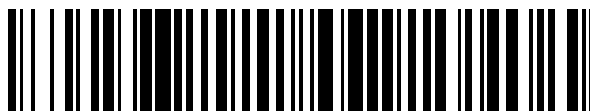


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 818**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10703021 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2393812**

54 Título: **Espiroamidas sustituidas como moduladores de B1R**

30 Prioridad:

06.02.2009 EP 09001659

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

18.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SCHUNK, STEFAN;
REICH, MELANIE;
ENGELS, MICHAEL FRANZ-MARTIN;
GERMANN, TIENO;
JOSTOCK, RUTH y
HEES, SABINE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 429 818 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

Espiroamidas sustituidas como moduladores de B1R

La presente invención se refiere a espiroamidas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que las contienen y a la utilización de espiroamidas sustituidas para producir medicamentos.

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

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

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

- Los antagonistas de B1R son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, principalmente dolor inflamatorio y neuropático (Calixto y col., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), en este caso especialmente neuropatía diabética (Gabra y col., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Además son adecuados para el tratamiento de la migraña.

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

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

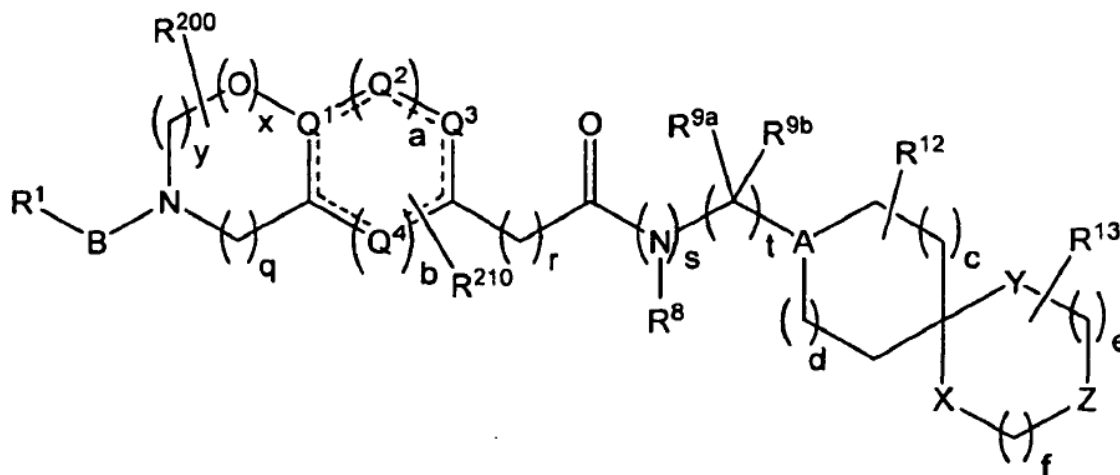
- En las solicitudes de patente WO 2008/040492 y WO 2008/046573 se describen compuestos que tienen efecto antagonista en ensayos *in vitro* tanto sobre el receptor de B1 humano como de rata.

Sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de B1R, ofreciendo ventajas especiales los moduladores de B1R que se unen tanto al receptor de rata como al receptor humano.

Así, un objetivo de la presente invención consistía en proponer nuevos compuestos que fueran especialmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los receptores B1R.

Este objetivo se logra mediante las espiroamidas sustituidas según la invención.

Por consiguiente, un objeto de la invención son espiroamidas sustituidas de fórmula general (I)



(I)

donde

- 10 Q^1 representa C o N;
 Q^2 representa CH, N, O o S;
 Q^3 representa CH, N, O o S;
 Q^4 representa CH, N, O o S;
 15 B representa C(=O), S(=O)₂ o un grupo -C(=O)-N(R⁴), estando el átomo de nitrógeno unido al grupo R⁴;
- a representa 0, 1 o 2;
 b representa 0 o 1, con la condición de que a+b = 1 o 2;
 q representa 0 o 1;
 x representa 0 o 1;
 20 y representa 1, 2 o 3;
 r representa 0, 1, 2 o 3;
- R¹ representa arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃) o alquenileo(C₂₋₆), pudiendo el arilo y heteroarilo estar condensados en cada caso con un ciclo o heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, siendo el ciclo y el heterociclo en cada caso saturado o insaturado al menos de forma simple, por ejemplo de forma simple o doble, pero no aromático, y pudiendo estar sustituido en cada caso, en uno o más de sus miembros de anillo de carbonos, con uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, -O-CF₃, alquilo(C₁₋₆) y O-alquilo(C₁₋₆) y pudiendo el heterociclo contener uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en N, NR⁵⁰, O, S, S=O o S(=O)₂; siendo R⁵⁰ H, alquilo(C₁₋₆), -C(=O)-R⁵¹, cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), y siendo R⁵¹ alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);
- R⁴ representa H, alquilo(C₁₋₆), arilo o arilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃);
- R²⁰⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo
 35 consistente en alquilo(C₁₋₆), F, Cl, CF₃ y OCF₃;
- R²¹⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), F, Cl, CF₃ y OCF₃;

s es 0 o 1,
t es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que cuando s sea 0, entonces t sea 0,

R^8 representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6});

- 5 R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6});

A representa N o CH; con la condición de que, cuando s sea 1 y t sea 0, A sea CH; y con la condición de que, cuando tanto s como t sea 0, A sea N;

- 10 c, d, e y f representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, =O, alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo, heteroarilo y cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}); y/o dos sustituyentes R^{13} adyacentes de los 0 a 4 sustituyentes forman un arilo o heteroarilo condensado;

- 15

X representa $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} u O;
Y representa $CR^{16a}R^{16b}$, NR^{17} u O;

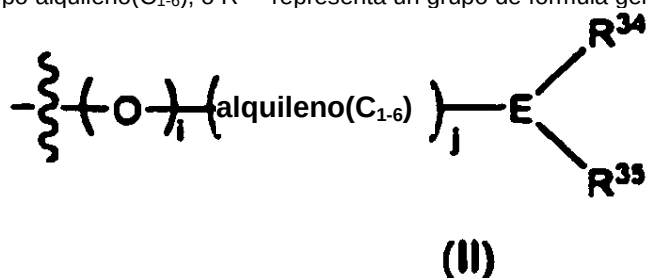
con la condición de que X no sea NR^{15} cuando Y es NR^{17} ; y con la condición de que X e Y no sean O a la vez;

- 20 R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} y R^{16b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}), y/o en cada caso R^{14a} y R^{14b} juntos pueden representar =O y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O;

- 25 R^{15} y R^{17} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6});

- 30 Z representa $CR^{18a}R^{18b}$, NR^{19} u O; o Z representa $-(C(R^{124})-C(R^{125}))$ - cuando X es O y f es 0, donde R^{124} y R^{125} , junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo unido por condensación; o Z representa $=(N-(CR^{126}))$ - cuando X es O y f es 0, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, donde R^{126} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o representa cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}); y

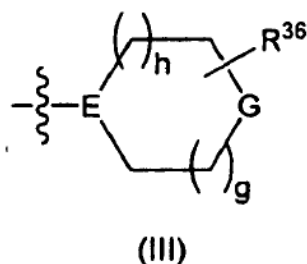
R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-6}); o R^{18a} representa un grupo de fórmula general (II),



