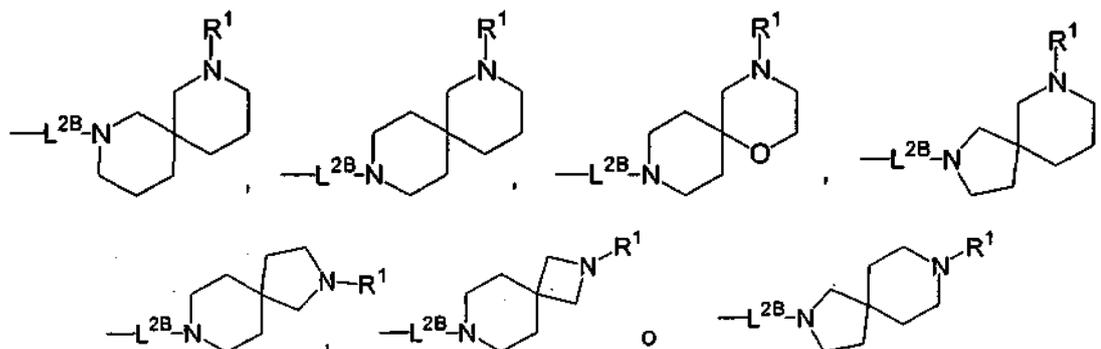
G^{3A} representa un enlace, o un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[2] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, donde el grupo protector es un grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo oxo, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[3] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, donde G^{3A} es un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

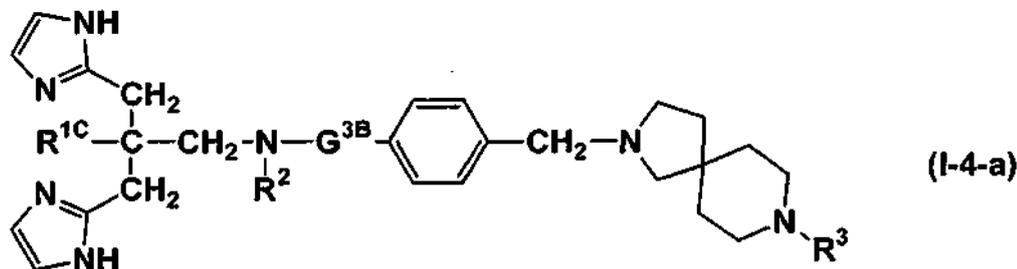
[4] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, donde -L^B-J^B es (a) -L^{1B}-J^{1B}, donde L^{1B} y J^{1B} son como se han definido en el apartado [1] descrito anteriormente, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[5] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, donde -L^B-J^B es (b)



donde R^1 y L^{2B} son como se han definido en el apartado [1] descrito anteriormente, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[6] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, donde la fórmula (I) es la fórmula (I-4-a):



5

donde G^{3B} representa $-CH_2-$ o $-CO-$, R^{1C} representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo acetiloxi, R^2 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxietilo, acetilo, metoxietilo, pirrolidinietilo, morfolinietilo, hidroximetilcarbonilo, dimetilaminoetilo o acetilaminoetilo, y R^3 representa un grupo alquilo C_{1-4} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado C_{5-7} o un grupo (3-metil-2-tienil)metilo, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

10

[7] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, que es

15

(2) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]acetoamida,

(3) 3-((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propanol,

(4) 2-((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)etanol,

20

(5) N-[2-ciano-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]acetoamida,

(6) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)benzamida,

(7) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)-N-(2-metoxietil)benzamida,

25

(8) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]benzamida,

(9) 2-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]acetoamida,

30

(10) N-[3-hidroxi-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]acetoamida,

(11) N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)benzamida,

(12) N-(2-acetoamidaetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)benzamida,

35

(13) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)-N-[2-(4-morfolinil)etil]benzamida, o

(14) acetato de 3-((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)benzoi)amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo,

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

40

[8] El compuesto de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, que es

(1) 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]-1-propanamina,

(2) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)anilina,

45

(3) N-[4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]acetamida,

(4) acetato de 3-(acetil{4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo,

(5) 3-((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propanonitrilo,

50

(6) 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-((4-((8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)amino)metil]-1-propanol,

(7) acetato de 2-((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)etilo,

(8) ((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acetato de etilo,

55

(9) ácido ((4-((8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil)[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acético,

- (10) N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(2-metoxietil)-1-propanamina,
- (11) N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-propanamina,
- 5 (12) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-1,2-etanodiamina,
- (13) 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida,
- (14) 2-(4-{[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil}bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo,
- 10 (15) 4-({[4-(1-azepanil)ciclohexil]amino}metil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida,
- (16) ácido 2-(4-{[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil}bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxílico,
- (17) N-(2-aminoetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- 15 (18) N-(3-aminopropil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- (19) N-(4-aminobutil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- 20 (20) N-(5-aminopentil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- (21) N-(6-aminoheptil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- (22) N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,
- 25 (23) N-({[1-(1-cicloheptil-4-piperidinil)metil]-4-piperidinil}metil)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,
- (24) ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanoil]amino}acetato de etilo,
- 30 (25) N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,
- (26) N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-N-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,
- una sal del mismo, o un solvato del mismo.
- 35 [9] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, una sal del mismo, o un solvato del mismo.
- [10] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [9] descrito anteriormente, que es un antagonista de CXCR4.
- [11] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [9] descrito anteriormente, que es un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4, o un agente para terapia de regeneración.
- 40 [12] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [11] descrito anteriormente, donde la enfermedad mediada por CXCR4 es infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, metástasis de cáncer, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar o rechazo de órgano transplantado, o el agente para la terapia de regeneración es un agente para tratamiento médico de
- 45 transplante.
- [13] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [12] descrito anteriormente, donde la enfermedad mediada por CXCR4 es infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- [14] Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y una o más clases seleccionadas entre inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de la proteasa, antagonista de CCR2, antagonista de CCR3, antagonista de CCR4, antagonista de CCR5, antagonista de CXCR4, inhibidor de la VIH integrasa, inhibidor de fusión, antagonista de CD4, anticuerpo frente al antígeno de superficie de VIH, ARN de silenciamiento dirigido a un factor relacionado con el VIH, y vacuna contra el VIH.
- 50 [15] Un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con el apartado [1] descrito anteriormente, una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4 o como agente para terapia de regeneración, donde la enfermedad mediada por CXCR4 se selecciona entre infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, metástasis de cáncer, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar o rechazo de órgano transplantado, o el agente para la terapia de regeneración es un agente para el tratamiento médico de
- 60 transplante.

Efecto de la intención

65 El compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista frente a CXCR4 y por lo tanto es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades asociadas con CXCR4, en concreto, enfermedades mediadas por CXCR4.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la presente memoria descriptiva, "enlazar" significa unir directamente sin la mediación de otro átomo entre los mismos.

5 En la presente memoria descriptiva, "grupo cíclico" incluye, por ejemplo, un anillo monocíclico o condensado, un anillo con puente, un anillo con enlace espiro y similares. Este "anillo monocíclico o condensado" incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico monocíclico o condensado C₃₋₁₅, un anillo heterocíclico monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre y similares. El "anillo carbocíclico monocíclico o condensado C₃₋₁₅" incluye un anillo carbocíclico insaturado monocíclico o condensado C₃₋₁₅, o uno parcial o completamente saturado del mismo. Ejemplos del "anillo carbocíclico insaturado monocíclico o condensado C₃₋₁₅, o uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos de, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclodecano, ciclododecano, cicloundecano, ciclohexadecano, cicloheptadecano, ciclooctadecano, ciclohepteno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno. Entre estos, ejemplos del "anillo carbocíclico aromático monocíclico o condensado C₃₋₁₅" incluyen anillos de benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno, antraceno y similares.

Ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen un anillo heterocíclico insaturado monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, o uno parcial o completamente saturado del mismo. Ejemplos del "anillo heterocíclico insaturado monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, o uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos de, por ejemplo, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzoazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, 5H-ciclopenta[b]pirazina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol, pirido[2,3-b]pirazina, pirido[3,4-b]pirazina, [1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina, tieno[2,3-b]pirazina, 3,4-dihidro-2H-pirazino[2,3-b][1,4]oxazina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, imidazo[1,2-a]pirazina, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, furo[3,2-b]piridina, pirido[2,3-d]pirimidina, 2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-b]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-

1,6-naftilidina, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]azepina, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridina, 2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridina, hexahidro-1H-pirrolidina, octahidrociclopenta[c]pirrol, octahidrociclopenta[b]pirrol, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-c]pirrol, hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol, hexahidro-2H-tieno[3,2-b]pirrol, decahidroquinolina, decahidro-2,6-naftilidina, octahidro-2H-quinolidina, octahidro-1H-pirido[1,2-c]pirimidina, octahidro-2H-1,4-benzooxazina, decahidro-1,5-naftilidina, octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina y similares. Entre estos, ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantridina, fenantrolina, perimidina y similares.

El "anillo con puente" incluye un anillo carbocíclico policíclico con puente y un anillo heterocíclico policíclico con puente. El "anillo carbocíclico policíclico con puente" incluye, por ejemplo, un anillo carbocíclico policíclico con puente C₄₋₁₅. Ejemplos del "anillo carbocíclico policíclico con puente C₄₋₁₅" incluyen anillos de biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano, noradamantano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.3.2]decano y similares.

Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con puente" incluyen, por ejemplo, un anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen, por ejemplo, un "anillo heterocíclico policíclico con puente de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre". Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con puente de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillos de azabicyclo[2.2.1]heptano, oxabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, oxabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, 1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, 3-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano y similares.

El "anillo con enlace espiro" incluye un anillo carbocíclico policíclico con enlace espiro y un anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro. Ejemplos del "anillo carbocíclico policíclico con enlace espiro" incluyen anillos de espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro [5.5]undecano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano y similares.

El "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro" incluye un anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. El "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluye un anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro de 7 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro de 7 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" en el presente documento incluyen anillos de azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,8-diazaespiro[5.5]undecano, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,2-dihidroespiro[indolo-3,4'-piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,3'-quinolina], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4.5]decano, 7-azaespiro[4.5]decano, 3-azaespiro[5.5]undecano, 2-azaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4.4]nonano, 7-azaespiro[3.5]nonano, 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4.5]decano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indol], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-quinolina], 1,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,5-diazaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,5-diazaespiro[3.5]nonano, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,8-diazaespiro[4.5]decano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,6-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1,8-diazaespiro[5.5]undecano, 6-azaespiro[3.5]nonano, 6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[5.5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5.5]undecano y similares.

En la presente memoria descriptiva, "grupo hidrocarburo alifático" incluye, por ejemplo, "grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado". Ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado" incluyen "grupo hidrocarburo

alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono", y ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" incluyen grupo alquilo C₁₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈, y grupo alquinilo C₂₋₈.

5 Ejemplos de grupo alquilo C₁₋₈ incluyen grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo, y los grupos isómeros de los mismos. Los grupos isómeros de propilo incluyen, por ejemplo, isopropilo y los grupos isómeros de butilo incluyen, por ejemplo, sec-butilo, terc-butilo.

10 Ejemplos del grupo alquenilo C₂₋₈ incluyen grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo, y octatrienilo, y los grupos isómeros de los mismos.

15 Ejemplos del grupo alquinilo C₂₋₈ incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, butadiinilo, pentadiinilo, hexadiinilo, heptadiinilo, octadiinilo, hexatriinilo, heptatriinilo, y octatriinilo, y los grupos isómeros de los mismos.

Ejemplos del grupo alquilo C₁₋₄ incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

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

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

25 El "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" o en el "grupo cíclico que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" no se limita de forma específica siempre que sea un sustituyente. Ejemplos de los mismos incluyen los siguientes sustituyentes definidos como T.

30 Ejemplos de T incluyen:

(1) grupo hidrocarburo alifático,

(2) grupo alquilideno C₁₋₈ (por ejemplo, grupo metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, heptilideno, u octilideno, y los isómeros de los mismos, etc.),

35 (3) grupo cíclico,

(4) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilmetilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, feniletilo, naftiletilo, piridiniletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, fenilmetilo, fenilpropilo, naftilpropilo, piridinilpropilo, etc.),

40 (5) grupo hidroxilo,

(6) grupo -O-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, etc.),

45 (7) grupo -O-cíclico (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, naftiloxi, piridiniloxi, etc.),

(8) grupo -O-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, fenilmetoxi, etc.),

(9) grupo mercapto,

(10) grupo -S-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, propeniltio, buteniltio, penteniltio, hexeniltio, propiniltio, butiniltio, pentiniltio, hexiniltio, etc.),

50 (11) grupo -S-cíclico (por ejemplo, ciclopropiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, feniltio, naftiltio, piridiniltio, etc.),

(12) grupo -S-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetiltio, ciclohexilmetiltio, fenilmetiltio, etc.),

(13) grupo -S(O)-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, terc-butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo, heptilsulfinilo, octilsulfinilo, propenilsulfinilo, butenilsulfinilo, pentenilsulfinilo, hexenilsulfinilo, propinilsulfinilo, butinilsulfinilo, pentinilsulfinilo, hexinilsulfinilo, etc.),

55 (14) grupo -S(O)-cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfinilo, ciclopentilsulfinilo, ciclohexilsulfinilo, fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, piridinilsulfinilo, etc.),

(15) grupo -S(O)-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfinilo, ciclohexilmetilsulfinilo, fenilmetilsulfinilo, etc.),

60 (16) grupo -SO₂-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo, octilsulfonilo, propenilsulfonilo, butenilsulfonilo, pentenilsulfonilo, hexenilsulfonilo, propinilsulfonilo, butinilsulfonilo, pentinilsulfonilo, hexinilsulfonilo, etc.),

65 (17) grupo -SO₂-cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, piridinilsulfonilo, etc.),

(18) grupo -SO₂-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfonilo, ciclohexilmetilsulfonilo,

fenilmetilsulfonilo, etc.),

(19) grupo -O-CO-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoiloxi, etanoiloxi, propanoiloxi, isopropanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, terc-butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, propenoiloxi, butenoiloxi, pentenoiloxi, hexenoiloxi, propinoiloxi, butinoiloxi, pentinoiloxi, hexinoiloxi, etc.),

(20) grupo -O-CO-cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, fenilcarboniloxi, naftilcarboniloxi, piridinilcarboniloxi, etc.),

(21) grupo -O-CO-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoiloxi, ciclohexilmetanoiloxi, fenilmetanoiloxi, etc.),

(22) grupo -CO-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoílo, etanoílo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, isobutanoílo, terc-butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, propenoílo, butenoílo, pentenoílo, hexenoílo, propinoílo, butinoílo, pentinoílo, hexinoílo, etc.),

(23) grupo -CO-cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, piridinilcarbonilo, etc.),

(24) grupo -CO-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoílo, ciclohexilmetanoílo, fenilmetanoílo, etc.),

(25) grupo oxo,

(26) grupo tioxo,

(27) grupo sulfino,

(28) grupo sulfo,

(29) grupo amino,

(30) grupo amino mono o disustituido (el "sustituyente" en el "grupo amino mono o disustituido" incluye en el presente documento, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico, y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, y ejemplos de los mismos incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, diheptilamino, dioctilamino, N-metil-N-etilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, fenilamino, difenilamino, dibencilamino, N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-bencil-N-metilamino, N-bencil-N-etilamino, N-ciclohexil-N-propilamino, etc.),

(31) grupo sulfamoílo,

(32) grupo sulfamoílo mono o disustituido (el "sustituyente" en el "grupo sulfamoílo mono o disustituido" incluye, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico, y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, y ejemplos de los mismos incluyen N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo, N-propilsulfamoílo, N-isopropilsulfamoílo, N-butilsulfamoílo, N-isobutilsulfamoílo, N-(terc-butil)sulfamoílo, N-pentilsulfamoílo, N-hexilsulfamoílo, N-heptilsulfamoílo, N-octilsulfamoílo, N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo, N,N-dipropilsulfamoílo, N,N-dibutilsulfamoílo, N,N-dipentilsulfamoílo, N,N-dihexilsulfamoílo, N-metil-N-etilsulfamoílo, N-ciclopropilsulfamoílo, N-ciclopentilsulfamoílo, N-ciclohexilsulfamoílo, N-fenilsulfamoílo, N,N-difenilsulfamoílo, N,N-dibencilsulfamoílo, N-fenil-N-metilsulfamoílo, N-fenil-N-etilsulfamoílo, N-bencil-N-metilsulfamoílo, N-bencil-N-etilsulfamoílo, N-ciclohexil-N-propilamino, etc.),

(33) grupo carboxi,

(34) grupo -COO-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo, etc.),

(35) grupo -COO-cíclico (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, piridiniloxicarbonilo, etc.),

(36) grupo -COO-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetoxicarbonilo, ciclohexilmetoxicarbonilo, fenilmetoxicarbonilo, etc.),

(37) grupo carbamoílo,

(38) grupo carbamoílo mono o disustituido (el "sustituyente" en el "grupo carbamoílo mono o disustituido" en el presente documento incluye, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico; y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, y ejemplos de los mismos incluyen N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-isobutilcarbamoílo, N-(terc-butil)carbamoílo, N-pentilcarbamoílo, N-hexilcarbamoílo, N-heptilcarbamoílo, N-octilcarbamoílo, N-ciclopropilcarbamoílo, N-ciclopentilcarbamoílo, N-ciclohexilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N,N-dibutilcarbamoílo, N,N-dipentilcarbamoílo, N,N-dihexilcarbamoílo, N-metil-N-etilcarbamoílo, N,N-difenilcarbamoílo, N,N-dibencilcarbamoílo, N-fenil-N-metilcarbamoílo, N-fenil-N-etilcarbamoílo, N-bencil-N-metilcarbamoílo, N-bencil-N-etilcarbamoílo, etc.),

(39) grupo -NH-CO-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metanoilamino, etanoilamino, propanoilamino, isopropanoilamino, butanoilamino, isobutanoilamino, terc-butanoilamino, pentanoilamino, hexanoilamino, heptanoilamino, octanoilamino, propenoilamino, butenoilamino, pentenoilamino, hexenoilamino, propinoilamino, butinoilamino, pentinoilamino, hexinoilamino, etc.),

(40) grupo -NH-CO-cíclico (por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, piridinilcarbonilamino, etc.),

(41) grupo -NH-CO-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetanoilamino, ciclohexilmetanoilamino, fenilmetanoilamino, etc.),

(42) grupo -NH-SO₂-hidrocarburo alifático (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino,

- isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, heptilsulfonilamino, octilsulfonilamino, propenilsulfonilamino, butenilsulfonilamino, pentenilsulfonilamino, hexenilsulfonilamino, propinilsulfonilamino, butinilsulfonilamino, pentinilsulfonilamino, hexinilsulfonilo, etc.),
- 5 (43) grupo -NH-SO₂-cíclico (por ejemplo, ciclopropilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino, ciclohexilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, naftilsulfonilamino, piridinilsulfonilo, etc.),
- (44) grupo -NH-SO₂-hidrocarburo alifático-cíclico (por ejemplo, ciclopentilmetilsulfonilamino, ciclohexilmetilsulfonilamino, fenilmetilsulfonilo, etc.),
- (45) grupo ciano,
- 10 (46) grupo hidrazino,
- (47) grupo nitro,
- (48) grupo nitroso,
- (49) grupo imino,
- 15 (50) grupo imino monosustituido (el "sustituyente" en el grupo imino monosustituido incluye, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo alifático, (2) grupo cíclico, (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, (4) grupo hidroxilo, (5) grupo -O-hidrocarburo alifático, (6) grupo -O-cíclico, y (7) grupo -O-hidrocarburo alifático-cíclico, y ejemplos de los mismos incluyen metilimino, etilimino, propilimino, isopropilimino, butilimino, isobutilimino, (terc-butil)imino, pentilimino, hexilimino, heptilimino, octilimino, ciclopropilimino, ciclopentilimino, ciclohexilimino, fenilimino, bencilimino, hidroxiiimino, etoxiiimino, propoxiiimino, isopropoxiiimino, butoxiiimino, ciclopentoxiiimino, ciclohexiloxiiimino, fenoxiiimino, benciloxiiimino, etc.),
- (51) átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, cloro, átomos de bromo, átomo de yodo, etc.),
- (52) grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, etc.), y
- 25 (53) grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, etc.).

Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible opcional en un número sustituible opcional. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 8, y más preferentemente de 1 a 5. El "grupo hidrocarburo alifático" y el "grupo cíclico" de T son como se han definido anteriormente. Además, "-hidrocarburo alifático-" significa un grupo hidrocarburo alifático divalente e incluye, por ejemplo, un grupo divalente en el que un átomo de hidrógeno opcional se retira adicionalmente del "grupo hidrocarburo alifático".

El "grupo básico" en el "grupo que tiene un grupo básico" no se limita de forma específica siempre que tenga un átomo de nitrógeno básico. Ejemplos de los mismos incluyen (a) grupo amino, (b) grupo amidino, (c) grupo guanidino, (d) grupo hidrazino, (e) grupo amino mono o disustituido, (f) grupo amidino mono, di o trisustituido, (g) grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido, (h) grupo hidrazino mono, di o trisustituido, y (i) anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes. Ejemplos de "sustituyente" en el "grupo amino mono o disustituido" en el presente documento incluyen (1) grupo cíclico sustituido con un sustituyente o sustituyentes (el sustituyente incluye los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente y grupo cíclico es como se ha definido anteriormente), (2) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un sustituyente o sustituyentes (el sustituyente incluye los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente e hidrocarburo alifático es como se ha definido anteriormente), (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico sustituido con un sustituyente o sustituyentes (el sustituyente incluye los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente y los grupos hidrocarburo alifático y cíclico son como se han definido anteriormente),

45 y (4) los sustituyentes que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible opcional en un número sustituible opcional. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 8, y más preferentemente de 1 a 5. Ejemplos de los mismos incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, heptilamino, octilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, diheptilamino, dioctilamino, N-metil-N-etilamino, ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, fenilamino, difenilamino, dibencilamino, N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-bencil-N-metilamino, N-bencil-N-etilamino, N-bencil-N-ciclohexilamino, N-ciclohexil-N-propilamino, N-ciclohexil-N-(3-hidroxipropil)amino, N-(4-hidroxiciclohexil)-N-propilamino, N-(4-hidroxiciclohexil)-N-(3-hidroxipropil)amino, N-(4-hidroxiciclohexil)metil-N-propilamino, N-ciclohexil-N-acetilamino, N-(3-metoxipropil)-N-propilamino, N-(2-carboxietil)-N-propilamino, N-(2-etilpropil)-N-propilamino, N-ciclohexil-N-(metilsulfonil)amino, N-(tetrahidropiran-4-il)-N-propilamino, y N-(indan-2-il)-N-propilamino.

Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo amidino mono, di o trisustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente), (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclico son como se han definido anteriormente). Ejemplos del "grupo amidino mono, di o trisustituido" incluyen metilamidino, etilamidino, propilamidino, isopropilamidino, butilamidino, isobutilamidino, terc-butilamidino, pentilamidino, hexilamidino, heptilamidino, octilamidino, N,N-dimetilamidino, N,N'-dimetilamidino, N,N,N'-trimetilamidino, N,N-dietilamidino, N,N'-dietilamidino, N,N,N'-trietilamidino, N,N-dipropilamidino, N,N'-dipropilamidino, N,N,N'-tripropilamidino, N,N-dibutilamidino, N,N'-dibutilamidino, N,N,N'-tributilamidino, N,N-dipentilamidino, N,N'-dipentilamidino, N,N,N'-tripentilamidino, N,N-dihexilamidino, N,N'-dihexilamidino, N,N,N'-trihexilamidino, N,N-diheptilamidino, N,N'

diheptilamidino, N,N,N'-triheptilamidino, N,N-dioctilamidino, N,N'-dioctilamidino, N,N,N'-trioctilamidino, N-metil-N-etilamidino, N-metil-N'-etilamidino, ciclopropilamidino, ciclopentilamidino, ciclohexilamidino, fenilamidino, N,N-difenilamidino, N,N'-difenilamidino, N,N,N'-trifenilamidino, N,N-dibencilamidino, N,N'-dibencilamidino, N,N,N'-tribencilamidino, N-fenil-N'-metilamidino, N-fenil-N'-etilamidino, N-bencil-N-metilamidino, y N-bencil-N-etilamidino.

5 Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente), y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclico son como se han definido anteriormente). Ejemplos del "grupo guanidino mono, di, tri o tetrasustituido" incluyen, por ejemplo,
 10 metilguanidino, etilguanidino, propilguanidino, isopropilguanidino, butilguanidino, isobutilguanidino, terc-butilguanidino, pentilguanidino, hexilguanidino, heptilguanidino, octilguanidino, N,N-dimetilguanidino, N,N'-dimetilguanidino, N,N,N'-trimetilguanidino, N,N,N',N"-tetrametilguanidino, N,N-dietilguanidino, N,N'-dietilguanidino, N,N,N'-trietilguanidino, N,N,N',N"-tetraetilguanidino, N,N-dipropilguanidino, N,N'-dipropilguanidino, N,N,N'-tripropilguanidino, N,N,N',N"-tetrapropilguanidino, N,N-dibutilguanidino, N,N'-dibutilguanidino, N,N,N'-tributilguanidino, N,N,N',N"-tetrabutilguanidino, N,N-dipentilguanidino, N,N'-dipentilguanidino, N,N,N'-tripentilguanidino, N,N,N',N"-tetrapentilguanidino, N,N-dihexilguanidino, N,N'-dihexilguanidino, N,N,N'-trihexilguanidino, N,N,N',N"-tetrahexilguanidino, N,N-diheptilguanidino, N,N'-diheptilguanidino, N,N,N'-triheptilguanidino, N,N,N',N"-tetraheptilguanidino, N,N-dioctilguanidino, N,N'-dioctilguanidino, N,N,N'-trioctilguanidino, N,N,N',N"-tetraoctilguanidino, N-metil-N-etilguanidino, N-metil-N'-etilguanidino, ciclopropilguanidino,
 20 ciclopentilguanidino, ciclohexilguanidino, fenilguanidino, N,N-difenilguanidino, N,N'-difenilguanidino, N,N,N'-trifenilguanidino, N,N,N',N"-tetrafenilguanidino, N,N-dibencilguanidino, N,N'-dibencilguanidino, N,N,N'-tribencilguanidino, N,N,N',N"-tetrabencilguanidino, N-fenil-N'-metilguanidino, N-fenil-N'-etilguanidino, N-bencil-N-metilguanidino, y N-bencil-N-etilguanidino.

25 Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrazino mono, di o tri sustituido" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático (que es como se ha definido anteriormente), (2) grupo cíclico (que es como se ha definido anteriormente), y (3) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico (los grupos hidrocarburo alifático y cíclico son como se han definido anteriormente). Ejemplos del "grupo hidrazino mono, di o tri sustituido" incluyen, por ejemplo,
 30 metilhidrazino, etilhidrazino, propilhidrazino, isopropilhidrazino, butilhidrazino, isobutilhidrazino, terc-butilhidrazino, pentilhidrazino, hexilhidrazino, heptilhidrazino, octilhidrazino, N,N-dimetilhidrazino, N,N'-dimetilhidrazino, N,N,N'-trimetilhidrazino, N,N-dietilhidrazino, N,N'-dietilhidrazino, N,N,N'-trietilhidrazino, N,N-dipropilhidrazino, N,N'-dipropilhidrazino, N,N,N'-tripropilhidrazino, N,N-dibutilhidrazino, N,N'-dibutilhidrazino, N,N,N'-tributilhidrazino, N,N-dipentilhidrazino, N,N'-dipentilhidrazino, N,N,N'-tripentilhidrazino, N,N-dihexilhidrazino, N,N'-dihexilhidrazino, N,N,N'-trihexilhidrazino, N,N-diheptilhidrazino, N,N'-diheptilhidrazino, N,N,N'-triheptilhidrazino, N,N-dioctilhidrazino, N,N'-dioctilhidrazino, N,N,N'-trioctilhidrazino, N-metil-N-etilhidrazino, N-metil-N'-etilhidrazino, ciclopropilhidrazino,
 35 ciclohexilhidrazino, ciclohexilhidrazino, fenilhidrazino, N,N-difenilhidrazino, N,N'-difenilhidrazino, N,N,N'-trifenilhidrazino, N,N-dibencilhidrazino, N,N'-dibencilhidrazino, N,N,N'-tribencilhidrazino, N-fenil-N'-metilhidrazino, N-fenil-N'-etilhidrazino, N-bencil-N-metilhidrazino, y N-bencil-N-etilhidrazino.

40 El "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico que es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 11 miembros que tiene, como heteroátomos, al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados y tiene basicidad y similares. Ejemplos del "anillo heterocíclico que es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 11 miembros que tiene, como heteroátomos, al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados y tiene basicidad" en el presente documento, incluyen anillos de pirrol, imidazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, perhidroazepina, perhidrodiazepina, indolina, isoindolina, quinazolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, tetrahydro-naftiridina, quinoxalina, tetrahydroquinoxalina, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, carbazol, tetrahydrocarbazol, azabicyclo[3.2.1]octano, quinuclidina, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,5-diazaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,5-diazaespiro[3.5]nonano, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,6-diazaespiro[4.4]nonano, 1,8-diazaespiro[4.5]decano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,6-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1,8-diazaespiro[5.5]undecano, 6-azaespiro[3.4]octano, 6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[5.5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, y 1-tia-4,8-diazaespiro[5.5]undecano.

60 El "sustituyente" en el "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible opcional en un número sustituible opcional. El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 8, y más preferentemente de 1 a 5.

65

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "sustituyente" en el "un anillo de imidazol que puede tener un sustituyente o sustituyentes, un anillo de benzoimidazol que puede tener un sustituyente o sustituyentes, o un anillo de piridina que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por el anillo A^{1A} y el anillo A^{2A} incluyen los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 2.

En la presente memoria descriptiva, el "separador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" representado por B¹ y B², y el "separador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" representado por L significan el espacio donde de 1 a 4 átomos de la cadena principal se disponen en una línea. El "número de átomos de la cadena principal" se cuenta de modo que se minimice el número de átomos de la cadena principal. Por ejemplo, se cuenta que el número de átomos de 1,2-ciclopentileno es 2 y el número de átomos de 1,3-ciclopentileno es 3. Ejemplos del "separador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos" incluyen un grupo divalente compuesto por 1 a 4 grupos seleccionados opcionalmente entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, un átomo divalente de nitrógeno que puede tener un sustituyente, un grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes, y un grupo cíclico monocíclico de 3 a 8 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes, donde de 1 a 4 átomos de la cadena principal se disponen en una línea.

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

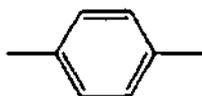
Ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen grupo alquileo C₁₋₄ (por ejemplo, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, etc.), grupo alquenilo C₂₋₄ (por ejemplo, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -(CH₂)₂-CH=CH-, -CH=CH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, etc.), y grupo alquínilo C₂₋₄ (por ejemplo, -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -C≡C-CH₂-, -(CH₂)₂-C≡C-, -C≡C-(CH₂)₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-, etc.). Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen los que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 2.

Ejemplos del "grupo cíclico monocíclico de 3 a 8 miembros divalente" en el "grupo cíclico monocíclico de 3 a 8 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen un grupo divalente que se puede obtener por eliminación opcional de dos átomos de hidrógeno del "grupo cíclico monocíclico C₃₋₈". Ejemplos del "grupo cíclico monocíclico C₃₋₈" en el presente documento incluyen "anillo carbocíclico monocíclico C₃₋₈" y "anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros". El "anillo carbocíclico monocíclico C₃₋₈" incluye un anillo carbocíclico monocíclico insaturado C₃₋₈, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Ejemplos del "anillo carbocíclico monocíclico insaturado C₃₋₈, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, y benceno. Entre estos, el "anillo carbocíclico monocíclico aromático C₃₋₈" incluye, por ejemplo, un anillo de benceno.

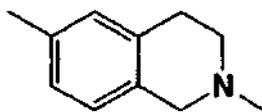
Ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros" incluyen "anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre". El "anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" en el presente documento incluye un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo. Ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico insaturado de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y uno parcial o completamente saturado del mismo" incluyen anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolisina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol,

tetrahydroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahydrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahydrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahydrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahydrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahydrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano y similares. Entre estos, ejemplos del "anillo heterocíclico monocíclico aromático de 3 a 8 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre" incluyen anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol y similares. Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo cíclico monocíclico de 3 a 8 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático sustituido con un sustituyente o sustituyentes (un sustituyente el presente documento incluye los que se han mostrado como ejemplo para T), (2) grupo cíclico sustituido con un sustituyente o sustituyentes (un sustituyente en el presente documento incluye los que se han mostrado como ejemplo para T), y (3) los sustituyentes que se ha mostrado como ejemplo para T, y similares, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 8, y preferentemente de 1 a 5.

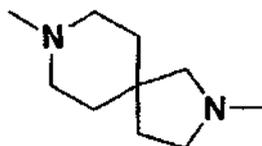
En la presente memoria descriptiva, el "separador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos" representado por E significa el espacio donde de 1 a 10 átomos de la cadena principal se disponen en una línea. El "número de átomos de la cadena principal" se cuenta de modo que se minimice el número de átomos de la cadena principal. Por ejemplo, se cuenta que el número de átomos de



es 4, el número de átomos de



es 6 y el número de átomos de



es 6. Ejemplos del "separador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos" incluyen un grupo divalente compuesto por 1 a 10 grupos seleccionados opcionalmente entre -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, un átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente, un grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes, y un grupo cíclico monocíclico de 3 a 15 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes, donde de 1 a 10 átomos de la cadena principal se disponen en una línea. El "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente" es como se ha definido anteriormente. Ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen un grupo alquileo C₁₋₁₀ (grupo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, y los isómeros de los mismos), un grupo alquenileno C₂₋₁₀ (grupo etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno, y los isómeros de los mismos), y un grupo alquinileno C₂₋₁₀ (grupo etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno, y los isómeros de los mismos). Además, ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático divalente opcionalmente sustituido que tiene de 1 al 10 átomos de carbono" incluyen (1) grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un sustituyente (donde el sustituyente incluye los que se han mostrado como ejemplo para T), (2) grupo cíclico sustituido con un sustituyente o sustituyentes (donde el sustituyente incluye los que se han mostrado como ejemplo para T), y (3) los sustituyentes que se han mostrado como ejemplo para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 2. El "grupo cíclico de 3 a 15 miembros divalente" en el "grupo cíclico de 3 a 15 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen, por ejemplo, un grupo divalente que se puede obtener por retirada de dos átomos de hidrógeno opcionales del "grupo cíclico de 3 a 15 miembros". Ejemplos del "grupo cíclico de 3 a 15 miembros" en el presente documento incluyen el anillo carbocíclico monocíclico o condensado C₃₋₁₅ que se ha definido anteriormente, un anillo carbocíclico policíclico con puente C₄₋₁₅, o un anillo carbocíclico policíclico con enlace espiro C₇₋₁₅, o un

anillo heterocíclico monocíclico o condensado de 3 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, un anillo heterocíclico policíclico con puente de 4 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre, y un anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro de 7 a 15 miembros que tiene, como heteroátomos, de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 2 átomos de azufre. El "sustituyente" en el "grupo cíclico de 3 a 15 miembros divalente que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye, por ejemplo, los sustituyentes que se han mostrado como ejemplo para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 2.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo monocíclico de 3 a 8 miembros que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por el anillo E¹ tiene el mismo significado que se ha definido en B¹.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "sustituyente" en el "anillo de benceno que puede tener un sustituyente o sustituyentes, anillo de ciclohexano que puede tener un sustituyente o sustituyentes, anillo de pirrolidina que puede tener un sustituyente o sustituyentes, o anillo de piperidina que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por el anillo E² incluyen un grupo hidrocarburo alifático que puede tener un sustituyente o sustituyentes, un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, y un grupo -COO-hidrocarburo alifático. Ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo alifático que puede tener un sustituyente o sustituyentes" en el presente documento incluyen un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, y un grupo -COO-hidrocarburo alifático.

En la presente memoria descriptiva, el "-(átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente)-" en "-(hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes)-(átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente)-" representado por L^A tiene el mismo significado que en el "átomo de nitrógeno divalente que puede tener un sustituyente". Ejemplos del "hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" en el "hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen un grupo alquileo C₁ a 3 (por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, etc.), un grupo alquenileno C₂₋₃ (por ejemplo, etenileno, propenileno, etc.), y un grupo alquinileno C₂₋₃ (por ejemplo, etinileno, propinileno, etc.). Ejemplos del "sustituyente" en el "hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluyen los que se han mostrado como ejemplo para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 3.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo hidrocarburo alifático divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por L^A es como se ha definido anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por J incluyen (1) un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (2) un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo cíclico sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, y (3) un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes. Además, ejemplos del "grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por J incluyen (1) un grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (2) un grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo cíclico sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, y (3) un grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes. Ejemplos del "grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por J incluyen (1) un grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (2) un grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo cíclico sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, y (3) un grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes. Además, ejemplos del "grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por J incluyen (1) un grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (2) un grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo cíclico sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, y (3) un grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes. En el presente documento, el "grupo cíclico monocíclico o condensado" en el "grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" tiene el mismo significado que en el "grupo cíclico monocíclico o condensado" en el "grupo cíclico". El "grupo cíclico con enlace espiro" en el "grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener

un sustituyente o sustituyentes" tiene el mismo significado que en el "grupo cíclico policíclico con enlace espiro" en el "grupo cíclico". El "grupo cíclico con puente" en el "grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" tiene el mismo significado que en el "grupo cíclico policíclico con puente" en el "grupo cíclico".

5 En la presente memoria descriptiva, el "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro o anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados" en el "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro o anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados, y que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico y también puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por J incluye un anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados, y un anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados. Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con enlace espiro que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados" incluyen, por ejemplo, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,8-diazaespiro[5.5]undecano, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,2-dihidroespiro[indolo-3,4'-piperidina], 2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[piperidina-4,3'-quinolina], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinolina], 8-azaespiro[4.5]decano, 8-azaespiro[4.5]decano, 7-azaespiro[4.5]decano, 3-azaespiro[5.5]undecano, 2-azaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4.4]nonano, 7-azaespiro[3.5]nonano, 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piperidina], 3,4-dihidro-1H-espiro[naftaleno-2,4'-piperidina], 2-azaespiro[4.5]decano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indol], 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,4'-isoquinolina], 1',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclohexano-1,3'-quinolina], 1,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,5-diazaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[3.5]nonano, 1,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,5-diazaespiro [3.5]nonano, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,6-diazaespiro[4.4]nonano, 1,8-diazaespiro[4.5]decano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.4]octano, 1,6-diazaespiro[4.5]decano, 2,6-diazaespiro[3.5]nonano, 1,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1,8-diazaespiro[5.5]undecano, 6-azaespiro[3.5]nonano, 6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.4]octano, 1,7-diazaespiro[5.5]undecano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 1-tia-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1-tia-4,8-diazaespiro[5.5]undecano y similares. Ejemplos del "anillo heterocíclico policíclico con puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y también puede tener un átomo o átomos de oxígeno y/o un átomo o átomos de azufre opcionalmente oxidados" incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo [2.2.2]octano, 1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, 3-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano y similares.

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

"(1) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en dos (a) anillos monocíclicos de 4 a 8 miembros compuestos por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, con enlace espiro" significa que dos anillos seleccionados opcionalmente entre "(a) anillos monocíclicos de 4 a 8 miembros compuestos por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de carbono compartido puede ser cualquier átomo de carbono siempre que sea un átomo de carbono que constituya el anillo monocíclico.

"(2) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en (a) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y (b) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono, con enlace espiro" significa que un anillo seleccionado opcionalmente entre "(a) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono" y un anillo seleccionado opcionalmente entre "(b) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de carbono compartido puede ser cualquier átomo de carbono siempre que sea un átomo de carbono que constituya el anillo monocíclico.

"(3) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en dos (b) anillos monocíclicos compuestos por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono, con enlace espiro" significa que dos anillos seleccionados opcionalmente entre "(b) anillos monocíclicos compuestos por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" comparten un átomo de carbono. El átomo de carbono compartido puede ser cualquier átomo de carbono siempre que sea un átomo de carbono que constituya el anillo monocíclico.

Además, ejemplos del "anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono" incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, 1,4-diazepano, azocano, 1,4-diazocano, 1,5-diazocano, y similares.

Ejemplos del "anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono" incluyen, por ejemplo, 1,4-oxazepano, 1,4-oxazocano, 1,5-oxazocano y similares.

Ejemplos del "(1) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en dos (a) anillos monocíclicos de 4 a 8 miembros compuestos por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, con enlace espiro", incluyen, por ejemplo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2,7-diazaespiro[4.5]decano, 2,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,8-diazaespiro[5.5]undecano, 2,6-diazaespiro[3.5]nonano, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decano, 1,4,9-triazaespiro[5.5]undecano y similares.

Ejemplos de "(2) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en (a) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y (b) un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros compuesto por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono, con enlace espiro" incluyen 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[5.5]undecano y similares.

Ejemplos de "(3) un anillo heterocíclico con enlace espiro bicíclico de 7 a 15 miembros que consiste en dos (b) anillos monocíclicos compuestos por al menos un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y átomos de carbono, con enlace espiro" incluyen 2,9-dioxa-5,12-diazaespiro[6,6]tridecano y similares.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo amino mono o disustituido" en el "anillo carbocíclico monocíclico C_{4-7} sustituido con un grupo amino mono o disustituido" representado por J^{1b} tiene el mismo significado que en el "grupo amino mono o disustituido" que se ha mostrado como ejemplo para el "grupo básico". Además, ejemplos del "anillo carbocíclico monocíclico C_{4-7} " incluyen anillos de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, benceno y similares.

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" en el "puede tener un sustituyente o sustituyentes en un número sustituible en la posición sustituible" del anillo J^{1b} no se limita de forma específica. Ejemplos de los mismos incluyen los que se han mostrado como ejemplo para T, y estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 8, y más preferentemente de 1 a 5.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "sustituyente" representado por R incluyen los sustituyentes que se han mostrado como ejemplo para T, un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector, un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, un grupo alquilo C_{1-4} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, y un grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector.