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

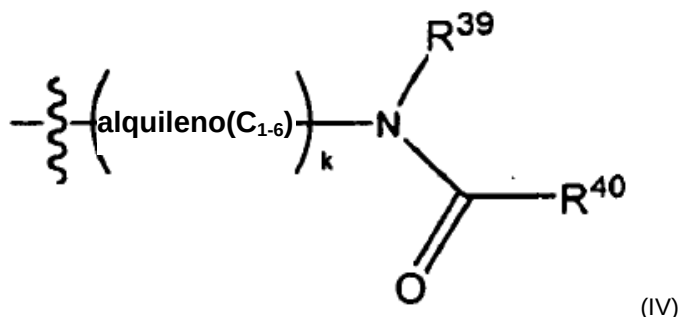
- 35 E representa N o CH, con la condición de que, cuando i representa 1 y j representa 0, E es igual a CH;

R^{34} y R^{35} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-3}); o R^{34} y R^{35} , incluyendo E, forman un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; o R^{34} y R^{35} , incluyendo E, forman un heterociclo saturado de fórmula general (III),



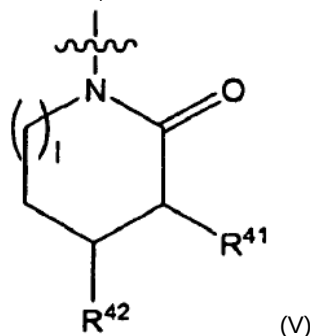
donde

- h y g significan, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;
 G representa $\text{CR}^{37a}\text{R}^{37b}$, NR^{38} , O, S, S=O o S(=O)_2 , con la condición de que, cuando E represente CH,
 5 G no represente $\text{CR}^{37a}\text{R}^{37b}$;
 R^{36} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo, heteroarilo y cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}); y/o dos sustituyentes R^{36} adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;
- 10 R^{37a} y R^{37b} significan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, =O, O-alquilo(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6});
- R^{38} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo o un arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilen(C_{1-3});
- 15 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), O-alquilo(C_{1-6}), O-cicloalquilo(C_{3-8}), alquilen(C_{1-6})-O-alquilo(C_{1-6}), alquilen(C_{1-6})-O-cicloalquilo(C_{3-8}), arilo, heteroarilo, O-arilo u O-heteroarilo, o un arilo, O-arilo, heteroarilo u O-heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}); o R^{18b} representa un grupo de fórmula general (IV),



20 donde

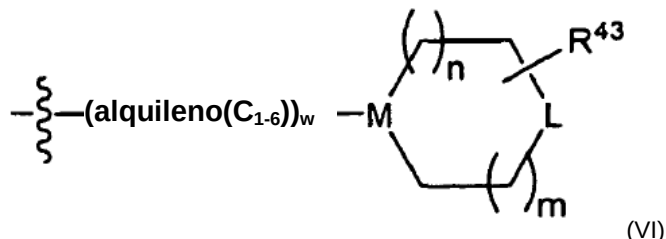
- k representa 0 o 1;
 R^{39} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilen(C_{1-3});
 R^{40} alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través
 25 de un grupo alquilen(C_{1-6}); o
 R^{39} y R^{40} , junto con el grupo N-C(=O) que los une, forman un anillo de fórmula general (V),



donde I representa 0, 1 o 2; y R^{41} y R^{42} , junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo condensado;

R^{19} representa H; o $(P)_z-R^{22}$, donde z es 0 o 1, P es $(C=O)$, $S(=O)_2$ o $C(=O)-N(R^{24})$, estando el átomo de N del grupo $C(=O)-N(R^{24})$ enlazado con R^{22} , y R^{24} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilenio(C_{1-3}); y R^{22} representa alquilo(C_{1-6}), arilo o heteroarilo, o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenio(C_{1-6}); o R^{22} representa un grupo de

5 fórmula general (VI),



donde

n representa 0, 1 o 2;

m representa 0, 1 o 2;

10 w representa 0 o 1;

M representa CH o N;

con la condición de que, cuando P represente $C(=O)-NR^{24}$ y w represente 0, M sea igual a CH; y con la condición de que, cuando z y w representen al mismo tiempo 0, M sea igual a CH;

L representa $CR^{44a}R^{44b}$, NR^{45} , O, S, $S=O$ o $S(=O)_2$;

15 R^{43} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, $=O$, alquilo(C_{1-6}), $-O$ -alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilenio(C_{1-6}); y/o dos grupos R^{43} adyacentes de los 0 a 4 grupos representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;

20 R^{44a} y R^{44b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo(C_{1-6}), $-O$ -alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilenio(C_{1-6}); o R^{44a} y R^{44b} juntos pueden representar $=O$;

R^{45} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C_{3-8}) unido a través de un grupo alquilenio(C_{1-3});

25 pudiendo cada uno de los grupos alquilo(C_{1-6}), alquilenio(C_{1-3}), alquilenio(C_{1-6}), alquilenileno(C_{2-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo y heteroarilo arriba mencionados estar sustituidos de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no estar sustituidos, y pudiendo cada uno de los grupos alquilo(C_{1-6}), alquilenio(C_{1-3}), alquilenio(C_{1-6}), alquilenileno(C_{2-6}) indicados ser lineales o ramificados;

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

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

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

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

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

En el sentido de la presente invención, la expresión “grupo alquileo(C₁₋₃)” o “grupo alquileo(C₁₋₆)” incluye grupos hidrocarburo saturados acíclicos de 1, 2 o 3 o de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, respectivamente, que pueden ser de cadena ramificada o lineal (no ramificada) y estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes, o no estar sustituidos, y que enlazan un grupo correspondiente con la estructura general superior. Preferentemente, los grupos alquileo se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- y -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-. De forma especialmente preferente, los grupos alquileo se seleccionan de entre -CH₂-, -CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-.

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

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

En el sentido de la presente invención, la expresión “cicloalquilo(C₃₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆)” significa que el grupo alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆), el cicloalquilo(C₃₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₈) tienen los significados arriba definidos y que el cicloalquilo(C₃₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₈) están unidos a la estructura general superior a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), alquileo(C₁₋₆).

En el sentido de esta invención, por el concepto “sustituido” en relación con “alquilo”, “alquileo” y “cicloalquilo” se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilen(C₁₋₆), -OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilen(C₁₋₆))-OH₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilen(C₁₋₆), -OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆), fenilo, fenoxi, bencilo, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo, debiendo entenderse por “grupos sustituidos de forma múltiple” aquellos sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃ o CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del CH(Cl)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo en el caso del CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. En particular, por dicha expresión se ha de entender la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, CF₃, NH₂, OH, fenilo, O-CF₃ u O-alquilo(C₁₋₆), en particular metoxi.

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

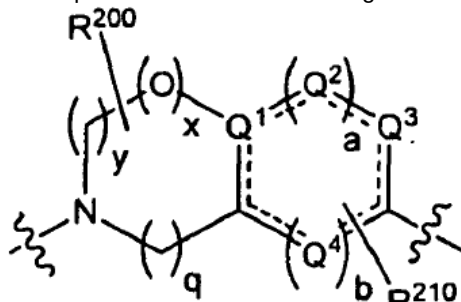
En las fórmulas estructurales químicas aquí utilizadas para describir los compuestos según la invención también se emplea el símbolo “ $\overset{R^a}{\diagup}$ ” para describir uno o más patrones de sustitución. A diferencia de una unión a un átomo determinado, este grupo no está unido a un átomo determinado dentro de la fórmula estructural química (R^a representa aquí a modo de ejemplo un sustituyente R con una numeración representada por la variable “a”). El sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos posibles del anillo.