En el presente documento, el "grupo protector" incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático que puede tener un sustituyente o sustituyentes, y ejemplos del "sustituyente" aquí incluyen un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo carbamoilo, por ejemplo, un grupo aminocarbonilo sustituido con un grupo hidrocarburo alifático, tal como un grupo N-butilaminocarbonilo, un grupo N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, un grupo N-ciclohexilaminocarbonilo, y un grupo fenilcarbonilo. El "grupo hidrocarburo alifático" en el "grupo hidrocarburo alifático que puede tener un sustituyente o sustituyentes" del "grupo protector" tiene el mismo significado que en el "grupo hidrocarburo alifático", y los "sustituyentes" pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es de 1 a 5, y preferentemente de 1 a 2, y los sustituyentes plurales pueden ser iguales o diferentes. Estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en una posición sustituible y el número de sustituyentes es 1.

En R, ejemplos del "grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector" incluyen un grupo alcóxicarbonilo C_{1-4} (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, etc.), ejemplos del "grupo alquilo C_{1-4} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector" incluyen un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo hidroxialquilo C_{1-4} (un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, y los grupos isómeros de los mismos, etc.), y un grupo acilo C_{1-4} (por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.). Ejemplos del "grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector" incluyen un grupo alcóxi C_{1-4} (por ejemplo, un grupo alcóxi C_{1-4} lineal o ramificado tal como un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.), y un grupo aciloxi C_{1-8} (por ejemplo, un grupo formiloxi, acetiloxi, propanoiloxi,

butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, octanoiloxi, grupos isómeros de los mismos, etc.) Ejemplos del "grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector" incluyen un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, neo-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-etil-N-metilamino, etc.) y un grupo acilamino C₂₋₈ (por ejemplo, acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, hexanoilamino, heptanoilamino, octanoilamino, isómeros de los mismos, etc.).

En la presente memoria descriptiva, el "grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector", el "grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector", el "grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector" y el "grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector" representados por R^c tienen los mismos significados que en el "grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector", el "grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector", el "grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector" y el "grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector" en el R descrito anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por G1A, G2a y G3a representa, además de -CH₂-, aquellos donde dos átomos de hidrógeno del grupo "-CH₂-" están, cada uno independientemente, opcionalmente sustituidos con un grupo hidrocarburo alifático, un grupo alquilideno C₁₋₈, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, un grupo hidroxilo, un grupo -O-hidrocarburo alifático, un grupo mercapto, un grupo -S-hidrocarburo alifático, un grupo -S(O)-hidrocarburo alifático-cíclico, un grupo -SO₂-hidrocarburo alifático, un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, un grupo -COO-hidrocarburo alifático, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo metilo que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo metoxi que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno entre los que se han mostrado como ejemplo para T, y aquellos donde dos átomos de hidrógeno están sustituidos con un grupo oxo.

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" representado por R¹ incluye, por ejemplo, los sustituyentes que se han mostrado como ejemplo para el T descrito anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo C₁₋₄" representado por R³ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "anillo carbocíclico monocíclico saturado C₅₋₇" representado por R³ incluye anillos de, por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

En la presente invención, están incluidos todos los isómeros a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alquileno, un grupo alquienilo, un grupo alquinileno, un grupo alquilideno y similares incluyen los que son lineales y ramificados. Además, se incluyen en la presente invención todos los isómeros (isómeros E, Z, cis, y trans) de un doble enlace, anillo y anillo condensado, los isómeros (isómero R, isómero S, configuración α,β , enantiómero, y diastereómero) debido a la presencia de un carbono asimétrico, sustancias ópticamente activas con rotación óptica (compuestos D, L, d, y l), compuestos polares (compuesto de alta polaridad y compuesto de baja polaridad) generados por separación cromatográfica, compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, mezclas con una relación de mezcla opcional y mezclas racémicas.

[Sales]

Las sales del compuesto de la invención incluyen todas las sales no tóxicas y las sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable es preferentemente una sal soluble en agua que muestra poca toxicidad. Ejemplos de la sal adecuada del compuesto de la invención incluyen sales de un metal alcalino (potasio, sodio, litio, etc.), sales de un metal alcalinotérreo (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (sal de tetrametilamonio, sal de tetrabutilamonio, etc.), sales de amina orgánica (trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina, etc.), sales de adición de ácido [sales de ácido inorgánico (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, etc.), y sales de ácido orgánico (acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.)] y similares.

Además, las sales incluyen sales de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario se obtiene por cuaternarización de un átomo de nitrógeno del compuesto de la invención con un grupo R⁰ (el grupo R⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₈, o un grupo alquilo C₁₋₈ sustituido con un grupo fenilo).

Ejemplos de solvatos adecuados del compuesto de la invención incluyen solvatos tales como agua, disolventes alcohólicos (por ejemplo, metanol, etanol, etc.) y similares. El solvato es preferentemente no tóxico y soluble en agua. El solvato del compuesto de la presente invención también incluye solvatos de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica, y sales de adición de ácido del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede convertir en las sales y solvatos anteriores mediante un método conocido.

5 El compuesto de la presente invención, una sal del mismo o un solvato del mismo, (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como un compuesto de la presente invención, en ocasiones) es un compuesto que tiene una excelente solubilidad y absorción oral y mantiene su actividad farmacológica durante un largo período de tiempo, y también es poco probable que se pueda inhibir por una enzima que metabolice el fármaco y tiene baja toxicidad. Estas propiedades son las propiedades físicas, químicas y farmacológicas más importantes necesarias cuando se desarrollan preparaciones, y el compuesto de la presente invención satisface estas condiciones y se espera que sea
10 útil para un desarrollo extremadamente excelente (véase The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17^a Ed.), Merck & Co.).

El hecho de que el compuesto de la presente invención sea útil como fármaco se puede evaluar mediante métodos que se describen en diversos ensayos y ejemplos biológicos descritos posteriormente el presente documento, y métodos que se pueden llevar a cabo al mejorar adecuadamente los métodos anteriores. El hecho de que el compuesto de la presente invención posea una excelente cinética de la duración de la semivida en sangre, estabilidad en el tracto intestinal, absorción oral y biodisponibilidad se puede evaluar fácilmente mediante un método conocido, por ejemplo, un método que se describe en "Drug Bioavailability (Science of Evaluation and Improvement)", Gendai Iryosha, publicado el 6 de julio de 1998.
15

(I) Experimento de evaluación de la actividad inhibitoria del compuesto de la presente invención frente a una enzima que metaboliza el fármaco

(i) Actividad inhibitoria frente a CYP2A9 humano
25

Se puede evaluar la actividad inhibitoria frente a CYP2C9 del compuesto de la presente invención mejorando la precisión y/o la sensibilidad de la medida de acuerdo con el método de Sato y *col.* (Pharmacokinetic, Xenobio. Metabol. and Dispos., 16(2), pp.115-126 (2001)).

(ii) Actividad inhibitoria frente a CYP3A4 humano
30

Se puede evaluar la actividad inhibitoria frente a CYP3A4 del compuesto de la presente invención mediante un método mejorado que se describe en Drug Metabolism and Disposition, Vol. 28(12), 1440-1448 (2000).

(II) Experimento de evaluación de la toxicidad del compuesto de la presente invención
35

(i) Ensayo de toxicidad aguda individual en rata

40 El compuesto de ensayo se administra a una rata Crj:CD (SD) de seis semanas mediante una dosis intravenosa individual o administración oral individual. La toxicidad se puede evaluar por comparación con el valor en el que no hay adición del compuesto de ensayo. La evaluación básica de la toxicidad se puede realizar, por ejemplo, por observación del estado de rendimiento o actividad locomotora, etc.

(ii) Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención frente a corriente hERG I_{Kr}
45

De acuerdo con el informe de Zou y *col.* (Biophys. J., Vol.74, 230-241 (1998)), usando células HEK293 que sobreexpresan el gen humano relacionado con éter a-go-go (hERG), se mide la corriente máxima de cola de corriente hERG I_{Kr} inducida por un pulso de despolarización seguido de un pulso de repolarización por registro de fijación de membranas. Se calcula la tasa de cambio (tasa de inhibición) por comparación de la corriente máxima de cola entre el momento anterior a la adición del compuesto de ensayo y después de 10 minutos. Se puede evaluar la influencia del compuesto de ensayo frente a la corriente hERG I_{Kr} mediante la tasa de inhibición.
50

(iii) Evaluación de la acción del compuesto de la presente invención frente a fosfolipidosis

55 Es posible evaluarla fácilmente de acuerdo con el informe de Kasahara y *col.* (Toxicol. Sci., Vol. 90, pp. 1330-141 (2006)) y el informe de Narita y *col.* ("in vitro Phospholipidosis Detection System using Fluorescent Labeled Phospholipids Analogue" documento distribuido en la presentación de resultados de la investigación de la Human Science Synthetic Research Promotion Business centrado en la Drug Innovation en el año fiscal 2003).

(iv) Evaluación de la influencia de un compuesto de la presente invención en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca
60

Se anestesia una rata con uretano (administración subcutánea de 1,2 g/kg). Después de disección de la línea media del cuello, se inserta un catéter para la medición de la presión sanguínea en la arteria carótida común derecha. A continuación, después de diseccionar la región inguinal, se inserta un catéter para inyección química en la vena femoral y se fija. El catéter para la medición de la presión sanguínea se conecta a un transductor de presión y a
65

continuaación se registra la forma de las ondas de presión en un registrador de escritura térmica a través de un amplificador para la compresión de la tensión (AP-641G (fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION)). En este caso, con respecto a la frecuencia cardiaca, se registra el valor en un registrador de escritura térmica a través de un cardiotacómetro (AT-601G (fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION)) usando la forma de la onda de presión obtenida del amplificador para la compresión de la tensión como disparador. El compuesto de ensayo se disuelve en una solución al 10 % de agente de solubilización/solución salina fisiológica (relación en volumen de hidroxistearato de polioxietileno:propilenglicol:solución salina fisiológica = 7:3:190) de modo que se ajuste la concentración a 0,1, 0,3, 1, 3 o 10 mg/ml para preparar las soluciones. Cada solución se administra por vía intravenosa a 1 ml/kg a través de la vena caudal durante aproximadamente 10 segundos. Se lleva a cabo una administración acumulativa de incrementos graduales en la dosificación a un individuo.

Los métodos de medición (1) a (2) que se han descrito anteriormente no se limitan a los métodos descritos anteriormente y se puede usar de forma práctica un método convencional basado en el método básico. Además, el método de medición se puede modificar para mejorar la precisión y/o sensibilidad de la medición para la evaluación del compuesto de la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" en el "átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por G^{1A} es preferentemente, por ejemplo, ausencia, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, o un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, y más preferentemente, por ejemplo, ausencia o un grupo oxo.

En la presente memoria descriptiva, G^{2A} es preferentemente un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente. En el presente documento, el "sustituyente" en el "átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" es preferentemente, por ejemplo, (1) ausencia, (2) un grupo alquilo C₁₋₄, (3) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, (4) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector, (5) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector, o (6) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina o un anillo de morfolina. Aquí, el grupo protector es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo oxo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.). El "sustituyente" en el "átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" es más preferentemente (1) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.), (2) un grupo alquilo C₁₋₄ que está sustituido con un grupo hidroxilo sustituido con un grupo acetilo (por ejemplo, acetiloximetilo, acetiloxietilo, acetiloxipropilo, etc.), (3) un grupo acilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo, metanoilo, etanoilo, propanoilo, butanoilo, hidroximetilcarbonilo, etc.), (4) un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo amino (por ejemplo, aminoetil, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, dimetilaminoetil, acetilaminoetil, etc.) que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄ (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo grupo, etc.), (5) un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo, piridiniletilo, etc.) sustituido con pirrolidina, morfolina o piridina, (6) un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.) sustituido con un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₄, y (7) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo). El "sustituyente" en el "átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" es de forma particularmente preferente un grupo hidroxietilo, acetilo, metoxietilo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo, hidroximetilcarbonilo, dimetilaminoetil, o acetilaminoetil. Como "átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes", también es preferente un átomo de nitrógeno sin sustituir.

En la presente memoria descriptiva, G^{3A} es preferentemente un átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes. El "sustituyente" aquí es preferentemente, por ejemplo, ausencia, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄, o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, y más preferentemente, por ejemplo, ausencia o un grupo oxo.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo amino mono o disustituido" en el "anillo carbocíclico monocíclico C₄₋₇ sustituido con un grupo amino mono o disustituido" representado por J^{1B} es preferentemente, por ejemplo, un grupo mono o dialquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), y más preferentemente un grupo dipropilamino. Además, el "anillo carbocíclico monocíclico C₄₋₇" es preferentemente, por ejemplo, un anillo de ciclohexano.

En la presente memoria descriptiva, R^c es preferentemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector. El "grupo protector" aquí es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ que puede estar sustituido con un grupo oxo. R^c es más preferentemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, o un grupo ciano, hidroximetilo, hidroxietilo o acetoximetilo.

En la presente memoria descriptiva, R¹ es preferentemente un grupo hidrocarburo alifático, un grupo cíclico, o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes, y más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo monocíclico, o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo monocíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes. El grupo monocíclico es preferentemente ciclopentano,

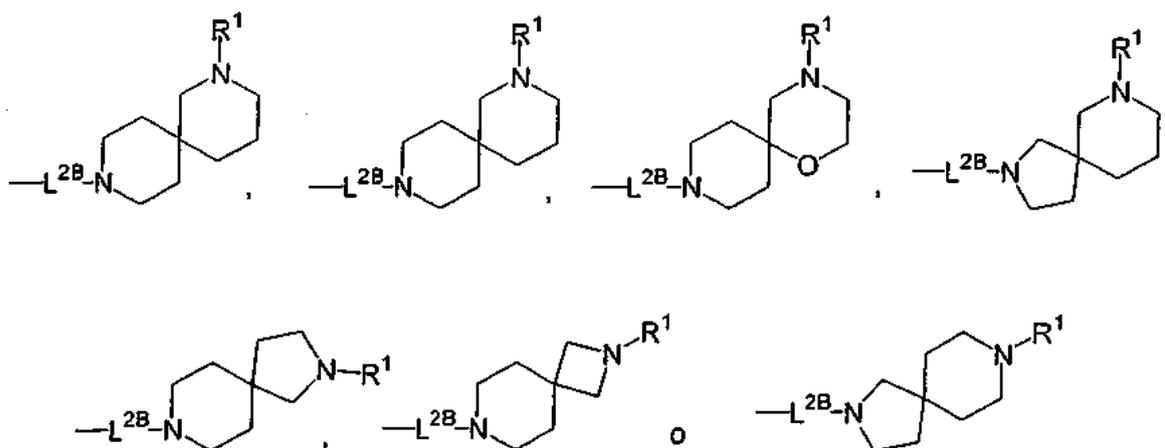
ciclohexano, o tiofeno. El sustituyente es preferentemente, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄.

En la presente memoria descriptiva, R^{1C} es preferentemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, o un grupo ciano, hidroximetilo, hidroxietilo o acetoximetilo.

5 En la presente memoria descriptiva, R² es preferentemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxietilo, acetilo, metoxietilo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo o hidroximetilcarbonilo.

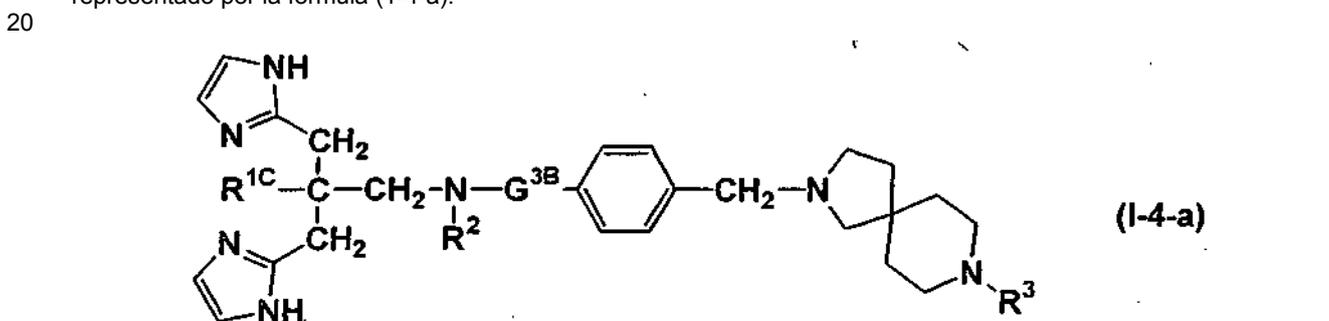
10 En la presente memoria descriptiva, R³ es preferentemente, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo de anillo carbocíclico monocíclico saturado C₅₋₇, y más preferentemente, por ejemplo, sec-butilo o ciclohexilo.

L^B-J^B- puede ser



15 donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos representados por la fórmula (1-4) el compuesto más preferente es un compuesto representado por la fórmula (1-4-a):



donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente, una sal del mismo o un solvato del mismo.

25 Ejemplos específicos del compuesto de la presente invención incluyen los compuestos que se muestran en los siguientes (1) a (50), los compuestos que se describen en los Ejemplos, sales de los mismos o solvatos de los mismos:

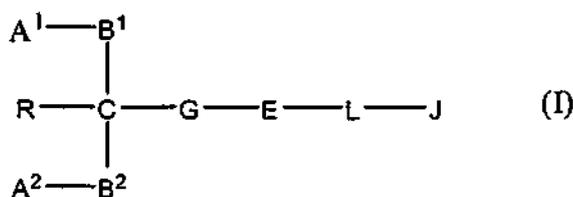
30 Ejemplos de compuestos más preferentes incluyen los compuestos que se describen en los Ejemplos, sales de los mismos o solvatos de los mismos.

Ejemplos de compuestos particularmente preferentes incluyen N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]acetamida, 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propanol, 2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino}etanol, N-[2-ciano-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}acetamida, N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida, N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-(2-metoxietil)benzamida, N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]benzamida, 2-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-

ilmetil)propil]-N-(4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil)acetamida, N-[3-hidroxi-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}acetamida, N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida, N-(2-acetamidoetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida, N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]benzamida, acetato de 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzoil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo, sales de los mismos, o solvatos de los mismos.

[Método para la producción del compuesto de la presente invención]

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos generales que se aplican a la siguiente fórmula (I). Los métodos se adaptan según sea apropiado con respecto a los compuestos de la presente invención.



donde A^1 y A^2 representan cada uno independientemente un grupo que tiene un grupo básico;

B^1 y B^2 representan cada uno independientemente un enlace, o un separador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;

E representa un separador que tiene una cadena principal de 1 a 10 átomos;

L representa un enlace, o un separador que tiene una cadena principal de 1 a 4 átomos;

J representa (1) un grupo hidrocarburo alifático que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (2) un grupo cíclico monocíclico o condensado que está sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes, (3) un grupo cíclico con enlace espiro que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes o (4) un grupo cíclico con puente que puede estar sustituido con un grupo que tiene un grupo básico, y también puede tener un sustituyente o sustituyentes;

G representa G^A o $G^{1A}-G^{2A}-G^{3A}$;

G^A representa un enlace, un átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes, o un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente;

G^{1A} representa un átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes;

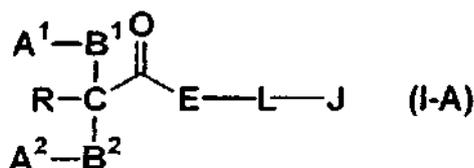
G^{2A} representa un átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes, un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, un átomo de azufre opcionalmente oxidado o un átomo de oxígeno;

G^{3A} representa un enlace, o un átomo de carbono que puede tener un sustituyente o sustituyentes; y

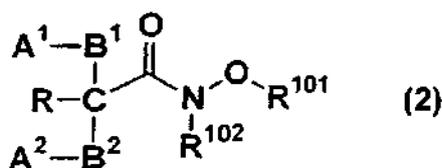
R representa un átomo de hidrógeno, o un sustituyente, una sal del mismo o un solvato del mismo.

El compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mejorando apropiadamente un método conocido, por ejemplo, los métodos que se muestran a continuación, los métodos que se describen en los Ejemplos, y un método que se describe en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, segunda edición (escrito por Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) y usando métodos mejorados en combinación. En los siguientes métodos de producción, los compuestos de partida se pueden usar en forma de una sal. Como sal, se usan las que se han descrito como una sal del compuesto de la presente invención.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto en el que G representa G^A y G^A representa un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo, en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-A):

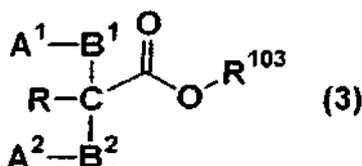


donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula (2):



donde R^{101} y R^{102} representan un grupo alquilo C_{1-8} , y los demás símbolos son como se han definido anteriormente o la fórmula (3):

5



donde R^{103} representa un grupo alquilo C_{1-8} , y los demás símbolos son como se han definido anteriormente y un compuesto representado por la fórmula (4):

10



donde M representa un átomo metálico (litio, magnesio, cinc, etc.), y los demás símbolos son como se han definido anteriormente a una reacción de acoplamiento y sometiendo opcionalmente a una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina.

15

Se conoce esta reacción de acoplamiento e incluye, por ejemplo:

- (a) un método que usa un reactivo de organolitio,
 (b) un método que usa un reactivo de Grignard, y
 (c) un método que usa un reactivo de organocinc.

20

Estos métodos se describen a continuación de forma específica.

- (a) El método que usa un reactivo de organolitio se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un haluro de arilo o un haluro de alquilo con litio en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo y reacción del reactivo de litio obtenido, es decir, de fórmula (4) con un compuesto representado por la fórmula (2) o la fórmula (3) en un disolvente (tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo.
- (b) El método que usa un reactivo Grignard se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un haluro de arilo o un haluro de alquilo con magnesio en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo y reacción del reactivo de Grignard resultante, es decir, de fórmula (4) con un compuesto representado por la fórmula (2) o la fórmula (3) en un disolvente (tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo.
- (c) El método que usa un reactivo de organocinc se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un haluro de arilo o un haluro de alquilo con un reactivo de cinc (cinc, dimetilcinc, dietilcinc, etc.) en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, dimetilformamida, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo y reacción del reactivo de organocinc resultante, es decir, de fórmula (4) con un compuesto representado por la fórmula (3) en un disolvente (tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, dimetilformamida, etc.) de -78°C a la temperatura de reflujo.

40

Cualquiera de estas reacciones (a), (b) y (c) se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.

- El "grupo alquilo C_{1-8} " representado por R^{101} , R^{102} y R^{103} tiene aquí el mismo significado que en el "grupo alquilo C_{1-8} " que se ha mostrado como ejemplo para el "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático".

45

La reacción de desprotección del grupo protector se puede llevar a cabo mediante un método conocido, por ejemplo, un método que se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (escrito por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999). El grupo protector no se limita de forma específica siempre que sea un grupo que se describa en los documentos anteriores u otro grupo que se pueda desproteger fácil y selectivamente.

50

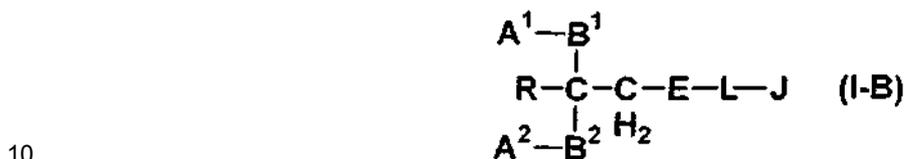
Si el compuesto tiene en la molécula un resto para unir a una resina y la resina es una resina de poliestireno, el compuesto de la presente invención se puede escindir de la resina mediante el siguiente método. La reacción para la escisión de la resina se conoce y se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción en un disolvente orgánico

55

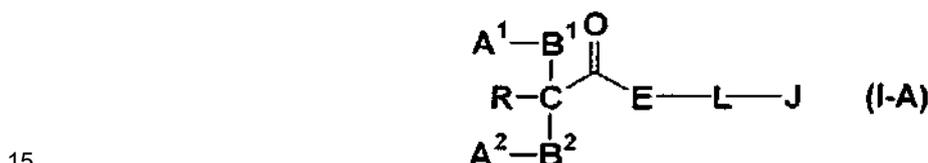
(diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, etc.) de 0 a 100 °C usando un ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc.).

5 Si fuera necesario, el procedimiento para la conversión en la sal objetivo se puede llevar a cabo mediante un método conocido después de esta reacción.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto donde G representa G^A y G^A representa $-CH_2-$, en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-B):



donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula (I-A):



donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente a una reacción de reducción y sometiendo opcionalmente a una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina.

20 Se conoce esta reacción de reducción e incluye, por ejemplo:

- 25
- (a) una reducción con metal y una sal metálica,
 - (b) una reducción con un haluro metálico,
 - (c) una reducción con un complejo de hidruro metálico, y
 - (d) una reducción con hidrazina.

Los métodos se describen a continuación de forma específica.

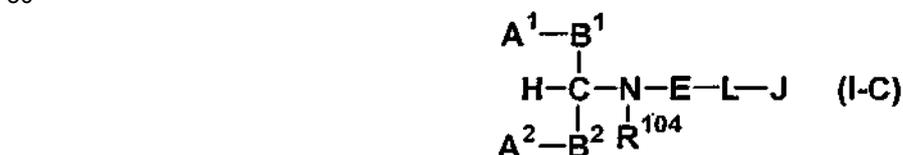
30 (a) El método que usa un metal y una sal metálica se lleva a cabo por reacción con un metal y una sal metálica (litio, cinc, cobre, mercurio y una mezcla de los mismos) en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, metanol, amoníaco, agua y una mezcla de los mismos) de -78 °C a la temperatura de reflujo.

35 (b) El método que usa un haluro metálico se lleva a cabo por reacción con un haluro metálico (triethylsilano, triclorosilano, difenilsilano, etc.) con o sin el uso de un disolvente orgánico (diclorometano, 1,2-dicloroetano, ácido trifluoroacético y una mezcla de los mismos) en presencia o ausencia de una base (triethylamina, tri-n-propilamina, etc.) de -78 °C a la temperatura de reflujo.

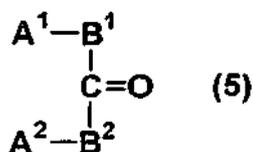
40 (c) La reacción que usa un complejo de hidruro metálico se lleva a cabo por reacción con un complejo de hidruro metálico (hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y aluminio-tricloruro de aluminio, hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio, etc.) en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, etc.) de -78 °C a la temperatura de reflujo.

45 (d) El método que usa hidrazina se lleva a cabo por reacción con hidrazina en un disolvente (metanol, etanol, etilenglicol, etc.) en presencia de una base fuerte (metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. Cualquiera de estas reacciones (a), (b), (c) y (d) se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras. Además, la reacción de desprotección de un grupo protector o la reacción de escisión a partir de una resina se puede llevar a cabo mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente.

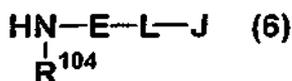
Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto donde G representa G^A , G^A representa $-NR^{104}$ y R representa un átomo de hidrógeno, en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-C):



donde R^{104} representa un grupo alquilo C_{1-8} , los demás símbolos son como se han definido anteriormente, con la condición de que el "grupo alquilo C_{1-8} " tenga aquí el mismo significado que en el "grupo alquilo C_{1-8} " entre el "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático", y los demás símbolos sean como se han definido anteriormente se puede producir por reacción de un compuesto representado por la fórmula (5):



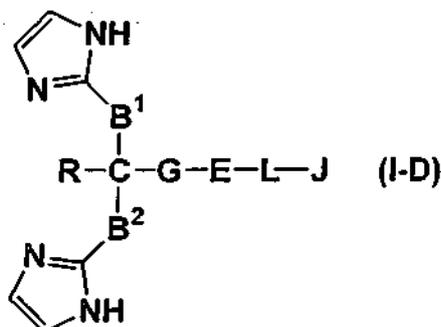
donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y un compuesto representado por la fórmula (6):



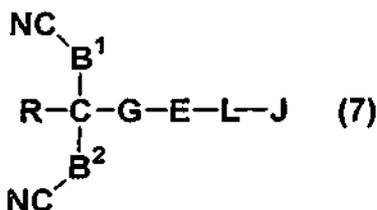
donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente en una reacción de aminación reductora y sometiendo opcionalmente a una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina. El "grupo alquilo C_{1-8} " representado por R^{104} tiene aquí el mismo significado que en el "grupo alquilo C_{1-8} " que se ha mostrado como ejemplo para el "grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" en el "grupo hidrocarburo alifático" que se ha descrito anteriormente.

Esta reacción de aminación reductora se conoce y se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico (diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida, metanol, etanol, ácido acético y una mezcla de los mismos) en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, etc.) a una temperatura de 0 a 40 °C. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras. Además, se puede llevar a cabo una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto donde A^1 y A^2 representan un grupo imidazol-2-ilo, en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-D):



donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se puede producir sometiendo a una reacción de ciclación usando un compuesto representado por la fórmula (7):

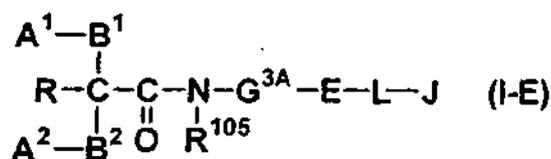


donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y [2,2-bis(metiloxi)etil]amina o [2,2-bis(etiloxi)etil]amina y sometiendo opcionalmente a una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina.

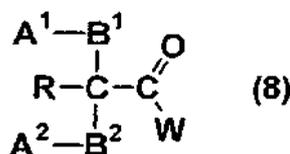
Esta reacción de ciclación se conoce y se puede llevar a cabo, por ejemplo, mejorando el método que se describe en Synthesis, 2001, (10), 1546-1550. Por ejemplo, se lleva a cabo por reacción de un compuesto de nitrilo en un

disolvente orgánico (metanol, etanol, etc.) en presencia de una base (metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) de 0 a 40 °C y a continuación por reacción de la solución en presencia de un acetal y un agente deshidratante (ácido acético glacial) de 40 a 150 °C. Además, se puede llevar a cabo una reacción de desprotección de un grupo protector o una reacción de escisión a partir de una resina mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente.

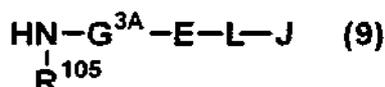
Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto donde G representa G^{1A} - G^{2A} - G^{3A} , G^{1A} es un grupo carbonilo y G^{2A} es un átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente, en concreto, un compuesto representado por la fórmula (I-E):



donde R^{105} tiene el mismo significado que en el "sustituyente" representado por G^{2A} en el "átomo de nitrógeno que puede tener un sustituyente o sustituyentes" y los demás símbolos son como se han definido anteriormente se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula (8):



donde W representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro, y los demás símbolos son como se han definido anteriormente y un compuesto representado por la fórmula (9):



donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente a una reacción de amidación y sometiendo opcionalmente a una reacción de desprotección de un grupo protector y/o una reacción de escisión a partir de una resina.

Esta reacción de amidación se conoce y ejemplos de la misma incluyen:

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

Estos métodos se describen a continuación en detalle.

(1) El método que usa un haluro de acilo se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un ácido carboxílico con un agente hidrogenación ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de disolvente de -20 °C a la temperatura de reflujo. A continuación, el derivado de haluro de acilo obtenido se puede poner con un amina en presencia de una base (piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) de 0 a 40 °C. De forma alternativa, el haluro de acilo obtenido se puede hacer reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahydrofurano, etc.) de 0 a 40 °C usando una solución alcalina acuosa (bicarbonato sódico en agua o solución de hidróxido sódico, etc.).

(2) El método que usa un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un ácido carboxílico con un haluro de acilo (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de butilo, etc.) en presencia de una base (piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletamina, etc.) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de disolvente de 0 a 40 °C, y por reacción del anhídrido de ácido mixto resultante con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) de 0 a 40 °C.

(3) El método que usa un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, por reacción de un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahydrofurano, etc.) o en ausencia de disolvente de 0 a 40 °C en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, diisopropiletamina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), usando un

segunda edición (escrito por Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) en combinación.

En las reacciones respectivas de la presente memoria descriptiva, como es evidente para los expertos en la materia, una reacción con calentamiento se puede llevar a cabo usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, o microondas.

En las reacciones respectivas de la presente memoria descriptiva, se puede usar un reactivo soportado sobre una fase sólida obtenido por soporte sobre un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

En las reacciones respectivas de la presente memoria descriptiva, los productos de la reacción se pueden purificar mediante medios de purificación convencionales, por ejemplo, destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina o cromatografía o lavado con secuestrador, o recristalización. La purificación se puede llevar a cabo para cada reacción, o se puede llevar a cabo después de completar varias reacciones.

En la reacción que usa una resina de poliestireno de la presente memoria descriptiva, los productos de reacción se pueden purificar mediante métodos de purificación convencionales, por ejemplo, lavando varias veces con un disolvente (N,N-dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.).

[Toxicidad]

El compuesto de la presente invención tienen muy baja toxicidad y se considera que es suficientemente seguro para uso farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

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

Ejemplos de la enfermedad inflamatoria e inmune incluyen artritis reumatoide, artritis, retinopatía, gota, rechazo de órgano reemplazado, enfermedad del injerto frente al huésped (GVHD), nefritis, psoriasis, rinitis, conjuntivitis, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, choque asociado con infección bacteriana, fibrosis pulmonar, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión pulmonar aguda, diabetes y similares.

Ejemplos de la enfermedad alérgica incluyen asma, dermatitis atópica, rinitis, conjuntivitis y similares.

Ejemplos de la enfermedad asociada con una infección, particularmente una infección por el VIH, incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), candidiasis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, retinitis por citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, linfoma maligno, encefalopatía por SIDA, sepsis bacteriana y similares.

Ejemplos de la enfermedad psiconeurótica y de la enfermedad cerebral incluyen demencia que incluye enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, hemorragia cerebral, epilepsia, esquizofrenia, trastorno nervioso periférico y similares.

Ejemplos de la enfermedad cardiovascular incluyen arteriosclerosis, reperfusión por isquemia, hipertensión, infarto del miocardio, estenocardia, insuficiencia cardíaca y similares.

Ejemplos de las enfermedades metabólicas incluyen diabetes, osteoporosis, agrandamiento de la próstata, micción frecuente y similares.

Ejemplos de la enfermedad cancerígena incluyen tumor maligno tal como cáncer de mama o linfoma maligno, metástasis de cáncer, mielosupresión o trombocitopenia después de terapia de radiación/quimioterapia y similares.

El compuesto de la presente invención se puede administrar como fármaco concomitante mediante el uso en combinación con otros fármacos con el fin de:

- 1) complemento y/o aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico del compuesto,
- 2) mejora de la farmacocinética y de la absorción del compuesto y reducción de la dosificación, y/o
- 3) reducción de los efectos secundarios del compuesto.

Además, se pueden administrar otros fármacos como fármaco concomitante mediante el uso en combinación con el compuesto de la presente invención con el fin de (1) complemento y/o aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico, (2) mejora de la farmacocinética y de la absorción del compuesto y reducción de la dosificación, y/o (3) reducción de los efectos secundarios.

El fármaco concomitante al compuesto de la presente invención y otros fármacos se pueden administrar en forma de un agente o agentes compuestos que comprenden ambos componentes, o pueden estar en forma separada. En el caso de administrar una preparación separadamente, se incluyen la administración simultánea y la administración con retraso temporal. En el caso de la administración con retraso temporal, se pueden administrar los otros fármacos después de que se administre el compuesto de la presente invención, o el compuesto de la presente invención se puede administrar después de que se administren los otros fármacos. El método de administración puede ser igual o diferente.

La enfermedad, sobre la que el fármaco concomitante ejerce los efectos preventivo y/o terapéutico, no se limita de forma específica, y puede ser cualquier enfermedad que complemente y/o aumente los efectos preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención.

La relación de masa del compuesto del fármaco de la presente invención con respecto a otros fármacos no se limita de forma específica.

Se puede administrar una combinación de dos o más clases cualesquiera de otros fármacos.

Los otros fármacos, que complementan y/o aumentan los efectos preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención, incluyen no solamente los que ya se han descubierto basados en el mecanismo que se ha descrito anteriormente, sino también los que se puedan descubrir en el futuro.

Ejemplos de los agentes preventivos y/o terapéuticos para infección por el VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención, incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa, antagonistas de quimioquina (por ejemplo, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR4, etc.), antagonistas de CD4, anticuerpos frente al antígeno de superficie del VIH (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, etc.), vacuna contra el VIH (por ejemplo, VIH-9, VIH-2, etc.), ARN de silenciamiento dirigido a un factor relacionado con el VIH y similares.

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

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

Ejemplos de los antagonistas de quimioquina incluyen ligandos endógenos de un receptor de quimioquina, o derivados y compuestos no peptídicos de bajo peso molecular de los mismos, un anticuerpo frente a un receptor de quimioquina y similares.

Ejemplos de los ligandos endógenos del receptor de quimioquina incluyen MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, SDF-1 α , SDF-1 β , MCP-1, MCP-2, MCP-4, eotaxina, MDC y similares.

Ejemplos del derivado de los ligandos endógenos incluyen AOP-RANTES, Met-SDF-1 α , Met-SDF-1 β y similares.

Ejemplos del anticuerpo del receptor de quimioquina incluyen Pro-140 y similares.

Ejemplos de los antagonistas de CCR2 incluyen los compuestos que se describen en los documentos WO99/07351, WO99/40913, WO00/46195, WO00/46196, WO00/46197, WO00/46198, WO00/46199, WO00/69432, WO00/69815,

y en Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), y similares.

5 Ejemplos de los antagonistas de CCR3 incluyen los compuestos que se describen en los documentos DE19837386, WO99/55324, WO99/55330, WO00/04003, WO00/27800, WO00/278 WO00/27843, WO00/29377, WO00/31032, WO00/31033, WO00/34278, WO00/354 WO00/35451, WO00/35452, WO00/35453, WO00/35454, WO00/35876, WO00/35877, WO00/41685, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/53172, WO00/53600, WO00/58305, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/62814, WO00/73327, y WO00/09088, y similares.

10 Ejemplos de los antagonistas de CCR4 incluyen los compuestos que se describen en los documentos WO002/030357 y WO02/030358, y similares.

15 Ejemplos de los antagonistas de CCR5 incluyen los compuestos que se describen en los documentos WO99/17773, WO99/32100, WO00/06085, WO00/06146, WO00/10965, WO00/06153, WO00/21916, WO00/37455, EP1013276, WO00/38680, WO00/39125, WO00/40239, WO00/42045, WO00/53175, WO00/42852, WO00/66551, WO00/6655 WO00/66559, WO00/66141, WO00/68203, JP2000-309598, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/56729, WO00/594 WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/76933, WO00/25605, WO00/04794, WO00/38514 y en Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), y TAK-779, SCH-351125 (SCH-C), SCH-417690 (SCH-D), UK-427857, GW 873140A (ONO-4128), TAK-220, TAK-652, y similares.

20 Ejemplos de los antagonistas de CXCR4 incluyen AMD-3100, AMD-070, T-22, KRH-1120, KRH-1636, KRH-2731, CS-3955, y los compuestos que se describen en los documentos WO00/66112, WO2004/024697, WO2004/052862, EP01493438, JP2002-371042, JP2004-196769, US2004/0132642, US2005/0192272, US2005/0215543, US2005/0215544, US2005/0215545, WO99/36091, WO02/094261, WO02/096397, WO03/029218, WO03079020, 25 WO2004/020462, WO2004/024178, WO2004/024697, WO2004/054603, WO2004/059285, WO2004/087068, WO2004/093817, WO2004/096838, WO2004/096839, WO2004/096840, WO2005/002522, WO2005/002551, WO2005/025565, WO2005/085209, WO2005/085219 WO2006/020415, WO2006/022454, WO2006/023400, WO2006/039252, y similares.

30 Ejemplos de los inhibidores de fusión incluyen T-20 (pentafusida) T-1249, y similares.

Ejemplos de los inhibidores de la VIH integrasa incluyen Equisetina, Temacrazina, PL-2500, V-165, NSC-618929, L-870810, L-708906 análogo, S-1360, 1838 y similares.

35 Los ARN de silenciamiento dirigidos a un factor relacionado con el VIH incluyen los que se dirigen a un gen de un factor relacionado con el VIH. Ejemplos de los factores relacionados con el VIH incluyen transcriptasa inversa, proteasa, quimioquina (CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR4, etc.), CD4, VIH (VIH1, VIH2, etc.) y similares.

40 La dosificación clínica convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa y de los inhibidores de la proteasa habituales es, por ejemplo, como se describe a continuación, pero no se limita a esto en la presente invención. Zidovudina: capsula de 100 mg, tres veces por día en una dosificación de 200 mg; comprimido de 300 mg, dos veces por día en una dosificación de 300 mg;

Didanosina: comprimido de 25 a 200 mg, dos veces por día en una dosificación de 125 a 200 mg;

Zalcitabina: comprimido de 0,375 mg a 0,75 mg, tres veces por día en una dosificación de 0,75 mg;

45 Estavudina: capsula de 15 a 40 mg, dos veces por día en una dosificación de 30 a 40 mg;

Lamivudina: comprimido de 150 mg, dos veces por día en una dosificación de 150 mg;

Abacavir: comprimido de 300 mg, dos veces por día en una dosificación de 300 mg;

Nevirapina: comprimido de 200 mg, una vez por día durante 14 días en una dosificación de 200 mg, seguido de dos veces por día;

50 Delavirdina: comprimido de 100 mg, tres veces por día en una dosificación de 400 mg;

Efavirenz: capsula de 50 a 200 mg, una vez por día en una dosificación de 600 mg;

Indinavir: capsula de 200 a 400 mg, tres veces por día en una dosificación de 800 mg;

Ritonavir: capsula de 100 mg, dos veces por día en una dosificación de 600 mg;

Nelfinavir: comprimido de 250 mg, tres veces por día en una dosificación de 750 mg;

55 Saquinavir: capsula de 200 mg, tres veces por día en una dosificación de 1,200 mg;

Amprenavir: comprimido de 50 a 150 mg, dos veces por día en una dosificación de 1.200 mg.