Esto se explica a modo de ejemplo con el grupo “ $\overset{R^{13}}{\diagup}$ ” de la fórmula general (I) arriba mostrada: La definición de R¹³ indica que R¹³ puede representar de 0 a 4 sustituyentes. Por tanto, es posible que R¹³ no esté presente o que 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno unidos a C dentro de la estructura parcial representada por la fórmula general (I) estén sustituidos por uno de los sustituyentes previstos en la definición de R¹³, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes de forma independiente entre sí, es decir, que también pueden tener significados diferentes y pueden sustituir a átomos de hidrógeno unidos a C en uno o más átomos de C. Tal como se indica por ejemplo en la definición de R¹³, en cada caso dos de los sustituyentes R¹³ juntos también pueden representar un arilo o heteroarilo condensado (también denominado arilo o heteroarilo unido por condensación, o grupo arilo o grupo heteroarilo condensado/unido por condensación).

En el marco de la presente invención, el símbolo $\overset{\text{---}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}$ utilizado en las fórmulas representa el enlace de un grupo correspondiente con su respectiva estructura general superior.

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

Los especialistas entenderán además que el ciclo derecho de la siguiente estructura parcial



es aromático, lo que se representa con la línea de trazos. Aquí, Q², siempre que aparezca varias veces, es decir siempre que a represente 2, puede estar seleccionado en cada aparición, de forma independiente, entre el grupo consistente en CH, N, O y S.

En el sentido de esta invención, por el concepto “sal fisiológicamente compatible” se entienden preferentemente sales de los compuestos según la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de ácidos adecuados se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido

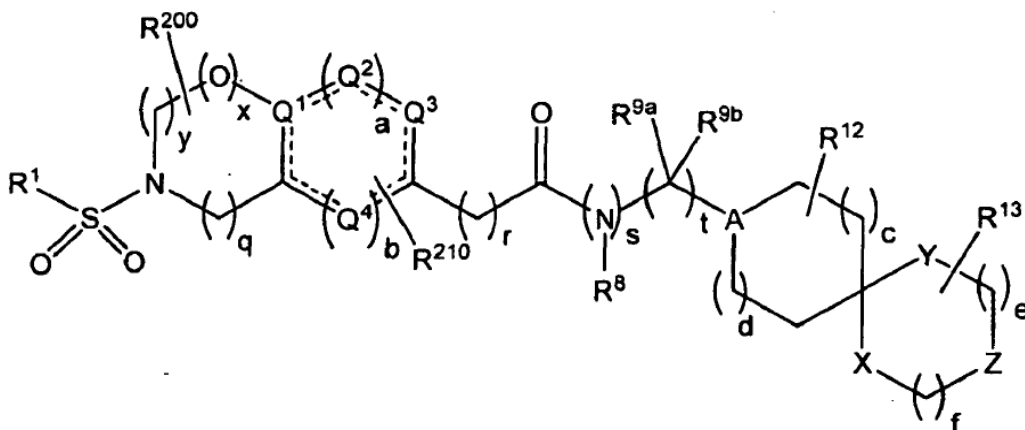
hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Las sales de ácido clorhídrico (clorhidratos) y de ácido cítrico (citratos) son especialmente preferentes.

- En los compuestos según la invención, R^1 representa preferentemente fenilo, naftilo, cromanilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo (dibenzotienilo), o un fenilo o naftilo unido a través de un grupo alquileo(C_{1-3}) o alquenileo(C_{2-3}), de forma especialmente preferente fenilo, naftilo, cromanilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, benzooxadiazolilo, tienilo, piridinilo, imidazotiazolilo, dibenzofuranilo, o un fenilo unido a través de un grupo alquileo(C_{1-3}) o alquenileo(C_{2-3}), de forma muy especialmente preferente fenilo, naftilo, cromanilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, tienilo o un fenilo unido a través de un grupo alquileo C_{1-6} o $-CH=CH-$, estando los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no estando sustituidos, seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, en particular entre el grupo consistente en $-O$ -alquilo(C_{1-3}), alquilo(C_{1-6}), F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, fenilo, fenoxi, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo, y estando los grupos alquileo y los grupos alquenileo arriba mencionados en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no estando sustituidos, seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, en particular entre el grupo consistente en $-O$ -alquilo(C_{1-3}), F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, fenilo, fenoxi, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo.
- El grupo R^1 puede representar en particular fenilo o naftilo, estando el fenilo o naftilo sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, con grupos iguales o diferentes seleccionados de entre metilo, metoxi, CF_3 , OCF_3 , F y Cl, o no sustituido.

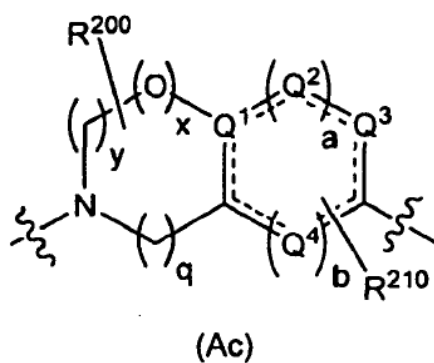
- En formas de realización también preferentes de los compuestos según la invención, el grupo R^1 se selecciona de entre el grupo consistente en 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilo, 4-metoxi-2,6-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 4-fluoro-2,6-dimetilfenilo, 2,6-dicloro-4-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-dicloro-3-metilfenilo, 6-metoxi-2-naftilo, 2-metil-1-naftilo, 2-cloro-1-naftilo, 2-fluoro-1-naftilo, 2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-cloro-2,5-dimetilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metil-1-naftilo, 5-cloro-1-naftilo, 4-cloro-1-naftilo, 4-fluoro-1-naftilo, 4-metoxi-1-naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, benzotiofenilo, 2,2-difeniletanilo y 2,2-dimetilcroman-6-ilo.

En particular, el grupo R^1 representa 4-metoxi-2,6-dimetilfenilo.

En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, B representa $S(=O)_2$, de modo que la fórmula general (I) adopta la forma (I') siguiente:

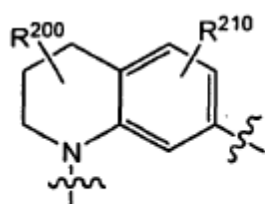


- En otras formas de realización también preferentes de los compuestos según la invención, R^4 representa H o alquilo(C_{1-4}).
- En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, los sustituyentes R^{200} y/o R^{210} pueden no estar presentes.
- En formas de realización también preferentes de los compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula (I), la estructura parcial (Ac) representada a continuación

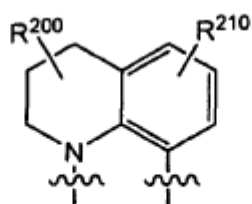


representa una estructura parcial seleccionada de entre el grupo consistente en:

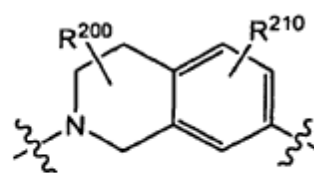
(Continúa en página siguiente)



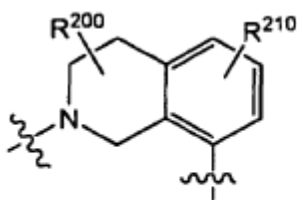
(Ac 1)



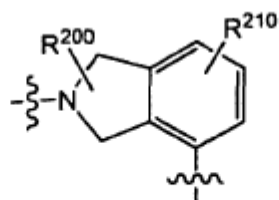
(Ac 2)



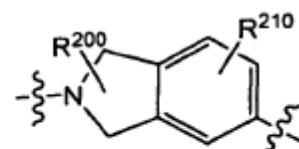
(Ac 3)



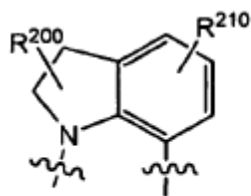
(Ac 4)



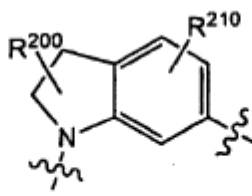
(Ac 5)



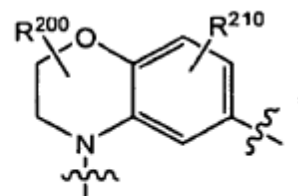
(Ac 6)



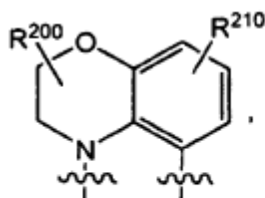
(Ac 7)



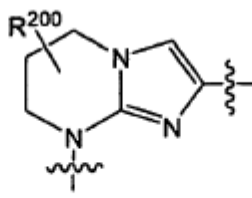
(Ac 8)



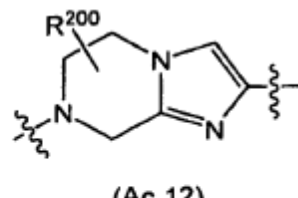
(Ac 9)



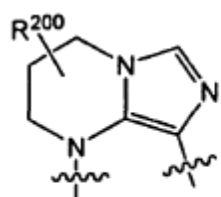
(Ac 10)



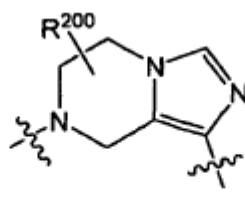
(Ac 11)



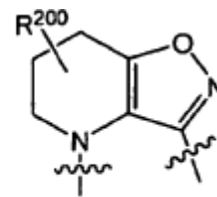
(Ac 12)



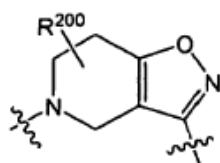
(Ac 13)



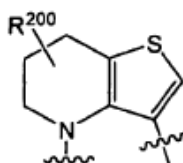
(Ac 14)



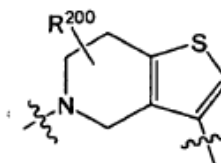
(Ac 15)



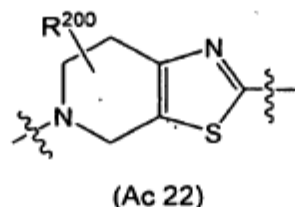
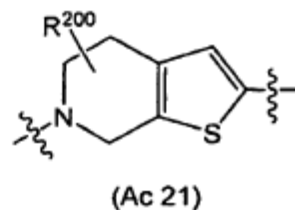
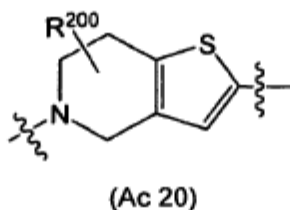
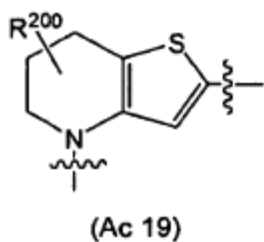
(Ac 16)



(Ac 17)



(Ac 18)



En particular, la estructura parcial Ac puede seleccionarse de entre el grupo consistente en las estructuras parciales Ac 1, Ac 3, Ac 6, Ac 8, Ac 9, Ac 16 y Ac 20.

- 5 En formas de realización también preferentes de los compuestos según la invención, r representa 0 o 1, especialmente en cada caso en relación con las estructuras parciales Ac1-Ac22 arriba indicadas.

- 10 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde R^8 representa H, alquilo(C₁₋₆), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CF₃, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, o un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido.

- 15 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi; ciclopropilo; fenilo; bencilo, feniletilo, alquilen(C₁₋₃)-ciclopropilo, alquilen(C₁₋₃)-ciclobutilo, alquilen(C₁₋₃)-ciclopentilo, alquilen(C₁₋₃)-ciclohexilo, alquilen(C₁₋₃)-CF₃, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido, y preferentemente R^{9a} y R^{9b} representan ambos al mismo tiempo H.

En otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención, A representa N.

En formas de realización también preferentes de los compuestos según la invención, s y t representan en cada caso 0, y A representa N.

- 20 Son además formas de realización preferentes de los compuestos según la invención aquellas donde

X representa CR^{14a}R^{14b}, NR¹⁵ u O;

Y representa CR^{16a}R^{16b},

- 25 donde R^{14a}, R^{14b}, R^{16a} y R^{16b} significan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆), y/o en cada caso R^{14a} y R^{14b} juntos pueden representar =O y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O; R¹⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o significa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆),

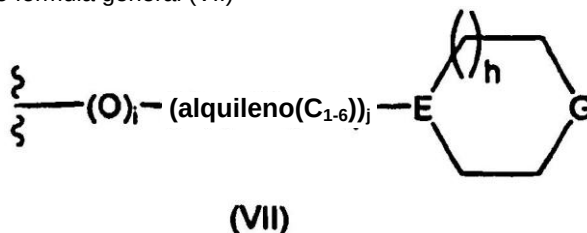
Z representa CR^{18a}R^{18b} o NR¹⁹, o

- 30 Z significa -(N=(CR¹²⁶))- cuando X representa O y f representa 0, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, y

R¹²⁶ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o significa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆);

- 35 R^{18a} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), -NH(alquilo(C₁₋₆)), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, fenilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido; o representa fenilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo -(O)₀₋₁-alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido; o

R^{18a} representa el grupo de fórmula general (VII)



donde

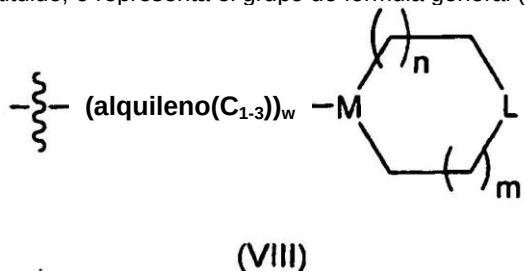
- 5 i representa 0 o 1; j representa 0 o 1; h representa 0 o 1;
 E representa N o CH; con la condición de que cuando i es 1 y j es 0, E es CH;
 G representa CR^{37a}R^{37b} o NR³⁸;