60 Ejemplos de otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención frente al asma incluyen agentes antihistamínicos, agentes antialérgicos (inhibidores de la liberación de mediadores químicos, antagonistas de histamina, inhibidores de la tromboxano sintetasa, antagonistas de tromboxano, inhibidores de citoquina Th2, esteroides, agentes broncodilatadores (derivados de xantina, agentes simpatomiméticos, agentes parasimpatomiméticos), agentes vacunoterapéuticos, preparaciones de oro, medicina china, fármacos antiinflamatorios no esteroideos básicos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipooxigenasa, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, estimulantes del receptor cannabinoide-2, fármacos antitusivos, expectorantes, y 65 similares.

- 5 Ejemplos los agentes antihistamínicos incluyen difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, cloroteofilinato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, dimenhidrinata, maleato de dl-clorfeniramina, maleato de d-clorfeniramina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de prometazina, tartrato de alimemazina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de homoclorciclina, hidroxizina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de levocabastina, astemizol, bepotastina, desloratadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofín, acrivastina y similares.
- 10 Ejemplos de los inhibidores de la liberación de mediadores químicos incluyen cromoglicato disódico, tranilast, amlexanox, repirinast, ibudilast, pemirolast potásico, tazanolast, nedocromilo, cromoglicato, israpafant y similares.
- 15 Ejemplos de los antagonistas de histamina incluyen fumarato de ketotifeno, clorhidrato de azelastina, oxatomida, mequitazina, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, ebastina, clorhidrato de cetirizina, clorhidrato de olopatadina, loratadina, fexofenadina y similares.
- Ejemplos de los inhibidores de la tromboxano sintetasa incluyen clorhidrato de ozagrel, imitrodast sódico y similares.
- Ejemplos de los antagonistas de tromboxano incluyen seratrodist, ramatroban, hidrato de domitroban de calcio, KT-2-962 y similares.
- 20 Ejemplos de los inhibidores de citoquina Th2 incluyen tosilato de suplatast y similares.
- 25 Ejemplos de los esteroides incluyen, por ejemplo, medicinas externas tales como propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodon, valerato acetato de prednisolona, acetato de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona acetona, flumetasona pivalato, propionato de aclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, propionato de beclometasona y fludrocortida, y similares; de uso interno e inyecciones tales como acetato de cortisona, hidrocortisona, hidrocortisona fosfato sódico, hidrocortisona succinato sódico, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona succinato sódico, butilacetato de prednisolona, prednisolona fosfato sódico, acetato de halopredona, metil prednisolona, acetato de metilprednisolona, metilprednisolona succinato sódico, triamcinolona, acetato de triamcinolona, triamcinolona acetona, dexametasona, acetato de dexametasona, dexametasona fosfato sódico, dexametasona palmitato, acetato de parametasona, betametasona y similares; e inhalaciones tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, metilprednisolona suleptanato, metilprednisolona succinato sódico y similares.
- 30 Ejemplos de los derivados de xantina incluyen aminofilina, teofilina, doxofilina, cipamfilina, diprofilina, proxifilina, y colina teofilina.
- 40 Ejemplos de los agentes simpatomiméticos incluyen epinefrina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de dl-metilefedrina, clorhidrato de metoxifenamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de cloroprenalina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, sulfato de hexoprenalina, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, bromhidrato de fenoterol, fumarato de formoterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, xinafoato de salmeterol, R,R-formoterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319 y similares.
- 45 Ejemplos de los agentes parasimpatomiméticos incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de cimetropro, temiverina, bromuro de tiotropio, revatropato (UK-112166) y similares.
- 50 Ejemplos de los agentes vacunoterapéuticos incluyen paspat, astremedin, Broncasma Berna, CS-560 y similares.
- 55 Ejemplos de las preparaciones de oro incluyen tiomalato de oro y sodio y similares.
- Ejemplos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos básicos incluyen clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, epirizol, emorfazona y similares.
- 60 Ejemplos de los inhibidores de la 5-lipooxigenasa incluyen zileutón, docebenona, piriprost, SCH-40120, WY-50295, E-6700, ML-3000, TMK-688, ZD-2138, mesilato de dalbufelona, R-68151, E-6080, DuP-654, SC-45662, CV-6504, NE-11740, CMI-977, NC-2000, E-3040, PD-136095, CMI-392, TZI-41078, Orf-20485, IDB-18024, BF-389, A-78773, TA-270, FLM-5011, CGS-23885, A-79175, ETH-615 y similares.
- 65 Ejemplos de los antagonistas de la proteína de activación de la 5-lipooxigenasa incluyen MK-591, MK-886 y similares.

Ejemplos de los inhibidores de la síntesis de leucotrienos incluyen auranofin, maleato de proglumetacina, L-674636, A-81834, UPA-780, A-93178, MK-886, REV-5901A, SCH-40120, MK-591, Bay-x-1005, Bay-y-1015, DTI-0026, Amlexanox, E-6700 y similares.

- 5 Ejemplos de las prostaglandinas (en lo sucesivo el presente documento abreviadas como PG) incluyen agonistas del receptor de PG, antagonistas del receptor de PG y similares.

Ejemplos del receptor de PG incluyen receptor de PGE (EP1, EP2, EP3, y EP4), receptor de PGD (DP, CRTH2), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP), receptor de TX (TP) y similares.

- 10 Ejemplos de los fármacos antitusivos incluyen fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, oximetebanol, bromhidrato de dextrometorfano, citrato de pentoxiverina, fosfato de dimemorfano, citrato de oxeladin, cloperastina, fosfato de benproperina, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de fominoben, noscapina, hibenzato de tipepidina, clorhidrato de eprazinona, extracto de la hierba del plantago y similares.

- 15 Ejemplos de los expectorantes incluyen espíritu de amoníaco de foeniculated, hidrogenocarbonato sódico, yoduro potásico, clorhidrato de bromhexina, extracto de la corteza del cerezo, carbocisteína, fudosteína, clorhidrato de ambroxol, comprimido de liberación sostenida de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol y similares.

- 20 Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a dermatitis atópica (urticaria, etc.) del compuesto de la presente invención incluyen esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores inmunes, prostaglandinas, agentes antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, agentes antihistamínicos, preparaciones de forskolin, inhibidores de la fosfodiesterasa, y estimulantes del receptor de cannabinoide-2.

- 30 Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a enfermedades alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinofílica alérgica, etc.) del compuesto de la presente invención incluyen fármacos antiasmáticos, fármacos esteroideos inhalados, estimulantes de $\beta 2$ inhalados, estimulantes basados en metilxantina, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, antagonistas de tromboxano, antagonistas de leucotrieno, antagonistas de LTD4, antagonistas de PAF, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de $\beta 2$, fármacos esteroideos, inhibidores de la liberación de mediadores, inhibidores de la leucocitoquimiotaxis eosinófila, antibióticos basados en macrólidos, inhibidores inmunes, inyecciones de hiposensibilización (alergeno) y similares.

- 35 Ejemplos de los fármacos antiasmáticos incluyen teofilina, procaterol, ketotifeno, azelastina y similares.

Ejemplos de los fármacos esteroideos inhalados incluyen beclometasona, fluticasona, budesonida y similares.

- 40 Ejemplos de los estimulantes de $\beta 2$ inhalados incluyen fenoterol, salbutamol, formoterol, salmeterol y similares.

Ejemplos de los estimulantes basados en metilxantina incluyen teofilina y similares.

- 45 Ejemplos de los agentes antialérgicos incluyen ketotifeno, terfenadina, azelastina, epinastina, suplatast, cromoglicato disódico y similares.

Ejemplos de los agentes antiinflamatorios incluyen diclofenaco sódico, ibuprofeno, indometacina y similares.

- 50 Ejemplos de los agentes anticolinérgicos incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio y similares.

Ejemplos de los antagonistas de tromboxano incluyen clorhidrato de ozagrel imitrodast sódico y similares.

- 55 Ejemplos de los antagonistas de leucotrieno incluyen pranlukast, montelukast, zafirlukast, zileutón y similares.

Ejemplos de los antibióticos basados en macrólidos incluyen eritromicina, roxitromicina y similares.

Ejemplos de los inhibidores inmunes incluyen ciclosporina, tacrolimus, FTY720, y similares.

- 60 Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a hepatitis del compuesto de la presente invención incluyen preparaciones de hidrolizado de hígado, polienfosfatidilcolina, preparaciones de glicirrizina, protoporfirina sódica, ácido ursodesoxicólico, esteroides, agentes anticolinérgicos, antiácidos gástricos, propagermanio, inhibidores de la lípido peroxidasa, y antagonistas del receptor de benzodiazepina mitocondrial.

- 65 Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente

a artritis y artritis reumatoide del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de la metaloproteínasa, inhibidores inmunes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos esteroideos, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimulantes del receptor de cannabinoide-2, fármacos antiirreumáticos modificadores de enfermedad (fármacos antiirreumáticos de acción lenta), preparaciones de enzimas antiinflamatorias, agentes protectores del cartílago, inhibidores de las T, inhibidores de $TNF\alpha$, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, inhibidores, interferón y agonistas de IL-6, inhibidores de IL-1 y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a psoriasis del compuesto de la presente invención incluyen fármacos esteroideos, derivados de la vitamina D y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a conjuntivitis del compuesto de la presente invención incluyen agonistas del receptor de leucotrieno, agentes antihistamínicos, inhibidores de la liberación de mediadores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, prostaglandinas, fármacos esteroideos, inhibidores de la monóxido de nitrógeno sintetasa, estimulantes del receptor de cannabinoide-2 y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a esclerosis múltiple del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores inmunes, estimulantes del receptor de cannabinoide-2 y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a esclerosis múltiple del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores inmunes, estimulantes del receptor de cannabinoide-2 y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a colitis ulcerosa del compuesto de la presente invención incluyen mesalazina, salazosulfapiridina, sustancia terapéutica para úlcera del tracto digestivo, agentes anticolinérgicos, fármacos esteroideos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antioxidantes, antagonistas de LTB₄, anestésicos locales, inhibidores inmunes, potenciadores de factor de protección, inhibidores de MMP, y antagonistas del receptor de benzodiazepina mitocondrial.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a complicación diabética del compuesto de la presente invención incluyen agentes hipoglucémicos basados en sulfonil urea, fármacos basados en biguanida, inhibidores de la α -glucosidasa, agentes insulíntrópicos de acción ultracorta, fármacos de insulina, agonistas de PPAR, potenciadores de la sensibilidad de la insulina que no poseen antagonismo frente a PPAR, agonistas del receptor de adrenalina β 3, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y similares.

Ejemplos de los agentes hipoglucémicos basados en sulfonil urea incluyen acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, gliclopiramida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, Glimepirida y similares.

Ejemplos de los fármacos basados en biguanida incluyen clorhidrato de buformina, clorhidrato de metformina y similares.

Ejemplos de los inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa y similares.

Ejemplos de los agentes insulíntrópicos de acción ultracorta incluyen nateglinida, repaglinida y similares.

Ejemplos de los agonistas de PPAR incluyen pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, JTT-501, y similares.

Ejemplos de los potenciadores de la sensibilidad de la insulina que no poseen antagonismo frente a PPAR incluyen ONO-5816, YM-440 y similares.

Ejemplos de los agonistas del receptor de adrenalina β 3 incluyen AJ9677, L750355, CP331648 y similares.

Ejemplos de los inhibidores de la aldosa reductasa incluyen epalrestat, fidaostat, zenarestat y similares.

Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a cáncer (tumor maligno) y metástasis de cáncer del compuesto de la presente invención incluyen agentes anticancerígenos (por ejemplo, inhibidores de MMP, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, mitomicina C, busulfán, clorhidrato de procarbazona, etc.), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, mercaptopurina, azatiopurina, fluorouracilo, tegafur, citarabina, azaserina, etc.), antibióticos (por ejemplo, mitomicina C, bleomicina, Peplomycin, clorhidrato de doxorubicina, aclarrubicina, daunorubicina, actinomicina D, etc.), inhibidores de la mitosis, complejos de platino (por ejemplo, Cisplatino), agentes antineoplásicos derivados de plantas (por ejemplo, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, etc.), hormonas anticancerígenas (por ejemplo,

- metiltestosterona, propionato de testosterona, testosterona enantato, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, etc.), inmunopotenciadores (por ejemplo, picibanilo, krestin, etc.), y interferón (por ejemplo, IFN α , IFN α -2a, IFN α -2b, IFN β , IFN γ -1a, etc.). Ejemplos de los mismos incluyen sustancias biológicas capaces de dirigir la activación de células T (por ejemplo, anticuerpo anti-CTLA-4, anticuerpo anti-PD-1, etc.), agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab, pegaptanib, SU-6668, vatalanib, ranibizumab, sorafenib, SU-11248, neovastat, etc.), y similares.
- 5
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a enfermedades inmunes (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, rechazo de órgano transplantado, etc.) del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores inmunes (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, FTY720, etc.) y similares.
- 10
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a demencia tales como demencia senil con el tipo Alzheimer del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa, modificadores del receptor nicotínico, mejoradores cerebrales, inhibidores de la monoamina oxidasa, vitamina E, inhibidores de la aldosa reductasa y similares.
- 15
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a epilepsia del compuesto de la presente invención incluyen fenitoína, trimetadiona, etosuximida, carbamazepina, fenobarbitona, primidona, acetazolamida, sultiamo, valproato sódico, clonazepam, diazepam, nitrazepam y similares.
- 20
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a arteriosclerosis del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos, preparaciones de probucol, resinas de intercambio aniónico, preparaciones de EPA, preparaciones de ácido nicotínico, inhibidores de MTP, otros agentes de reducción del nivel elevado de colesterol, antagonistas de EDG-2 y similares.
- 25
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico cuando el compuesto de la presente invención se usa en una terapia de regeneración incluyen citoquinas y diversos factores de crecimiento, por ejemplo, diversos CSF (por ejemplo, G-CSF, GM-CSF, etc.), diversas interleuquinas (por ejemplo, IL-3, 6, 7, 11, 12, etc.), EPO, TPO, SCF, ligando FLT3, MIP-1 α y similares.
- 30
- Ejemplos de los otros fármacos para el complemento y/o el aumento de los efectos preventivo y/o terapéutico frente a retinopatía del compuesto de la presente invención incluyen agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab, pegaptanib, SU-6668, vatalanib, ranibizumab, sorafenib, SU-11248, neovastat, etc.) y similares.
- 35
- El compuesto de la presente invención es seguro y tiene una baja toxicidad y por lo tanto se puede administrar a seres humanos y a mamíferos distintos de los seres humanos (por ejemplo, rata, ratón, conejo, oveja, cerdo, vaca, gato, perro, mono, etc.).
- 40
- Para usar una composición farmacéutica que comprende compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante al compuesto de la presente invención y otros fármacos, se administra habitualmente, sistemáticamente o localmente, en una forma de dosificación oral o parenteral.
- 45
- La dosificación de la preparación farmacéutica varía dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, efectos terapéuticos deseados, vía de administración y duración del tratamiento. Para un adulto humano, la dosificación por persona está entre 1 ng y 1000 mg, mediante administración oral, hasta varias veces por día, entre 0,1 ng y 100 mg, mediante administración parenteral, o administración continua en vena de 1 hora a 24 horas por día.
- 50
- Como se ha mencionado anteriormente, las dosis que se van a usar dependen de diversas condiciones. Por lo tanto, existirán casos en los que se pueden usar dosis menores o mayores que los intervalos que se han especificado anteriormente.
- 55
- En el caso de administrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención, o un fármaco concomitante al compuesto de la presente invención y otros fármacos, se usa en forma de preparaciones sólidas para uso interno y soluciones para uso interno para administración oral, e inyecciones, preparaciones externas, supositorios, soluciones oftálmicas, gotas nasales, inhalantes para administración parenteral y similares.
- 60
- Ejemplos de las preparaciones sólidas para uso interno para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.
- 65
- En tales preparaciones sólidas para uso interno, se usan una o más sustancias activas como tales, o se usan después de mezclarse con excipientes (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), aglutinantes (hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), disgregantes (carboximetil celulosa de calcio, etc.), lubricantes (estearato de magnesio, etc.), agentes estabilizantes y solubilizantes (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.) y se forman en una preparación de acuerdo con un método

convencional. Si fuera necesario, la preparación se puede revestir con un agente de revestimiento (sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosafalato, etc.) o se puede revestir con dos o más capas. Además, se incluyen cápsulas hechas de una sustancia absorbible tal como gelatina.

5 Las soluciones para uso interno para administración oral incluyen agua, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En tal solución, se disuelven, se suspenden o se forma una emulsión con una o más sustancias activas en un diluyente usado habitualmente (agua purificada, etanol, soluciones mixtas de los mismos, etc.). Además, esta solución puede contener humectantes, agentes de suspensión, emulgentes, edulcorantes, saporíferos, aromatizantes, conservantes, tampones, y similares.

10 La forma de dosificación de la preparación externa para administración parenteral incluye, por ejemplo, pomada, gel, crema, cataplasma, parche, linimento, propelente, inhalante, pulverización, aerosol, solución oftálmica, y gota nasal. Estos productos contienen una o más sustancias activas y se preparan de acuerdo con la formulación que se conoce o se usa habitualmente.

15 Una pomada se prepara de acuerdo con una formulación bien conocida o una formulación empleada habitualmente. Por ejemplo, se prepara triturando o disolviendo una o más sustancias activas en una base. Una base de pomada se selecciona entre las que se conocen bien o las que se emplean habitualmente. Por ejemplo, se usan, solas o en combinación, las seleccionadas entre ácidos grasos superiores o ésteres de ácidos grasos superiores (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de adipato, éster de miristato, éster de palmitato, éster de estearato, éster de oleato, etc.), ceras (cera de abeja, cera de ballena, ceresina, etc.), tensioactivos (éster de fosfato de polioxietilén alquil éter, etc.), alcoholes superiores (alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites de silicona (dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (petrolato hidrofílico, petrolato blanco, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), aceites vegetales (aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, etc.), aceites animales (aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno, etc.), agua, aceleradores de la absorción, y agentes para la prevención de la dermatitis de contacto. Además, puede contener humectantes, conservantes, estabilizantes, agentes antioxidantes, saporíferos, y similares.

30 Un gel se prepara de acuerdo con la formulación que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base. Una base de gel se selecciona entre una base que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se usan, solas o en combinación, las seleccionadas entre alcoholes inferiores (etanol, alcohol isopropílico, etc.), agentes de gelificación (carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, etc.), neutralizantes (trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), tensioactivos (ácido monoesteárico polietilenglicol, etc.), gomas, agua, aceleradores de la absorción, y agentes para la prevención de la dermatitis de contacto. Además, puede contener conservantes, agentes antioxidantes, agentes saporíferos y similares.

40 Una crema se prepara de acuerdo con la formulación que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se prepara por disolución o emulsión de una o más sustancias activas en una base. Una base de crema se selecciona entre una base que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se usan, solas o en combinación, las seleccionadas entre ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polihídricos (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (2-hexil decanol, cetanol, etc.), emulgentes (polioxietilén alquil éteres, ésteres de ácidos grasos, etc.), agua, aceleradores de la absorción, y agentes para la prevención de la dermatitis de contacto. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes, agentes saporíferos y similares.

50 Una cataplasma se prepara de acuerdo con una formulación que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base para obtener una mezcla amasada y extensión de la mezcla amasada sobre un sustrato. Una base de cataplasma se selecciona entre una base que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se usan, solas o en combinación, las seleccionadas entre espesantes (ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metil celulosa, etc.), humectantes (urea, glicerina, propilenglicol, etc.), cargas (caolín, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, agentes solubilizantes, pegamentos, y agentes para la prevención de la dermatitis de contacto. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes, agentes saporíferos y similares.

60 Un parche se prepara de acuerdo con la formulación que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base, y extensión de la solución sobre un sustrato. Una base de parche se selecciona entre una base que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se usan, solas o en combinación, las seleccionadas entre bases de polímero, grasas y aceites, ácidos grasos superiores, pegamentos, y agentes para la prevención de la dermatitis de contacto. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes, agentes saporíferos y similares.

65 Un linimento se prepara de acuerdo con la formulación que se conoce o se usa habitualmente. Por ejemplo, se prepara por disolución, suspensión o emulsión de una o más sustancias activas en una o más clases seleccionadas entre agua, alcohol (etanol, polietilenglicol, etc.), ácido graso superior, glicerina, jabón, emulgentes, y agentes de

suspensión. Además, pueden contener conservantes, agentes antioxidantes, agentes saporíferos y similares.

Un propelente, un inhalante, y una pulverización pueden contener, además de un diluyente usado habitualmente, un estabilizador tal como hidrogenosulfito sódico y un tampón capaz de impartir isotonicidad, por ejemplo, una isotonicidad tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico. El método para la producción de una pulverización se describe con detalle en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 2.868.691 y 3.095.355.