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

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

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

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

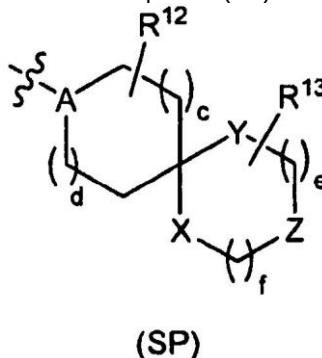


donde

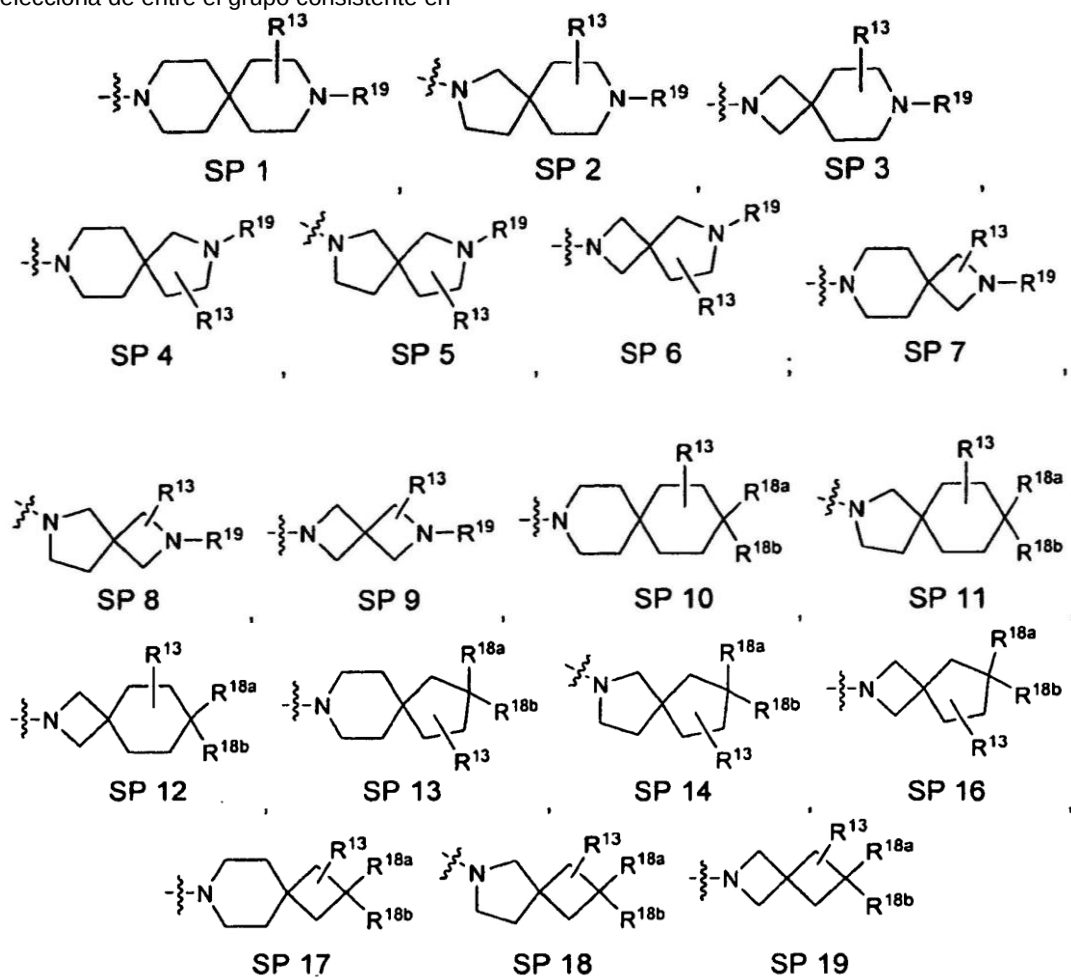
- 25 w representa 0 o 1;
 n representa 0 o 1;
 m representa 0 o 1;
 M representa CH o N, con la condición de que cuando w sea 0, M sea CH;
 L representa CR^{44a}R^{44b} o NR⁴⁵;

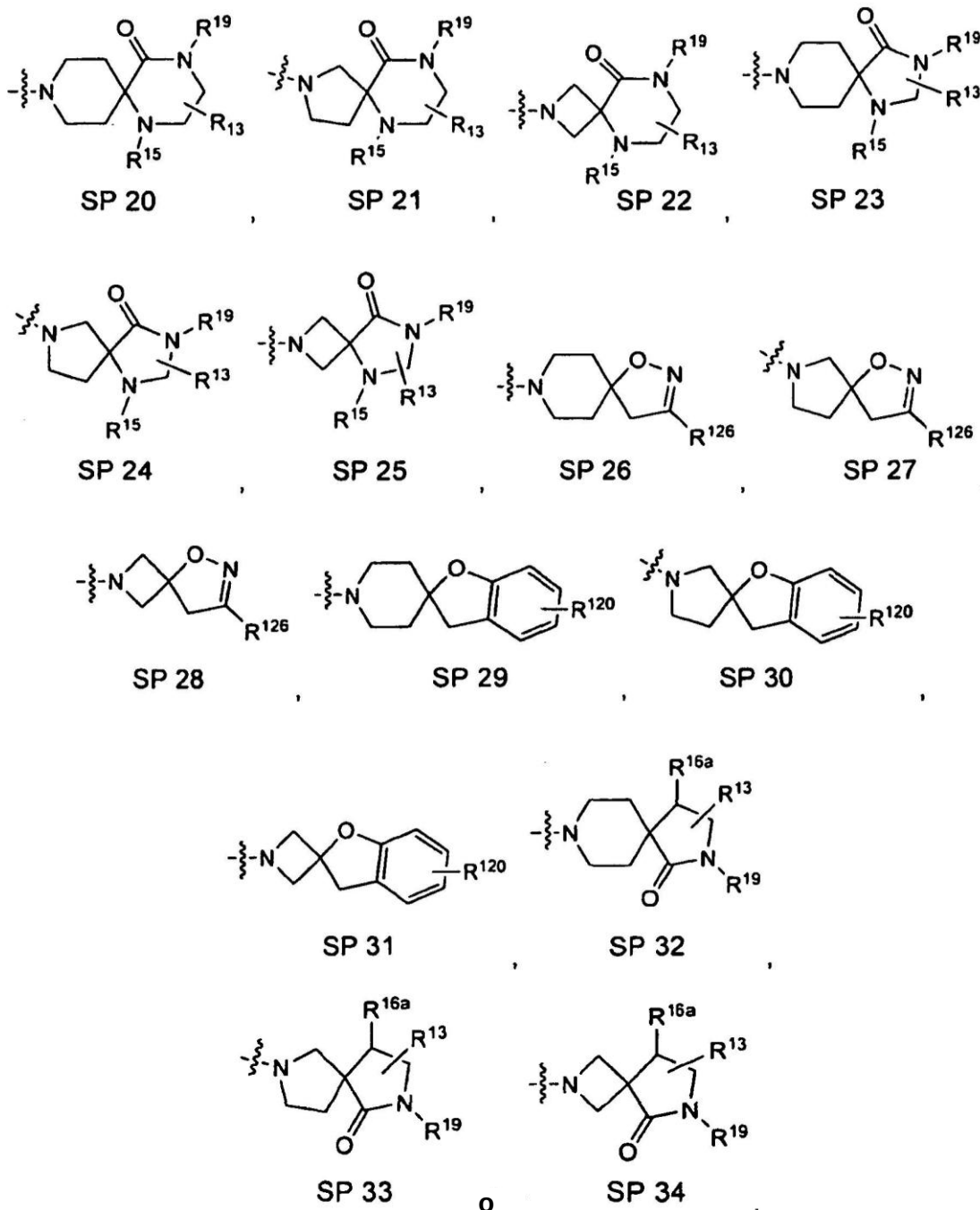
- 30 R^{44a} y R^{44b} representan, independientemente entre sí, H; F o alquilo(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; y
 R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₃₋₆) o piridilo.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas donde s y t representan en cada caso 0 y la siguiente estructura parcial (SP)



se selecciona de entre el grupo consistente en





donde

- 5 R^{13} representa de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en H y fenilo, sustituidos de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituidos; y/o dos de los sustituyentes R^{13} juntos forman =O y/o dos sustituyentes R^{13} adyacentes juntos forman un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 10 R^{15} representa H; alquilo(C_{1-6}); cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- R^{16a} representa H, alquilo(C_{1-6}), fenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 15 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH(alquilo(C_{1-6})), azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquil(C_{1-6}))-piperazinilo, fenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH(alquilo(C_{1-6})),

azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(C₁₋₆-alquilo)-piperazinilo, fenilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo unido a través de un grupo -(O)_{0/1}-alquilen(C₁₋₆), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;

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

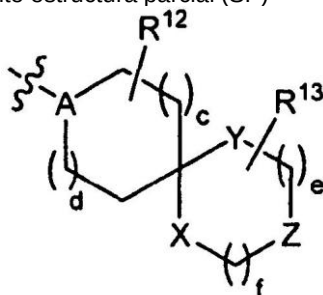
- 10 R¹⁹ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆) o (C=O),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

R¹²⁰ representa H, F, Cl, OH, OCH₃, O-CF₃, alquilo(C₁₋₆), CF₃ o fenilo, sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido;

- 15 R¹²⁶ representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), fenilo o piridilo; o C₃₋₆-cicloalquilo, fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido.