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

La inyección para administración parenteral incluye soluciones, suspensiones, emulsiones, e inyecciones sólidas que se usan por disolución o suspensión en un disolvente antes de su uso. La inyección se usa después de disolver, suspender, o formar una emulsión de una o más sustancias activas en un disolvente. Como disolvente, por ejemplo, se usan, solos o en combinación, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, y alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol o etanol. Además la inyección puede contener estabilizantes, agentes de solubilización (ácido glutámico, ácido aspártico, polisolvate 80[®], etc.), agentes de suspensión, emulgentes, agentes calmantes, tampones, y conservantes. Estas inyecciones se preparan por esterilización en el proceso final, o se preparan mediante cualquier tratamiento aséptico. Además, se prepara un sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado y se puede usar después de disolución en agua destilada esterilizada o agua destilada para inyección estéril, o en otro disolvente antes de su uso.

Una solución oftálmica para administración parenteral incluye solución oftálmica, solución oftálmica de tipo suspensión, solución oftálmica de tipo emulsión, solución oftálmica soluble cuando se usa, y pomada ocular.

Estas soluciones oftálmicas se preparan de acuerdo con un método conocido. Por ejemplo, se disuelve, se suspende o se forma una emulsión de una o más sustancias activas en un disolvente antes de su uso. Como disolvente para solución oftálmica, se usan, solos o en combinación, por ejemplo, agua purificada esterilizada, solución salina fisiológica, y otros disolventes acuosos y agentes no acuosos para inyección (por ejemplo, aceite vegetal, etc.). Si fuera necesario, una solución oftálmica puede contener una selección apropiada de agentes de isotonicidad (cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), agentes de tamponamiento (fosfato sódico, acetato sódico, etc.), tensioactivos (polisolvate 80 (nombre comercial), estearato de polioxil 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, etc.), estabilizantes (citrato sódico, edetato sódico, etc.), y antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.). Estas soluciones oftálmicas se preparan por esterilización el proceso final, o se preparan mediante un tratamiento aséptico. Además, se prepara un sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado y se puede usar después de disolución en agua destilada esterilizada o agua destilada para inyección estéril, o en otro disolvente antes de su uso.

Un inhalante para administración parenteral incluye aerosol, polvo de inhalación, y solución de inhalación, y la solución de inhalación puede tener una configuración tal que se use después de disolución en agua u otro medio adecuado en el punto de uso.

Estos inhalantes se preparan de acuerdo con un método conocido.

Por ejemplo, una solución de inhalación se prepara mediante la selección apropiada de antisépticos (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), colorantes, agentes de tamponamiento (fosfato sódico, acetato sódico, etc.), agentes de isotonicidad (cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), espesantes (polímero de carboxivinilo, etc.), y aceleradores de la absorción, si fuera necesario.

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

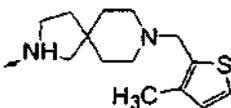
En el caso de la administración de una solución de inhalación, se usa habitualmente un aparato de pulverización (atomizador, nebulizador). En el caso de la administración de un polvo de inhalación, se usa habitualmente un aparato de administración de inhalación para polvo.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen supositorios para inyección intrarrectal y pesarios para la administración vaginal, que contienen una o más sustancias activas y se formulan mediante un método convencional.

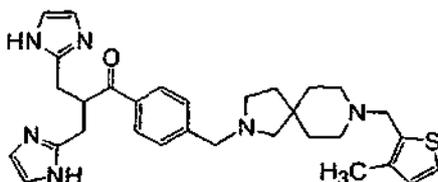
A continuación se describe la nomenclatura del compuesto de la presente intención.

Los compuestos que se usan en la presente invención se nombran habitualmente usando el programa informático ACD/Name Batch[®] (producido por Advanced Chemistry Development Inc.) que nombra de acuerdo con las normas de la IUPAC, o con los nombres comunes de acuerdo con la Nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto

donde A¹ y A² representa un grupo imidazol-2-ilo, B¹ y B² representan un grupo metileno, G representa un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo, E representa un grupo 1,4-fenileno, L representa -CH₂-, y J representa:



- 5 donde la flecha representa el punto de enlace a L; en concreto, un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 10 se nombra como 3-{1H-imidazol-2-il}-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-{{8-[[3-metil-2-tienil]metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il}metil}fenil]propan-1-ona.

- Además, en un compuesto en el que están sustituidos dos átomos de hidrógeno que están enlazados a dos átomos de carbono diferentes de un cicloalcano, en ocasiones los sustituyentes están sustituidos en ambas caras formadas por el anillo y en otras ocasiones los sustituyentes están sustituidos en un mismo lado, denominándose el primero "isómero trans" mientras que el último se denomina "isómero cis".

Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 20 La presente invención se describe con detalle basándose en Ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos.

El punto de separación por cromatografía y el disolvente entre paréntesis que se muestran en TLC indican el medio de disolución o eluyente usado, y la proporción indica una relación en volumen.

- 25 RMN es el valor medido de RMN ¹H a 300 MHz y el disolvente que se muestra entre paréntesis en los datos de RMN indica el disolvente usado en la medición.

Ejemplo de Preparación 1: 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol

- 30 En una atmósfera de argón, se enfrió en hielo una suspensión en dimetilformamida (500 ml) de hidruro sódico (60 %, 18,9 g) y a continuación se añadió imidazol (30,9 g) de modo que se evitara que la temperatura interna aumentara de 5 °C o superior. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (72,4 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la solución de reacción, se añadió agua en hielo (200 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con una solución (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (200 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (116 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 40 TLC: R_f 0,50 (acetato de etilo:metanol = 9:1); RMN (CDCl₃): δ -0,05-0,05 (m, 9H), 0,90 (dd, J = 9,3, 8,4 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,06 (m, 1 H), 7,12 (m, 1H), 7,71, (m, 1 H).

Ejemplo de Preparación 2: (1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metanol

- 45 A una solución en tetrahidrofurano anhidro (1000 ml) del compuesto (115 g) producido en el Ejemplo de Preparación 1, se añadió una solución en tetrahidrofurano (260 ml) de diisopropilamida de litio 2 N a -78 °C en una atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. A esta solución, se añadió dimetilformamida (100 ml). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió agua (200 ml). La solución de reacción se concentró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó a su vez con agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1) para obtener el compuesto del título (24,5 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 55 TLC: R_f 0,63 (acetato de etilo: metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 90:10:1); RMN (CDCl₃): δ -0,10-0,05 (m, 9H), 0,92 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,94 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H).

Ejemplo de Preparación 3: clorhidrato de 2-(clorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol

A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto (2,44 g) producido en el Ejemplo de Preparación 2, se añadió cloruro de tionilo (1,85 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 (100 ml)). El sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,42 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 90:10:1); RMN (CDCl₃): δ 0,00-0,08 (m, 9H), 0,98 (dd, J = 8,4, 7,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo de Preparación 4: bis[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]metil]malonato de dietilo

A una solución en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) de malonato de dietilo (566 mg), se añadieron en este orden una solución en etanol (6 ml) de metóxido sódico al 20 % y el compuesto (2,20 g) producido en el Ejemplo de Preparación 3. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:1) para obtener el compuesto del título (1,60 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,21 (n-hexano:acetato de etilo = 1:2); RMN (CDCl₃): δ -0,08-0,00 (m, 18H), 0,85 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 3,41 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,65 (s, 4H), 4,21 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 5,12 (s, 4H), 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 5: ácido 3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]metil]propanoico

A una solución en etanol (7 ml) del compuesto (1,60 g) producido en el Ejemplo de Preparación 4, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (7 ml). La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 N al residuo de modo que se ajustara el pH a 5. La fase acuosa se saturó por adición de cloruro sódico y la solución se extrajo tres veces con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo → diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 80:20:3) para obtener el compuesto del título (828 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,36 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 80:20:3); RMN (CDCl₃): δ -0,05-1,12 (m, 18H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,22-3,65 (m, 9H), 5,48 (s, 4H), 6,98-7,08 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 6: N-metoxi-N-metil-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]metil]propanamida

A una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto (488 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 5, se añadieron en este orden clorhidrato de metoximetilamina (156 mg), N-metilmorfolina (0,34 ml), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (376 mg) y 1-hidroxibenzoimidazol (216 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (510 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 90:5:1); RMN (CDCl₃): δ -0,05-0,20 (m, 18H), 0,89 (m, 4H), 2,95 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,0, 7,8 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,00 (m, 1 H), 5,18 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 7: [(4-bromobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano

A una solución en dimetilformamida (30 ml) de (4-bromofenil)metanol (3,00 g), se añadieron en este orden imidazol (2,18 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (2,89 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó a su vez con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y solución saturada de cloruro sódico (10 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:0 → 9:1) para obtener el compuesto del título (3,77 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,90 (acetato de etilo:metanol = 4:1); RMN (CDCl₃): δ 0,09 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,68 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,1

Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 8: 1-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-3-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-{{[1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)metil]propan-1-ona

5 A una solución en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) del compuesto (3,01 g) producido en el Ejemplo de Preparación 7, se añadió n-butillitio (solución 1,6 N en n-hexano, 8,1 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos.

10 A una solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) del compuesto (255 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 6, se añadió lentamente el reactivo de litio preparado previamente (4 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción, se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y ácido clorhídrico 1 N (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:5:1) para obtener el compuesto del título (275 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,67 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 19:1:0,05); RMN (CDCl₃): δ -0,05-0,00 (m, 18H), 0,09 (s, 6H), 0,86 (m, 4H), 0,96 (s, 9H), 3,03 (dd, J = 15,3, 6,9 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 2H), 3,42 (m, 4H), 20 4,75 (s, 2H), 4,78 (m, 1 H), 5,13 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 9: 1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-{{[1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)metil]propan-1-ona

25 A una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto (56 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 8, se añadió fluoruro de tetrahidroamonio (solución 1 N en tetrahidrofurano, 1,5 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió agua (5 ml). La fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (48 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 19:1:0,05); RMN (CDCl₃): δ -0,05-0,00 (m, 18H), 0,87 (m, 4H), 3,03 (dd, J = 15,6, 6,9 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 15,6, 7,2 Hz, 2H), 3,46 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,78 (m, 1 H), 5,13 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 10: 4-(3-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-{{[1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)metil]propanoil}benzaldehído

45 A una solución (en acetato de etilo:dimetilsulfóxido = 3:2 (1,25 ml)) del compuesto (48 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 9, se añadieron trietilamina (0,12 ml) y a complejo trióxido de azufre-piridina (39 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción, se añadió agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (30 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,59 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 19:1:0,05); RMN (CDCl₃): δ -0,05-0,00 (m, 18H), 0,87 (m, 4H), 3,06 (dd, J = 15,6, 6,6 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 15,2, 7,8 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 4,85 (m, 1 H), 5,14 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,1 (s, 1H).

55 Ejemplo de Preparación 12: 8-{{[3-metil-2-tienil]metil}-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución en ácido acético-dimetilformamida al 1 % (10 ml) de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (1,28 g) y 3-metiltiofeno-2-carboaldehído (700 mg), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,96 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:3) para obtener el compuesto del título (1,14 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60 TLC: Rf 0,23 (acetato de etilo:metanol = 1:2); RMN (CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 1,50-1,75 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,45-2,63 (m, 2H), 3,06-3,22 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 7,10 (d, J =

5,1 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 13: 8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano

5 A una solución en metanol (5 ml) del compuesto (1,14 g) producido en el Ejemplo de Preparación 12, se añadió una solución en 1,4-dioxano (3 ml) de cloruro de hidrógeno 4 N. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió metanol (30 ml) y a continuación se añadió MP-carbonato (nombre comercial, fabricado por Argonaut Technologies Inc., número de producto: 800267, 100 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. Después de retirar la resina por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (768 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,06 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 80:20:2); RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,72 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,38-2,58 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,78 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

15 Ejemplo de Preparación 16: [4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il}metil)bencil]carbamato de terc-butilo

20 Excepto por el uso del compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 13 en lugar de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo y el uso de 4-(N-terc-butoxiaminometil)benzaldehído (169 mg) en lugar de 3-metilfenol-2-carbaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 12 para obtener el compuesto del título (211 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25 TLC: Rf 0,76 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,75 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,28-2,50 (m, 6H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 17: 1-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il}metil)fenil]metanamina

30 A una solución en metanol (5 ml) del compuesto (211 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 16, se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (5 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (140 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf 0,13 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ 1,40-1,75 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,28-2,52 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,86 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22-7,38 (m, 4H).

40 Ejemplo de Preparación 18: 3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanol

45 A una suspensión en tetrahidrofurano (2 ml) de hidruro de litio y aluminio (16 mg), se añadió una solución en tetrahidrofurano (1 ml) del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 5. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico (1 ml). La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración a través de Celite (nombre comercial), el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (80 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,36 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 4H), 3,45 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,63 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 5,21 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 2H).

55 Ejemplo de Preparación 19: 3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanal.

Excepto por el uso del compuesto (350 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 18 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 9, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 10 para obtener el compuesto del título (370 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

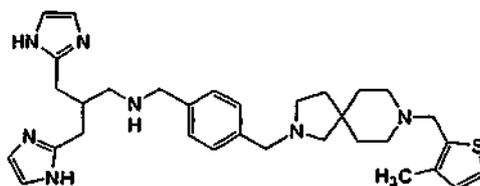
60 TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,07 (dd, J = 15,9, 6,9 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,58 (m, 1H), 5,19 (s, 4H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 9,96 (s, 1 H).

Ejemplo de Preparación 20: N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]1-propanamina

5 Excepto por el uso del compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 17 en lugar de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo y el uso del compuesto (211 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 19 en lugar de 3-metil-tiofeno-2-carbaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 12 para obtener el compuesto del título (300 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,51 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 1,50-1,70 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 6H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,58-2,68 (m, 3H), 2,80-2,98 (m, 4H), 3,45 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 5,18 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 4H).

15 Ejemplo 21: 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]-1-propanamina



20 Una solución acuosa en ácido trifluoroacético al 95 % (4,2 ml) del compuesto (38 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 20 se agitó a 60 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4) para obtener el compuesto del título (13 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25 TLC: Rf 0,35 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,70 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,32-2,50 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71-2,95 (m, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 4H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 4H).

30 Ejemplo 21(1): N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}anilina

35 Excepto por el uso de la correspondiente amina en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 17 en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 20 → Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

40 TLC: Rf 0,39 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,70 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,28-2,78 (m, 13H), 3,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 4H), 7,06-7,15 (m, 3H).

Ejemplo de Preparación 22: N-metil-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

45 A una solución en ácido acético-dimetilformamida al 10 % (2 ml) del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 20, se añadieron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (28 μl) y triacetoxiborohidruro sódico (80 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,68 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2);

55 Ejemplo de Preparación 23: 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-metil-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]-1-propanamina

60 Excepto por el uso del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 22 en lugar de N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}bencil]-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (100 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

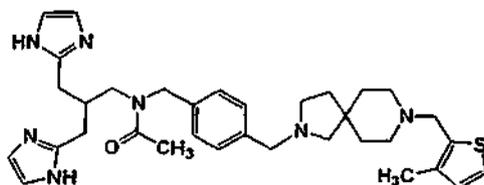
TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,72 (m, 6H), 2,00-2,75 (m, 21 H), 3,48 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 4H), 7,11 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,25-7,42 (m, 4H).

- 5 Ejemplo de Preparación 24: N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil]-N-{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil]acetamida

A una solución en diclorometano (3 ml) del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 23, se añadieron piridina (31 μl) y ácido acético anhidro (24 μl). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 15 TLC: Rf 0,61 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,70-0,98 (m, 4H), 1,60-1,90 (m, 6H), 1,90-2,30 (m, 6H), 2,35-3,10 (m, 9H), 3,25-3,98 (m, 14H), 4,42-4,65 (m, 2H), 5,02-5,28 (m, 4H), 6,68-7,50 (m, 10H).

- 20 Ejemplo 25: N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil]acetamida



- 25 Excepto por el uso del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 24 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (17 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,54 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,50-1,70 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,28-2,84 (m, 13H), 3,34 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,77 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,06 (s, 4H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

- 30 Ejemplo 25(1): N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]acetamida

- 35 Excepto por el uso de la correspondiente amina (66 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 17 en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 20 → Ejemplo de Preparación 24 → Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (23 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,26 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,98 (m, 16H), 1,92 (s, 3H), 2,06-2,65 (m, 12H), 2,70 (dd, J = 14,4, 4,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 6,92-7,14 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 12,61 (s a, 2H).

Ejemplo de Preparación 26: 2-[4-(dietoximetil)bencil]-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano

- 45 A una solución en ácido acético-dimetilformamida al 10 % (10 ml) de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano (600 mg) y 4-(dietoximetil)benzaldehído (661 mg), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,30 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:5:1 → 100:10:2) para obtener el compuesto del título (730 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,77 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,50-1,64 (m, 6H), 1,78 (m, 1 H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,32 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,68 (m, 6H), 5,49 (s, 1 H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H).

- 55 Ejemplo de Preparación 27: 4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzaldehído

- 60 A una solución en diclorometano (10 ml) del compuesto (730 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 26, se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con

diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó a su vez con agua (20 ml) y solución saturada de cloruro sódico (20 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (611 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

5 TLC: Rf 0,80 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,48-1,68 (m, 6H), 1,78 (m, 1 H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,37 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,49 (d J=8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,99 (s, 1H).

10 Ejemplo de Preparación 28: N-bencil-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

Excepto por el uso del compuesto (4,50 g) producido en el Ejemplo de Preparación 19 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 1-fenilmetanamina (3,40 g) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (3,41 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,46 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,80-2,98 (m, 4H), 3,44 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,72 (s, 2H), 5,18 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,18-7,40 (m, 5H).

20 Ejemplo de Preparación 29: 3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

A una suspensión en etanol (80 ml) de hidróxido de paladio al 20 % soportado sobre carbono (2,40 g), se añadió una solución en etanol (20 ml) del compuesto (2,41 g) producido en el Ejemplo de Preparación 28. La atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó por hidrógeno, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después de retirar el hidróxido de paladio por filtración de la solución de reacción a través de Celite (nombre comercial), el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (1,42 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25 TLC: Rf 0,46 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 2,48 (m, 1 H), 2,75 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,80-2,94 (m, 4H), 3,46 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 5,20 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 30: N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

35 Excepto por el uso del compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 29 en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano y el uso del compuesto (135 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 27 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (142 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40 TLC: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CD₃OD): δ -0,03 (s, 18H), 0,86 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,55-1,70 (m, 6H), 1,80 (m, 1H), 2,09 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,25-2,98 (m, 15H), 3,40-3,60 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 5,20-5,32 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H).

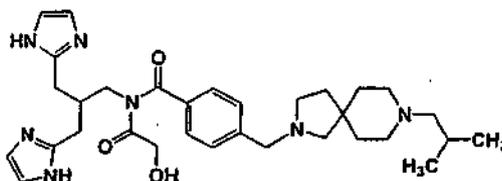
45 Ejemplo de Preparación 31: acetato de 2-({4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil]amino)-2-oxoetilo

A una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto (77 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 30, se añadieron trietilamina (140 μl) y cloruro de acetoxiacetilo (65 μl). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 100:10:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (50 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 TLC: Rf 0,73 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,95 (m, 10H), 1,50-1,63 (m, 6H), 1,78 (m, 1 H), 1,78-2,20 (m, 11 H), 2,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,60-3,62 (m, 11 H), 4,38-4,72 (m, 4H), 5,05-5,28 (m, 6H), 6,85-6,95 (m, 4H), 7,02-7,30 (m, 4H).

60

Ejemplo 32: 2-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}acetamida



5

Una solución acuosa en ácido trifluoroacético al 95 % (2,2 ml) del compuesto (94 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 31 se agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución 2 N de carbonato potásico/metanol (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2) para obtener el compuesto del título (22 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

15 TLC: Rf 0,28 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,50-2,46 (m, 18H), 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15

20 Ejemplo de Preparación 33: 2-ciano-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanoato de etilo

Excepto por el uso de acetato de cianoetilo (1,00 g) en lugar de malonato de dietilo, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 4 para obtener el compuesto del título (2,50 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

25 TLC: Rf 0,36 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,89 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,46 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,61 (s, 4H), 4,22-4,38 (m, 2H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,99 (J=1,5 Hz, 2H).

25

Ejemplo de Preparación 34: 3-amino-2,2-bis[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanol (800 mg)

30

Excepto por el uso del compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 33 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 5, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 18 para obtener el compuesto del título (620 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,89 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,86 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,48 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,89-7,00 (m, 4H).

35

Ejemplo de Preparación 35: 3-((4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil)amino)-2,2-bis[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanol

40

Excepto por el uso del compuesto (111 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 34 en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano y el uso del correspondiente aldehído (92 mg) en lugar de 4-(dióximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (100 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Rf 0,39 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 1,00-1,95 (m, 16H), 2,15-2,60 (m, 11 H), 2,88 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,45 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 5,25 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H).

45

50 Ejemplo de Preparación 36: acetato de 3-(acetil{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propilo

50

A una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto (33 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 35, se añadieron piridina (31 μl), ácido acético anhidro (24 μl) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (33 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55

60 TLC: Rf 0,58 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J

60

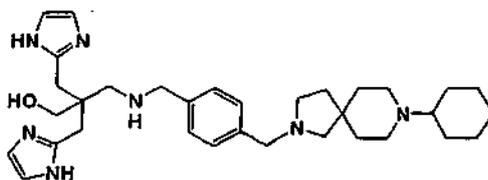
= 8,4 Hz, 4H), 1,00-3,75 (m, 41H), 3,95-4,38 (m, 4H), 4,60-4,78 (m, 2H), 5,05-5,22 (m, 4H), 6,82-6,95 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 2H).