Las estructuras parciales SP1, SP2, SP4, SP5, SP10, SP23, SP26 y SP32 arriba mostradas pueden ser preferentes.

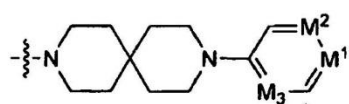
- 20 Otras formas de realización preferentes de los compuestos según la invención son aquellas en las que s y t representan en cada caso 0 y la siguiente estructura parcial (SP)



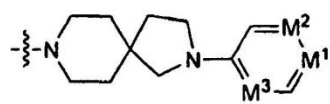
(SP)

se selecciona de entre el grupo consistente en

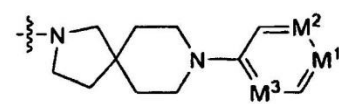
(Continúa en página siguiente)



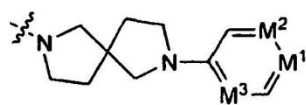
(B.1.)



(B.2.)



(B.3.)



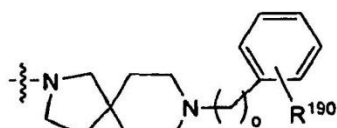
(B.4.)



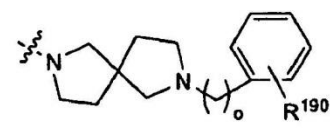
(B.5.)



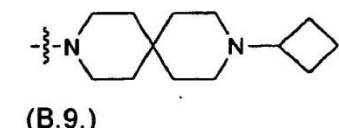
(B.6.)



(B.7.)



(B.8.)



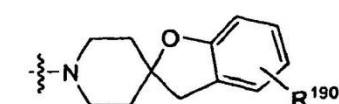
(B.9.)



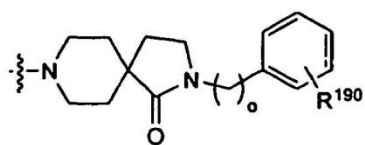
(B.10.)



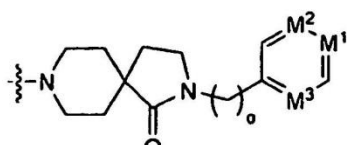
(B.11.)



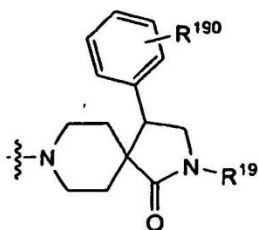
(B.12.)



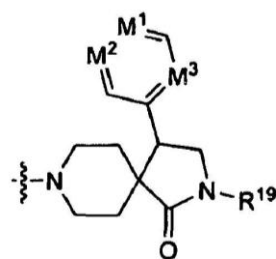
(B.13.)



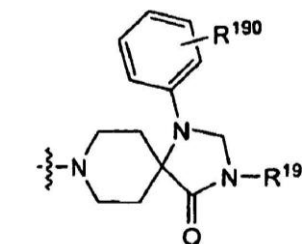
(B.14.)



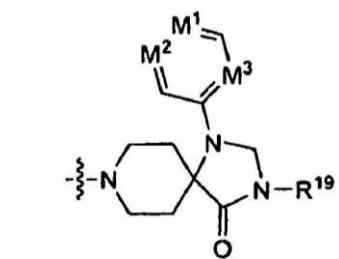
(B.15.)



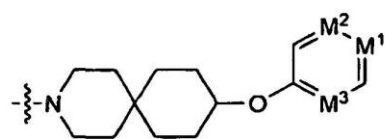
(B.16.)



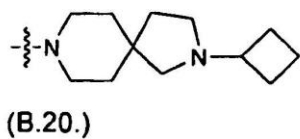
(B.17.)



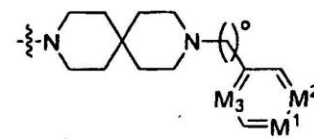
(B.18.)



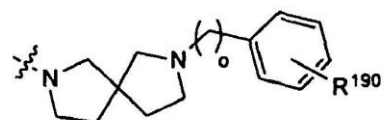
(B.19.)



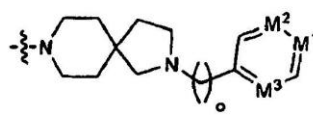
(B.20.)



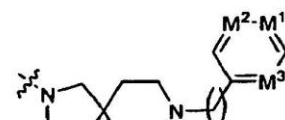
(B.21.)



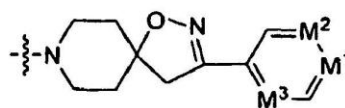
(B.22.)



(B.23.)



(B.24.)



(B.25.)

donde

$o = 0, 1, 2 \text{ o } 3$;

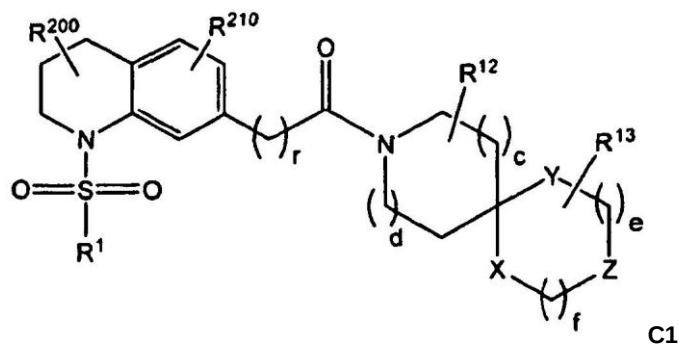
M^1 , M^2 y M^3 pueden representar en cada caso, independientemente entre sí, N o CH, siendo una de las variables M^1 , M^2 y M^3 igual a N y representando las otras dos CH;

R^{19} se selecciona entre el grupo consistente en H, alquilo (C_{1-6}), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, cicloalquilo (C_{3-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; y