5 Ejemplo 37: acetato de 3-(acetil{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo

Excepto por el uso del compuesto (33 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 36 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (13 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,22 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,95 (m, 16H), 2,14 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,30-2,68 (m, 15H), 3,57 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,92-7,08 (m, 6H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

15 Ejemplo 38: 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propanol



20 Una solución en hidróxido potásico/metanol 2 N (2 ml) del compuesto (11 mg) producido en el Ejemplo 37 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, se añadió agua (10 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, el compuesto del título (8 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas se obtuvo. TLC: Rf 0,21 (acetato de etilo:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,80-1,95 (m, 16H), 2,10-2,62 (m, 15H), 3,34 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,22-7,38 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 39: 3-hidroxi-2,2-bis([1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanonitrilo

30 Una solución en metanol (300 ml) del compuesto (10,0 g) producido en el Ejemplo de Preparación 33 se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (2,13 g). La solución de reacción se agitó durante 3 horas con calentamiento a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (100 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida de presión media W-prep 2XY (nombre comercial, fabricado por YAMAZEN CORPORATION, columna: columna principal de 3 l, columna de inyección de 3 l, (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:3 → acetato de etilo:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 95:5:0,5 → 90:10:1, modo de aislamiento GR) para obtener el compuesto del título (5,70 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40 TLC: Rf 0,45 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,89 (dd, J = 9,0, 7,2 Hz, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,48 (dd, J = 10,8, 9,0 Hz, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,31 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,01 (J=1,2 Hz, 2H).

45 Ejemplo de Preparación 40: 2-formil-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanonitrilo

Excepto por el uso del compuesto (475 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 39 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 9, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 10 para obtener el compuesto del título (460 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,82 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-1,00 (m, 4H), 3,40-3,70 (m, 8H), 5,20-5,40 (m, 4H), 6,90-7,10 (m, 4H), 9,52 (s a, 1H).

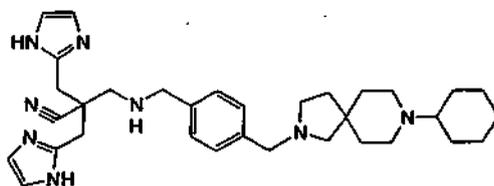
55 Ejemplo de Preparación 41: 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis([1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanonitrilo

Excepto por el uso del compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 40 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}metanamina (100 mg) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (200 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60 TLC: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,98

(m, 4H), 1,00-1,92 (m, 16H), 1,95-2,60 (m, 11H), 3,20-3,60 (m, 10H), 3,84 (s, 2H), 5,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,96-7,02 (m, 4H), 7,18-7,35 (m, 4H).

5 Ejemplo 42: 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]encil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propanonitrilo



10 Una solución acuosa en ácido trifluoroacético al 95 % (2,2 ml) del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 41 se agitó a 50 °C durante 4 horas. Posteriormente, se añadieron metanol (2 ml) y ácido clorhídrico 5 N (2 ml), seguido de agitación a 50 °C durante 2 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0 → 0,4) para obtener el compuesto del título (20 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,76 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,5); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,35 (m, 6H), 1,52-1,95 (m, 10H), 2,30 (m, 1 H), 2,36 (s, 2H), 2,42-2,60 (m, 4H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,97 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,30 (s, 4H).

20 Ejemplo de Preparación 43: 3-(metoximetoxi)-2,2-bis([1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propanonitrilo

25 A una suspensión en dimetilformamida (5 ml) de hidruro sódico (22 mg), se añadió una solución en dimetilformamida (5 ml) del compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 39. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió clorometilmetiléter (150 µl). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml), seguido de la extracción dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:3 → acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 95:5:0,5 → 90:10:1) para obtener el compuesto del título (310 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 TLC: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 19:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 11 H), 3,98 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,29 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

35 Ejemplo de Preparación 44: 3-(metoximetoxi)-2,2-bis([1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

Excepto por el uso del compuesto (880 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 43, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 18 para obtener el compuesto del título (870 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40 TLC: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,88 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,85 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,35-3,62 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 5,24 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

45 Ejemplo de Preparación 45: N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]encil}-3-(metoximetoxi)-2,2-bis([1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

50 Excepto por el uso del compuesto (350 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 44 en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano y el uso del compuesto (247 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 27 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (320 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 TLC: Rf 0,73 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 19:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,98 (m, 4H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48-1,85 (m, 7H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,65 (m, 10H), 2,91 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 46: 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-[(4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil)amino)metil]-1-propanol

Una solución acuosa en ácido trifluoroacético al 95 % (2,2 ml) del compuesto (84 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 45 se agitó a 50 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió ácido clorhídrico 6 N (10 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 22 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:3 → acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 100:0:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (48 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

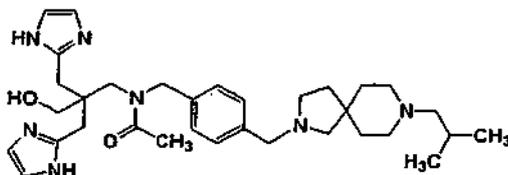
TLC: Rf 0,51 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,62 (m, 14H), 3,33 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,92 (s, 4H), 7,20-7,40 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 49: N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-N-{3-(metoximetoxi)-2,2-bis[(1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metil]propil}acetamida

Excepto por el uso del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 45 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 35, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 36 para obtener el compuesto del título (75 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,98 (m, 10H), 1,50-2,75 (m, 20H), 2,95-3,78 (m, 15H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,52-4,63 (m, 2H), 4,68-4,72 (m, 2H), 5,00-5,28 (m, 4H), 6,80-6,98 (m, 4H), 7,00-7,38 (m, 4H).

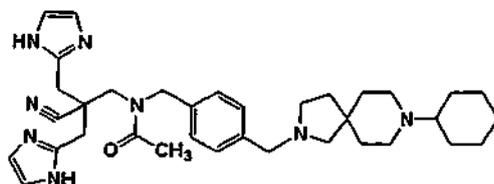
Ejemplo 50: N-[3-hidroxi-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}acetamida



Una solución acuosa en ácido trifluoroacético al 95 % (2,2 ml) del compuesto (75 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 49 se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:0 → 10:1) para obtener el compuesto del título (40 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,72 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (DMSO-d₆): δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,45-1,58 (m, 6H), 1,73 (m, 1 H), 1,98-2,05 (m, 5H), 2,22-2,68 (m, 12H), 3,22 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,94 (s, 4H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 50(1): N-[2-ciano-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}acetamida



Excepto por el uso del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 41 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 35, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 36 → Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (10 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,51 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,5); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,38 (m, 6H), 1,52-1,95 (m, 10H), 2,27 (m, 1 H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,40-2,58 (m, 4H), 2,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,53 (s a, 2H), 3, 57 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (s, 4H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 12,7 (s a,

Ejemplo de Preparación 51: ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)acetato de etilo

A una solución en etanol (2 ml) de 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}metanamina (132 mg) y una solución en tolueno (93 μl) de oxoacetato de etilo al 50 %, se añadió paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) y la atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó por hidrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se retirara el paladio sobre carbono por filtración de la solución de

reacción a través de Celite (nombre comercial), el filtrado se concentró. Sin la purificación del residuo, se obtuvo el compuesto del título (200 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-2,00 (m, 19H), 2,10-2,68 (m, 9H), 3,41 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,08-4,22 (m, 2H), 7,08-7,35 (m, 4H).

5

Ejemplo de Preparación 52: 2-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)etanol

Excepto por el uso del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 51 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 5, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 18 para obtener el compuesto del título (64 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

TLC: Rf 0,18 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,98 (m, 16H), 2,12-2,60 (m, 9H), 2,82 (dd, J = 5,7, 4,8 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,08-7,35 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 53: 2-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil]amino)etanol

15

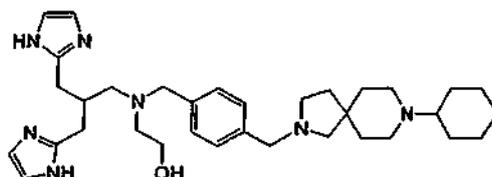
Excepto por el uso del compuesto (64 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 52 en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano y el uso del compuesto (90 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 19 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (75 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20

TLC: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,88-0,95 (m, 4H), 1,00-1,92 (m, 16H), 2,10-3,00 (m, 18H), 3,32-3,70 (m, 10H), 5,08 (s, 4H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,04-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 54: 2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il-metil)propil}amino)etanol

25



Excepto por el uso del compuesto (38 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 53 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (15 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30

TLC: Rf 0,30 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,35 (m, 6H), 1,50-1,92 (m, 10H), 2,18-2,70 (m, 16H), 2,74 (dd, J = 14,1, 7,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 4H), 7,29 (s, 4H).

35

Ejemplo de Preparación 55: acetato de 2-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil]amino)etilo

Excepto por el uso del compuesto (38 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 53 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 35, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 36 para obtener el compuesto del título (38 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

40

TLC: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,88-1,00 (m, 4H), 1,00-3,10 (m, 37H), 3,38-3,90 (m, 8H), 4,00-4,18 (m, 2H), 5,10-5,32 (m, 4H), 6,78-6,95 (m, 4H), 7,00-7,38 (m, 4H).

45

Ejemplo 56: acetato de 2-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}{3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il-metil)propil}amino)etilo

Excepto por el uso del compuesto (38 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 55 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (6 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50

TLC: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,05-2,90 (m, 32H), 2,05 (s, 3H), 2,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,87 (s, 4H), 7,25-7,38 (m, 4H).

55

Ejemplo de Preparación 57: N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

Excepto por el uso del compuesto (164 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 19 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 1-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil]metanamina (100 mg)

60

en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (220 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

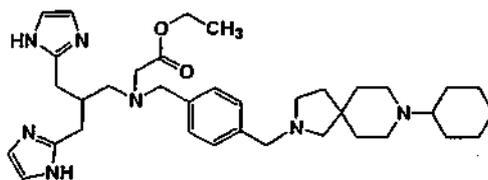
TLC: Rf 0,42 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 1,00-1,95 (m, 16H), 2,12-2,95 (m, 16H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 5,19 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 58: ((4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]encil){3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-ilmetil]propil]amino)acetato de etilo

10 A una solución en ácido acético-dimetilformamida al 10 % (2,2 ml) del compuesto (125 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 57 y una solución de glioxilato de etilo/tolueno al 50 % (148 µl), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (337 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción de modo que se ajustara el pH a aproximadamente 5. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1 → 0:1 → acetato de etilo:metanol = 100: 0 → 30:1) para obtener el compuesto del título (53 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,78 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ d -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 1,00-1,90 (m, 16H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,12-2,68 (m, 12H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,44 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,21 (s, 4H).

20 Ejemplo 59: ((4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]encil){3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acetato de etilo



30 Excepto por el uso del compuesto (52 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 58 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (38 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,34 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,36 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48-1,92 (m, 10H), 2,18-2,55 (m, 10H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,60-2,80 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99 (m, 4H), 7,31 (m, 4H), 11,8 (s a, 2H).

35 Ejemplo 60: ácido ((4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]encil){3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acético

40 Al compuesto (28 mg) producido en el Ejemplo 59, se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 6 horas. La solución de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fabricado por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., CHROMATOREX NH (nombre comercial) (diclorometano:metanol = 10:0 → 7:3) para obtener el compuesto del título (13 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,5); RMN (CD₃OD): δ 1,04-2,05 (m, 16H), 2,30-2,95 (m, 16H), 3,00 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 6,94 (s, 4H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz,

Ejemplo de Preparación 61: N-(2-metoxietil)-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

50 Excepto por el uso del compuesto (120 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 19 y el uso de 2-metoxietilamina (39 mg) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (107 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,58 (m, 1 H), 2,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,80-2,98 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 6H), 5,19 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,91 (s, 2H).

Ejemplo de Preparación 62: N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

5 Excepto por el uso del compuesto (55 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 61 en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]decano y el uso de (43 mg) en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (50 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,95 (m, 4H), 1,00-1,95 (m, 16H), 2,18-2,95 (m, 18H), 3,22-3,65 (m, 13H), 5,10-5,32 (m, 4H), 6,82-6,95 (m, 4H), 7,19 (s, 4H).

Ejemplo 63: N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il-metil)-N-(2-metoxietil)-1-propanamina

15 Excepto por el uso del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 62 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (12 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 TLC: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,80-1,94 (m, 16H), 2,20-2,75 (m, 18H), 3,32 (s, 3H), 3,42 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 6,96 (s, 4H), 7,28 (s, 4H).

Ejemplo 63(1) - Ejemplo 63(2)

25 Excepto por el uso de la correspondiente amina en lugar de 2-metoxietilamina y el uso del correspondiente aldehído en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 19 en el Ejemplo de Preparación 61, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 61 Ejemplo de Preparación 62 → Ejemplo 63 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 63(1): N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il-metil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-propanamina

30 TLC: Rf 0,35 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,80-2,03 (m, 20H), 2,20-2,82 (m, 24H), 3,48 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 6,98 (s, 4H), 7,24 (s, 4H).

Ejemplo 63(2): N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il-metil)propil]-N-{4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-1,2-etanodiamina

35 TLC: Rf 0,38 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,45-1,70 (m, 6H), 1,77 (m, 1 H), 2,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,85 (m, 19H), 3,54 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 6,98 (s, 4H), 7,18-7,38 (m, 4H).

Ejemplo de Preparación 78: 4-formil-N-{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil}benzamida

40 A una solución en dimetilformamida (2 ml) del compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 29 y ácido 4-formilbenzoico (116 mg), se añadieron en este orden 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (en lo sucesivo en el presente documento abreviada como EDC) (274 mg) y 1-hidroxibenzoimidazol (104 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el sulfato de magnesio anhidro por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 1:0:0 → 100:10:1) para obtener el compuesto del título (510 mg).

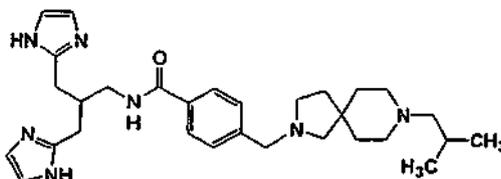
50 TLC: Rf 0,76 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,86 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 2,78-3,02 (m, 5H), 3,44 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,60 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 4H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,47 (m, 1H), 10,08 (s, 1H).

Ejemplo de Preparación 79: 4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil}benzamida

55 Excepto por el uso del compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 78 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (82 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60 TLC: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-1,02 (m, 10H), 1,40-3,80 (m, 30H), 5,20 (s, 4H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,71 (m, 1 H).

Ejemplo 80: N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida



5

Excepto por el uso del compuesto (82 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 79 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (65 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CD₃OD): δ 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,88-2,24 (m, 7H), 2,77 (m, 1H), 2,92-3,66 (m, 16H), 4,46 (s, 2H), 7,42 (s, 4H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplos 80(1), 80(3) y 80(4)

15 Excepto por el uso de la correspondiente amina en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano en el Ejemplo de Preparación 79, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 79 → Ejemplo 80 para obtener los siguientes compuestos.

20 Ejemplo 80(1): 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida

TLC: Rf 0,59 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,92 (m, 16H), 2,18-2,65 (m, 8H), 2,34 (s, 2H), 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 14,4, 5,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,26 (m, 1H).

25

Ejemplo 80(3): 2-(4-[[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo

30 TLC: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,85 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-2,40 (m, 15H), 2,59 (dd, J = 14,4, 6,9 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 14,4, 5,1 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,10-4,22 (m, 2H), 7,00 (s, 4H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,47 (m, 1H).

35 Ejemplo 80(4): 4-([4-(1-azepanil)ciclohexil]amino)metil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida

TLC: Rf 0,25, 0,15 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CD₃OD): δ 1,22-2,26 (m, 16H), 2,42-3,40 (m, 13H), 3,89 (s, 2H), 6,96(s, 4H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,80-7,94 (m, 2H).

40 Ejemplo 81: ácido 2-(4-[[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

45 A una solución en tetrahidrofurano (2 ml)-metanol (2 ml) del compuesto (51 mg) producido en el Ejemplo 80(3), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,5 ml). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N de modo que se ajustara el pH a aproximadamente 5. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol. Se retiró una sal insoluble por filtración, y a continuación el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano:metanol: amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,5) para obtener el compuesto del título (35 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 TLC: Rf 0,35 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,5); RMN (CD₃OD): δ 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,65-2,20 (m, 7H), 2,40-2,95 (m, 12H), 3,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,20-3,38 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 4H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

55 Ejemplo de Preparación 82: N-[2-(4-morfolinil)etil]-3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-propanamina

60 Excepto por el uso del compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 19 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 2-morfolin-4-iletanamina (112 mg) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (184 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,42 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,88 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 2,30-2,95 (m, 15H), 3,45 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,62-3,78 (m, 4H), 5,20 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 2H).

- 5 Ejemplo de Preparación 83: 4-formil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-N-{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil}benzamida

Excepto por el uso del compuesto (184 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 82 y ácido 4-formilbenzoico (63 mg), se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 78 para obtener el compuesto del título (88 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

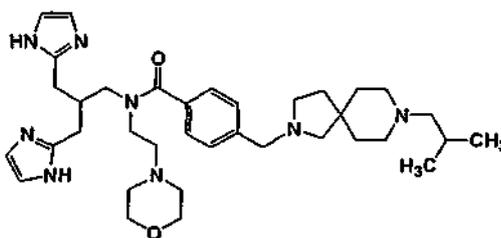
- 10 TLC: Rf 0,47 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,10-3,86 (m, 23H), 5,00-5,35 (m, 4H), 6,75-7,00 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,03(s, 1 H).

- 15 Ejemplo de Preparación 84: 4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-N-{3-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)metil]propil}benzamida

Excepto por el uso del compuesto (88 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 83 en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano (38 mg) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (122 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 20 TLC: Rf 0,33 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,1); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,98 (m, 10H), 1,20-3,86 (m, 42H), 5,00-5,38 (m, 4H), 6,78-7,00 (m, 4H), 7,08-7,41 (m, 4H).

- 25 Ejemplo 85: N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]benzamida



- 30 Excepto por el uso del compuesto (122 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 84 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (49 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

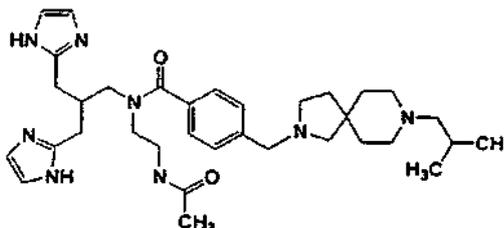
- 35 TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,45-1,86 (m, 7H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,52 (m, 15H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 2H), 3,40-3,72 (m, 10H), 7,03 (s, 4H), 7,35 (d, J = 8, 1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplos 85(1) - Ejemplo 85(9)

- 40 Excepto por el uso de la correspondiente amina en lugar de 2-morfolin-4-iletanamina en el Ejemplo de Preparación 82, se llevó cabo secuencialmente la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 82 → Ejemplo de Preparación 83 → Ejemplo de Preparación 84 → Ejemplo 85 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 85(1): N-(2-acetamidoetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida

45



TLC: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48-1,68 (m, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,85-2,62 (m, 16H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,30-3,90 (m, 8H), 5,85 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

50

Ejemplo 85(2): N-(2-aminoetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-il)metil]benzamida

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,45-1,90 (m, 7H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,90 (m, 15H), 3,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50-3,72 (m, 4H), 7,03 (s, 4H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 85(3): N-(3-aminopropil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-il)metil]benzamida

TLC: Rf 0,19 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,45-1,88 (m, 9H), 1,98-2,62 (m, 15H), 2,72-2,90 (m, 2H), 3,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,50-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 85(4): N-(4-aminobutil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-il)metil]benzamida

TLC: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,20-1,94 (m, 11 H), 2,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,20-2,62 (m, 13H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,48-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

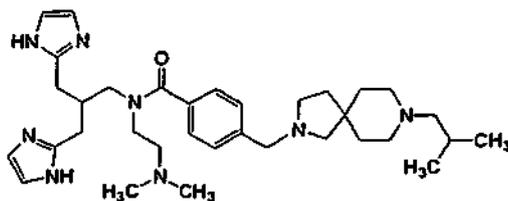
Ejemplo 85(5): N-(5-aminopentil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-il)metil]benzamida

TLC: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,06-1,72 (m, 12H), 1,77 (m, 1H), 1,98-2,68 (m, 15H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,46-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 85(6): N-(6-aminohexil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-il)metil]benzamida

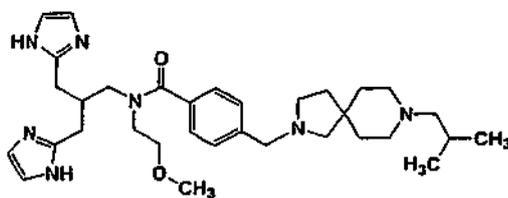
TLC: Rf 0,15 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,05-1,84 (m, 15H), 2,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15-2,66 (m, 13H), 2,80 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,46-3,62 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 85(7): N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida



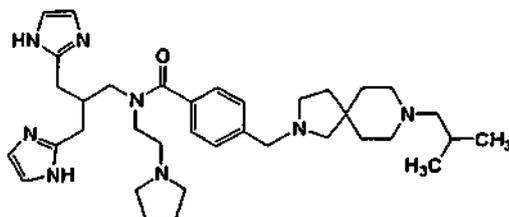
TLC: Rf 0,66 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42-1,82 (m, 7H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,16-2,52 (m, 11 H), 2,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,03 (s, 4H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 85(8): N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-(2-metoxietil)benzamida



TLC: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (DMSO-d₆): δ 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,68-2,12 (m, 7H), 2,30-4,20 (m, 26H), 7,18-7,60 (m, 8H).

Ejemplo 85(9): N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]benzamida



5 TLC: Rf 0,34 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (DMSO-d₆): δ 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42-1,88 (m, 11H), 1,98-2,80 (m, 21 H), 3,10-3,60 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,78-7,00 (m, 4H), 7,18-7,38 (m, 4H).

10 Ejemplo de Preparación 86: ácido 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzoico

Excepto por el uso de ácido 4-formilbenzoico (112 mg) en lugar de 4-(dietoximetil)benzaldehído y el uso de 8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]decano (170 mg) en lugar de 8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 26 para obtener el compuesto del título (450 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf 0,28 (diclorometano:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CD₃OD): δ 1,05-2,18 (m, 16H), 2,57 (s, 2H), 2,75 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,00-3,25 (m, 5H), 3,74 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

20 Ejemplo de Preparación 87: 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-{3-hidroxi-2,2-bis[(1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)metil]propil}benzamida

Excepto por el uso del compuesto (137 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 86 en lugar de ácido 4-formilbenzoico y el uso del compuesto (73 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 34 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 29, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 78 para obtener el compuesto del título (100 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

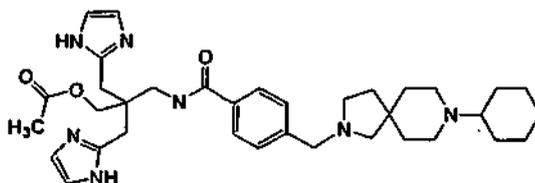
25 TLC: Rf 0,74 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-1,98 (m, 20H), 2,00-3,60 (m, 21 H), 3,62 (s, 2H), 5,15-5,38 (m, 4H), 6,82-7,02 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,40 (m, 1H).

30 Ejemplo de Preparación 88: acetato de 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzoil}amino)-2,2-bis[(1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)metil]propilo

Excepto por el uso del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 87 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 35, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 36 para obtener el compuesto del título (10 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 9:1:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,87 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 1,00-1,98 (m, 16H), 2,05 (s, 3H), 2,10-2,62 (m, 9H), 2,95 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 8,4 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 5,14 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,78 (m, 1H).

40 Ejemplo 89: acetato de 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzoil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo



45 Excepto por el uso del compuesto (10 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 88 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (8 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

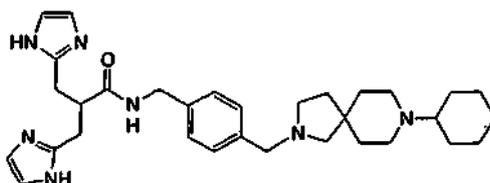
50 TLC: Rf 0,35 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CD₃OD): δ 1,10-2,25 (m, 16H), 1,95 (s, 3H), 2,98-3,64 (m, 15H), 3,97 (s, 2H), 4,45-4,52 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,64-7,72 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo de Preparación 98: N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)-2-[(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)metil]propanamida

5 Excepto por el uso del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 5 y 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}metanamina (37 mg), se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 78 para obtener el compuesto del título (65 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf 0,47 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,2); RMN (CDCl₃): δ -0,03 (s, 18H), 0,80-0,92 (m, 4H), 1,00-1,90 (m, 16H), 1,95-2,60 (m, 9H), 2,98-3,68 (m, 11 H), 4,28 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,82-6,90 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (m, 1 H).

10 Ejemplo 99: N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il)metil]propanamida



15 Excepto por el uso del compuesto (65 mg) producido en el Ejemplo de Preparación 98 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de Preparación 20, se llevó a cabo la misma operación que en el Ejemplo 21 para obtener el compuesto del título (8 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 TLC: Rf 0,18 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,92 (m, 16H), 2,12-2,60 (m, 9H), 2,75-3,02 (m, 5H), 3,55 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 6,98 (s, 4H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H).

Ejemplo 99(1) - Ejemplo 99(4)

25 Excepto por el uso de la correspondiente amina en lugar de 1-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}metanamina en Ejemplo de Preparación 98, se llevó a cabo secuencialmente la misma operación que en el Ejemplo de Preparación 98 → Ejemplo 99 para obtener los siguientes compuestos.

30 Ejemplo 99(1): N-({1-[(1-cicloheptil-4-piperidinil)metil]-4-piperidinil}metil)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il)metil]propanamida

TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,10-2,06 (m, 23H), 2,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,18-3,12 (m, 13H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 4H), 7,68 (m, 1 H).

Ejemplo 99(2): ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il)metil]propanoil]amino)acetato de etilo

35 TLC: Rf 0,24 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-2,04 (m, 16H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,25 (m, 1 H), 2,34 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 14,7, 6,9 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 14,7 Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,25 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,01 (s, 4H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

40 Ejemplo 99(3): N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il)metil]propanamida

TLC: Rf 0,23 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (CDCl₃): δ 1,00-1,98 (m, 16H), 2,22-2,66 (m, 9H), 2,97 (dd, J = 15,0, 6,3 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 2H), 3,23 (m, 1 H), 3,54 (s, 2H), 7,02 (s, 4H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,16 (s, 1H).

45 Ejemplo 99(4): N-{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-N-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-il)metil]propanamida

TLC: Rf 0,29 (acetato de etilo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 8:2:0,4); RMN (DMSO-d₆): δ 0,82-1,80 (m, 19H), 2,18-3,36 (m, 15H), 3,51 (s, 2H), 3,73 (m, 1 H), 4,42 (s, 2H), 6,83 (s, 4H), 6,90-7,04 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

[Ejemplos Biológicos]

50 La eficacia del compuesto de la presente invención, por ejemplo el hecho de que el compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista de CXCR4, se ha demostrado mediante el siguiente experimento.

55 Un método de medida de la presente invención se modificó para mejorar la precisión y/o la sensibilidad de la medida para evaluar el compuesto de la presente invención. Los métodos experimentales detallados se muestran a continuación.

60 Tal como se ha mencionado anteriormente, un procedimiento más directo es una identificación sistemática de un compuesto que evita la unión del VIH a CXCR4, que es un receptor en células CD4+, en un sistema de ensayo que usa el virus VIH. Sin embargo, el uso del virus VIH para una identificación sistemática a gran escala no es práctico

debido a su difícil manipulación. Por otro lado, tanto VIH-1 (X4) dirigido por células T como SDF-1 se unen a CXCR4 y por lo tanto los sitios de unión a CXCR4 tanto en el lado de VIH como en el lado de SDF-1 así como los sitios de unión a SDF-1 y a VIH en el lado de CXCR4 pueden tener presuntamente características comunes. Por lo tanto, para encontrar un compuesto que inhibe la absorción del virus VIH en una célula que tiene un mecanismo diferente del de los fármacos anti-SIDA preexistentes (inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa), se puede disponer de un sistema de ensayo que usa un ligando endógeno para CXCR4, SDF-1 en lugar de VIH.

Específicamente, como sistema de identificación sistemática de un compuesto que inhibe la unión entre SDF-1 y CXCR4 es posible, por ejemplo, un sistema para medir la unión entre SDF-1 marcado con yodo y una cepa de células T humanas, en el que se sabe que se expresa CXCR4. La idea idéntica es posible ya que el VIH (R5) macrófago y RANTES, MIP-1 α , y MIP-1 β se unen todos ellos a CCR5.

[Métodos de Ensayo]

15 Ejemplo de Ensayo 1: Estudio para inhibición de la unión de SDF-1 humano a células CEM

Se añadieron a células CEM de cepas de células T humanas en un tampón de unión (que contenía HEPES y BSA), el compuesto de ensayo y ^{125}I -SDF-1 (NEN) y la mezcla se incubó a 4 °C durante 60 minutos. Las células CEM que reaccionaron se filtraron rápidamente con una placa de filtro de membrana GF/B (Packard) para absorber. La placa se lavó con PBS tres veces y a continuación se secó. A esto se añadió Microscint+20 (Packard). Se midió la cantidad de la radioactividad unida a las células CEM usando Top Count (Packard) y se calculó la inhibición (%) del compuesto de ensayo de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Inhibición} = \{(Et - Ea) / (Et - Ec)\} \times 100$$

25 donde

Et: cantidad de radioactividad cuando no se añade el compuesto de ensayo,

Ec: cantidad de radioactividad cuando se añade SDF-1 no radioactivo (Pepro Tech) en una cantidad de 1000 veces tanto de ^{125}I -SDF-1 como de compuesto de ensayo, y

30 Ea: cantidad de radioactividad cuando se añade el compuesto de ensayo.

Todos los compuestos de la presente invención que se han mostrado en los Ejemplos presentaron una inhibición de un 50 % o superior en una concentración de 10 μM . Por ejemplo, el valor de CI_{50} para el compuesto 14 fue 11 nM.

35 [Ejemplos de Formulación]

Ejemplo de Formulación 1

40 Se mezclaron 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il}metil)fenil]propan-1-ona (200 g), carboximetil celulosa cálcica (disgregante, 20,0 g), estearato de magnesio (lubricante, 10,0 g) y celulosa microcristalina (870 g) mediante un método convencional y a continuación se comprimieron para obtener 10.000 comprimidos conteniendo cada uno 20 mg de principio activo.

Ejemplo de Formulación 2

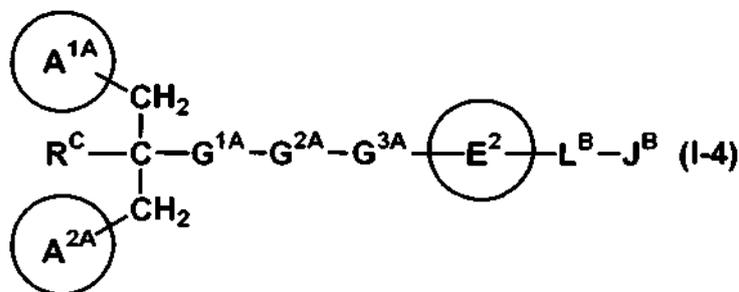
45 Se mezclaron 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il}metil)fenil]propan-1-ona (100 g), manitol (2 kg) y agua destilada (50 l) mediante un método convencional y se filtraron con un filtro de polvo, y a continuación se relleno cada ampolla con 5 ml de la mezcla obtenida y se sometió a esterilización por calor en un autoclave para obtener 10.000 ampollas conteniendo cada una 10 mg de principio activo.

Aplicabilidad industrial

55 El compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista de CXCR4 y por lo tanto es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede estar disponible en forma de un fármaco. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención es útil como agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias e inmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar, rechazo de órgano trasplantado, etc.), enfermedades alérgicas, infecciones (por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.), enfermedades psiconeuróticas, enfermedades cerebrales, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, y enfermedades cancerígenas (por ejemplo, cáncer, metástasis de cáncer, etc.), o un agente para terapia de regeneración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-4):



5

donde el anillo $\text{A}^{1\text{A}}$ y el anillo $\text{A}^{2\text{A}}$ representan cada uno independientemente un anillo de imidazol, un anillo de benzoimidazol, o un anillo de piridina

10

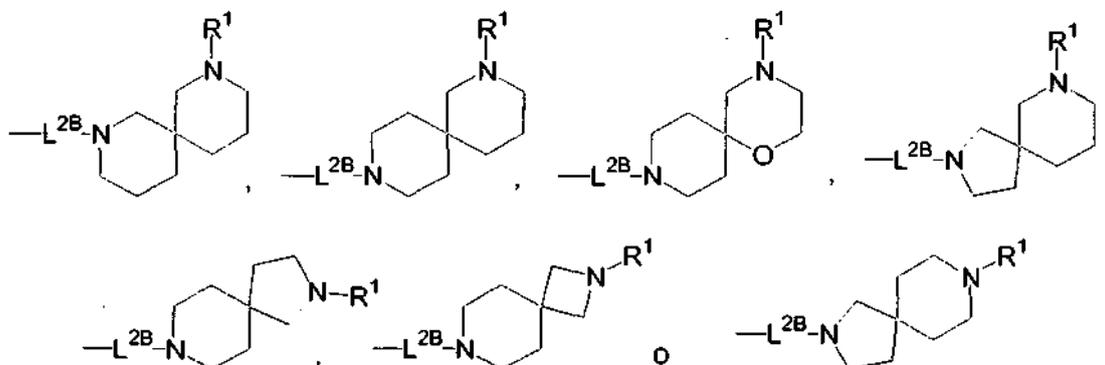
el anillo E^2 representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclopentano, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo, un grupo -COO-hidrocarburo alifático o un grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con un grupo -CO-hidrocarburo alifático, un grupo carboxilo o un grupo -COO-hidrocarburo alifático;

15

R^{C} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo protector, (4) un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, (5) un grupo alquilo C_{1-4} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido con un grupo protector, o (6) un grupo amino que puede estar protegido con un grupo protector;

20

y $-\text{L}^{\text{B}}-\text{J}^{\text{B}}$ representa (a) $-\text{L}^{1\text{B}}-\text{J}^{1\text{B}}$ donde $\text{L}^{1\text{B}}$ representa $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ o $-\text{CO}-\text{NH}-$, donde el átomo de nitrógeno está enlazado a $\text{J}^{1\text{B}}$, y $\text{J}^{1\text{B}}$ representa un anillo carbocíclico monocíclico C_{4-7} sustituido con un grupo amino mono o disustituido, o (b)



25

donde $\text{L}^{2\text{B}}$ representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CO}-$ y R^1 representa un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo monocíclico, o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo monocíclico que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} ,

30

$\text{G}^{1\text{A}}$ representa un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C_{1-4} , o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico;

35

$\text{G}^{2\text{A}}$ representa un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido con (1) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo, (2) un grupo alquilo C_{1-4} que está sustituido con un grupo hidroxilo sustituido con un grupo acetilo, (3) un grupo acetilo C_{1-4} que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo acilo C_{1-4} , (5) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con pirrolidina, morfolina o piridina, (6) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo alcóxicarbonilo C_{1-4} , y (7) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo carboxilo;

40

$\text{G}^{3\text{A}}$ representa un enlace, o un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C_{1-4} , o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

45

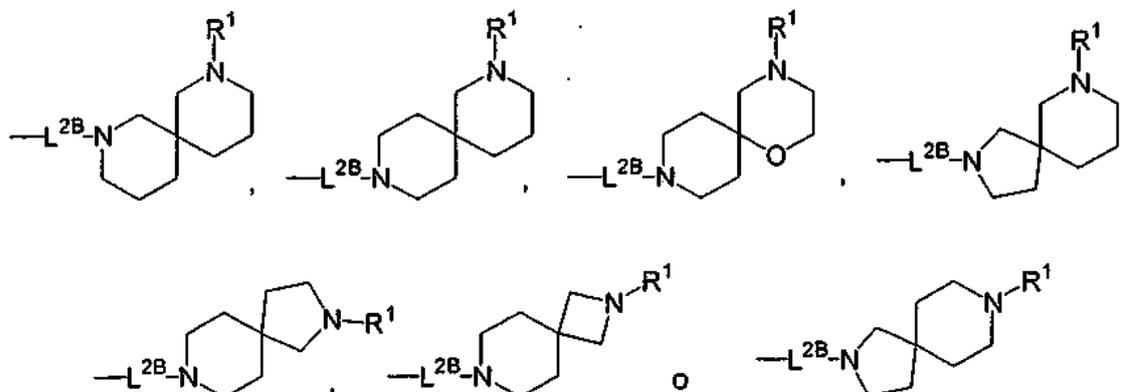
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el grupo protector es un grupo alquilo C_{1-4} que puede estar sustituido con un grupo oxo, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde $\text{G}^{3\text{A}}$ es un átomo de carbono que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo C_{1-4} , o un grupo hidrocarburo alifático sustituido con un grupo cíclico, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde $-L^B-J^B$ es (a) $-L^{1B}-J^{1B}$, donde L^{1B} y J^{1B} se han definido en la reivindicación 1) una sal del mismo, o un solvato del mismo.

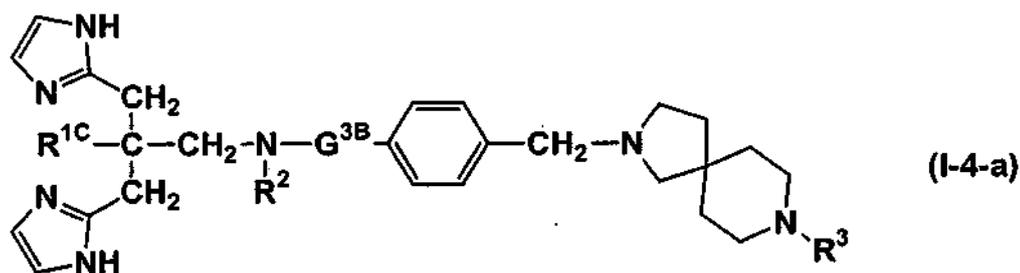
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde $-L^B-J^B$ es (b)

5



donde R^1 y L^{2B} son como se han definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fórmula (I) es la fórmula (I-4-a):



15 donde G^{3B} representa $-CH_2-$ o $-CO-$, R^{1C} representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo acetiloxi, R^2 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxietilo, acetilo, metoxietilo, pirrolidinietilo, morfolinietilo, hidroximetilcarbonilo, dimetilaminoetilo o acetilaminoetilo, y R^3 representa un grupo alquilo C_{1-4} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado C_{5-7} o un grupo (3-metil-2-tienil)metilo, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

- (2) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-((8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil)bencil]acetoamida,
- (3) 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-propanol,
- 25 (4) 2-{{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil] amino}etanol,
- (5) N-[2-ciano-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil]acetoamida,
- (6) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- 30 (7) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-(2-metoxietil)benzamida,
- (8) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]benzamida,
- 35 (9) 2-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil]acetoamida,
- (10) N-[3-hidroxi-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-[4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil]acetoamida,
- (11) N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- 40 (12) N-(2-acetoamidaetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,
- (13) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[2-(4-

morfolinil)etil]benzamida, o

(14) acetato de 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzoil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo,

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

5

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

(1) 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-1-propanamina,

10 (2) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-({8-[(3-metil-2-tienil)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil}anilina,

(3) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]acetamida,

15 (4) acetato de 3-(acetil{4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propilo,

(5) 3-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)-2,2-bis(1H-imidazol-2-ilmetil)propanonitrilo,

(6) 3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-({4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}amino)metil]-1-propanol,

20 (7) acetato de 2-({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)etilo,

(8) ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acetato de etilo,

(9) ácido ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]amino)acético,

25 (10) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-(2-metoxietil)-1-propanamina,

(11) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-propanamina,

30 (12) N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-N-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-1,2-etanodiamina,

(13) 4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida,

35 (14) 2-(4-[[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo,

(15) 4-({4-(1-azepanil)ciclohexil}amino)metil]-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]benzamida,

(16) ácido 2-(4-[[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]carbamoil]bencil)-8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-3-carboxílico,

(17) N-(2-aminoetil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,

40 (18) N-(3-aminopropil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,

(19) N-(4-aminobutil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,

45 (20) N-(5-aminopentil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,

(21) N-(6-aminohexil)-N-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propil]-4-[(8-isobutil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]benzamida,

(22) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,

50 (23) N-({1-[(1-cicloheptil-4-piperidinil)metil]-4-piperidinil}metil)-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,

(24) ({4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}[3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanoil]amino)acetato de etilo,

55 (25) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]fenil]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,

(26) N-4-[(8-ciclohexil-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-il)metil]bencil}-N-etil-3-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-imidazol-2-ilmetil)propanamida,

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

60 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, o un solvato del mismo.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es un antagonista de CXCR4.

65 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4, o un agente para terapia de regeneración.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad mediada por CXCR4 es infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, metástasis de cáncer, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar o rechazo de órgano transplantado, o el agente para la terapia de regeneración es un agente para el tratamiento médico de trasplante.

5 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad mediada por CXCR4 es infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

10 14. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y una o más clases seleccionadas entre inhibidor de la transcriptasa inversa, inhibidor de la proteasa, antagonista de CCR2, antagonista de CCR3, antagonista de CCR4, antagonista de CCR5, antagonista de CXCR4, inhibidor de la VIH integrasa, inhibidor de fusión, antagonista de CD4, anticuerpo frente al antígeno de superficie del VIH, ARN de silenciamiento dirigido a un factor relacionado con el VIH, y vacuna contra el VIH.

15 15. Un compuesto representado por la fórmula (I-4) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades mediadas por CXCR4 o como un agente para terapia de regeneración, donde la enfermedad mediada por CXCR4 se elige entre infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, metástasis de
20 cáncer, artritis reumatoide, artritis, retinopatía, fibrosis pulmonar o rechazo de órgano transplantado, o el agente para la terapia de regeneración es un agente para el tratamiento médico de trasplante.