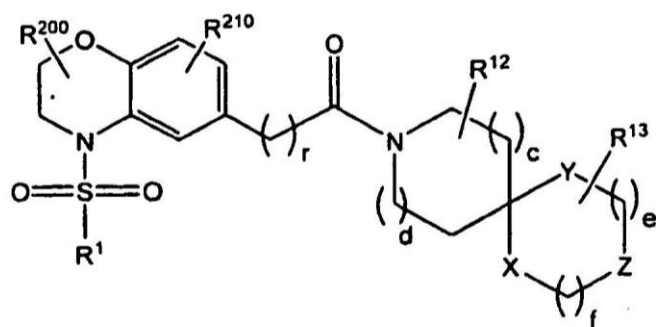
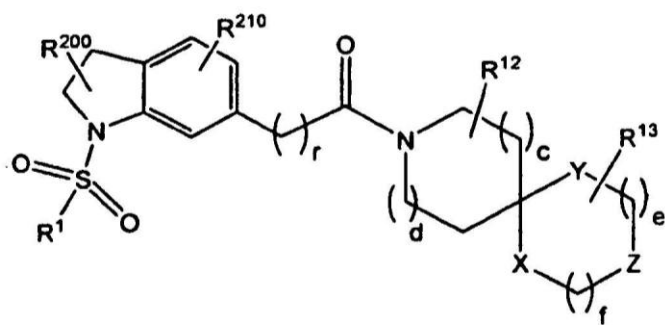
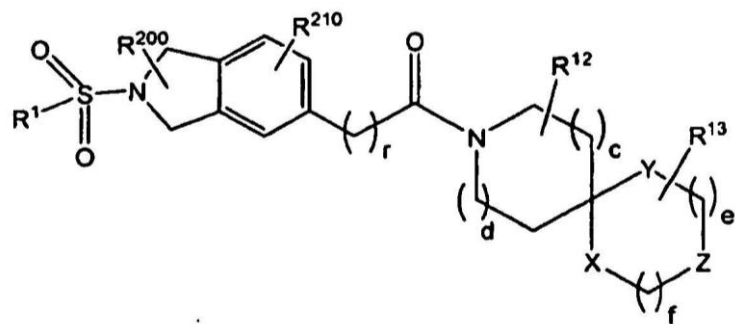
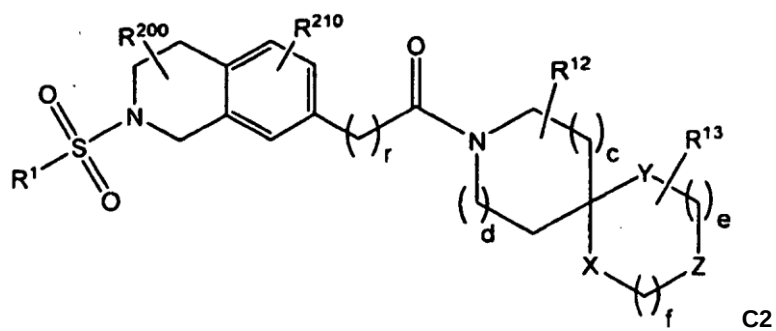
R^{190} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre F, Cl, O- CF_3 , CF_3 o CN.

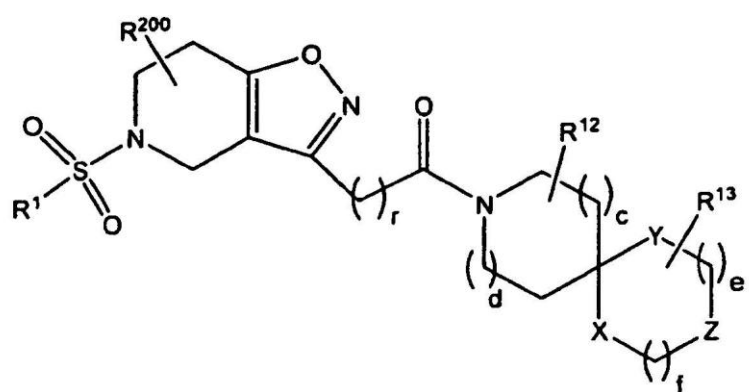
Las estructuras parciales B.1., B.2., B.3., B.13., B.15., B.17., B.19., B.20., B.21., B.22. y B.25. arriba mostradas pueden ser preferentes. En las estructuras parciales B.1., B.2., B.3., B.19., B.21., B.25., M^1 puede representar preferentemente N, y M^2 y M^3 pueden representar en cada caso preferentemente CH. Preferentemente, en la estructura parcial B.13., "o" puede representar 1 y R^{190} puede no estar presente o puede representar F en la posición 4. Preferentemente, en la estructura parcial B.15., R^{19} puede representar metilo y R^{190} puede no estar presente. Preferentemente, en la estructura parcial B.17., R^{19} puede representar H y R^{190} puede no estar presente. Preferentemente, en la estructura parcial B.22., "o" puede representar 1 y R^{190} no estar presente.

Otras formas de realización de los compuestos según la invención son aquellas que se representan con las fórmulas generales C1-C14 mostradas a continuación:

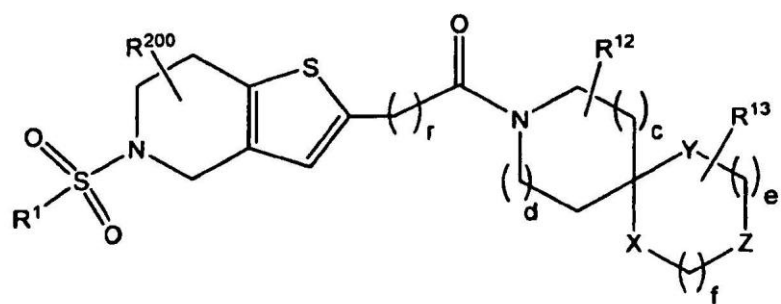


C1

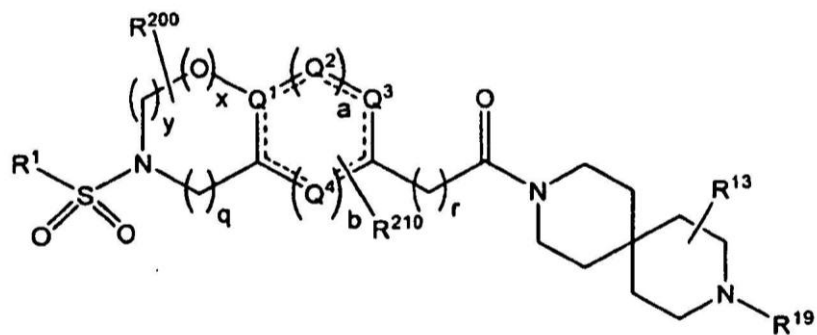




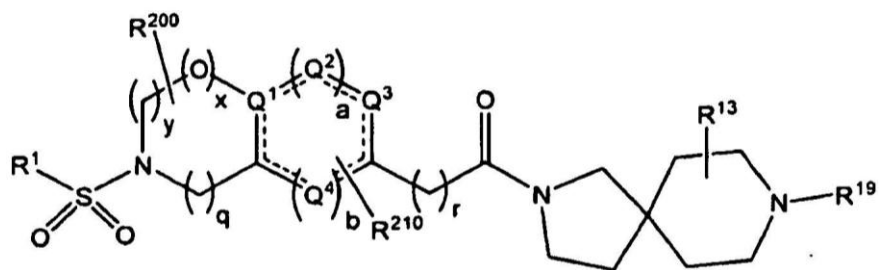
C6



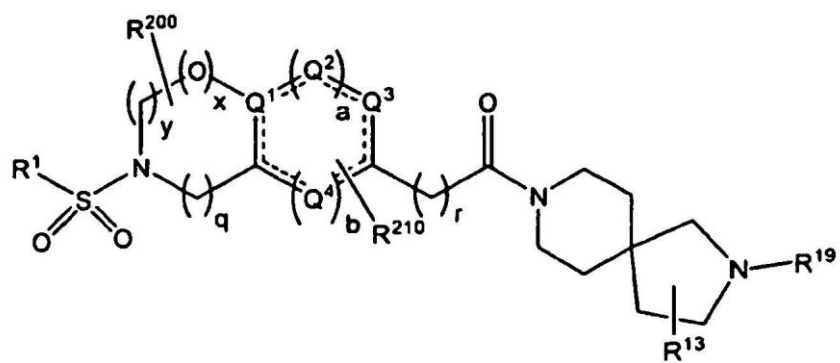
C7



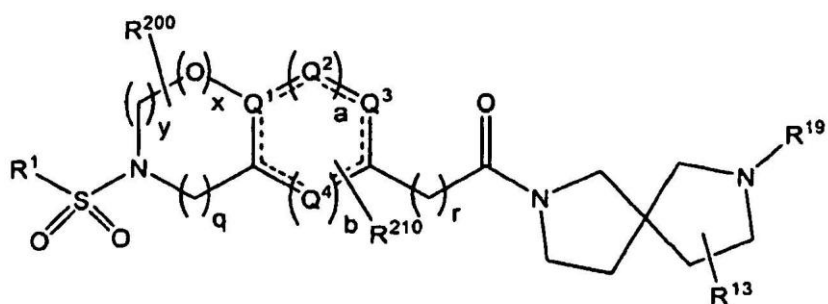
C8



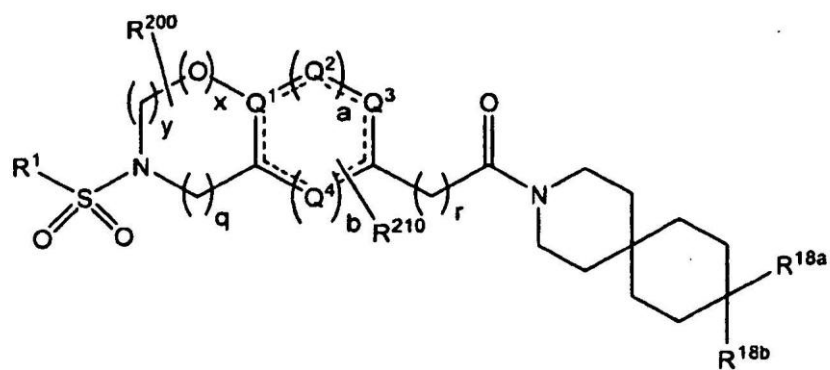
C9



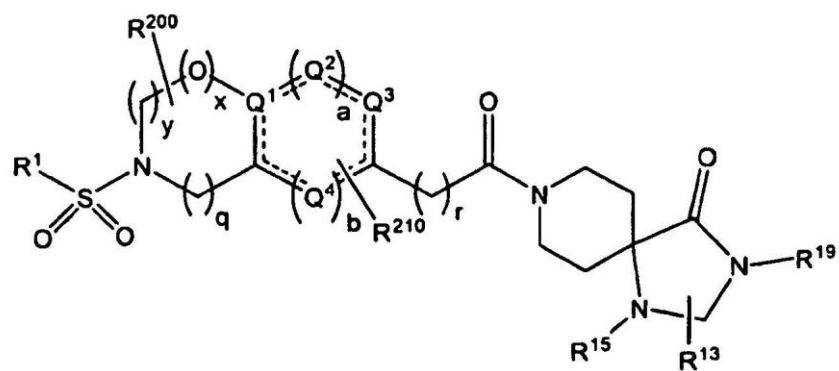
C10



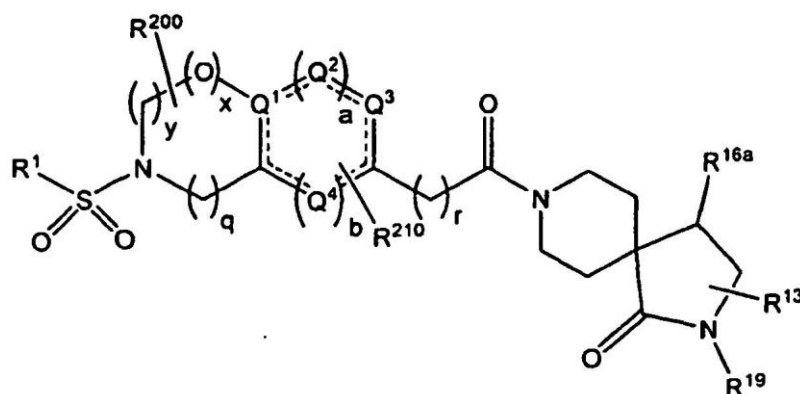
C11



C12



C13

**C14,**

donde los respectivos grupos, variables e índices tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos según la invención y sus formas de realización preferentes.

- 5 En otra forma de realización preferente de la presente invención, los compuestos sustituidos según la invención pueden seleccionarse de entre el grupo consistente en:

Comp.	Nombre
G-04	(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-09	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona
G-10	1-(2-ciclobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona,
G-11	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-12	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etanona
G-13	(5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-14	(5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-15	(5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-16	1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-17	2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-18	2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-19	2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]-oxazin-6-il)1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-20	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-21	(1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona

G-24	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-25	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-26	(5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-30	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-32	1-(9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-33	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-8-il)etanona
G-34	1-(9-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-35	2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-36	(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-37	(2-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-38	(2-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-39	2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-40	(7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-41	3-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona
G-42	(5-clorotiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-43	2-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
G-44	(5-clorotiofen-2-il)(8-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-45	N-(2-clorobencil)-7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
G-46	N-(3,4-diclorofenil)-3-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida
G-47	(2-(4-metilnaftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-48	(2-(4-metoxinaftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-49	2,2-difenil-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
G-50	(2-(4-cloronaftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona

G-51	2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-52	2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-53	2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)-1-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etanona
G-54	1-(9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etanona
G-55	N-(3,4-diclorofenil)-7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
G-56	(2-(4-fluoronaftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-57	1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-2-(1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etanona
G-58	(5-metiltiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-59	Benzo[b]tiofen-2-il(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-60	(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-61	(3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-62	(2-(5-cloronaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-63	(5-terc-butiltiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-64	2-[1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-etanona
G-66	2-[1-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-etanona
G-67	[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-68	[2-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-69	[2-(5-clorotiofen-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-70	2-[8-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-etanona
G-71	[7-(5-clorotiofen-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-72	[7-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-73	[2-(4-metoxi-2,6-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G_CC-006	2-(4-fluorobencil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona

G_CC-007	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)metanona
G_CC-008	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-009	(1-(2-clorobenzoil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-013	(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-018	8-(2-(2-clorobenzoil)isoindolin-5-carbonil)-2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-025	4-(4-fluorofenil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-026	2-bencil-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-027	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metanona
G_CC-039	2-(4-fluorobencil)-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-040	2-bencil-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-041	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona
G_CC-043	8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona
G_CC-045	(2-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-053	2-bencil-8-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-054	1-(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etanona
G_CC-055	2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-etanona
G_CC-056	[1-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-(3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-metanona

en caso dado en forma de enantiómeros individuales o de un diastereoisómero individual, de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cada caso en forma de sus bases y/o sales fisiológicamente compatibles, en particular de sales clorhidrato.

- 5 La numeración de las formas de realización individuales de los compuestos según la invención arriba utilizada se mantiene en las siguientes explicaciones de la presente invención, en particular en la descripción de los ejemplos. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos según la invención presentan preferentemente un efecto antagonista del receptor B1R humano o en el receptor B1R de rata. En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención presentan un efecto antagonista
- 10 tanto sobre el receptor B1R humano (B1Rh) como de rata (B1Rr).

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

El efecto agonista o antagonista de las sustancias se puede cuantificar en el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de la rata con líneas celulares de expresión ectópica (células CHO K1) y con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (Fluo-4) en un lector Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR). La indicación en % de activación se refiere a la señal de Ca^{2+} después de añadir Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM) o Des-Arg⁹-bradiquinina (100 nM). Los antagonistas conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} después de la adición del agonista. Se indican los % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable. Preferentemente, las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre los B1R relevantes en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos una espiroamida según la invención, en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

Los medicamentos según la invención son adecuados preferentemente para combatir el dolor, en particular dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor neuropático, dolor visceral, dolor crónico y dolor inflamatorio, o para el tratamiento de migrañas, diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, shock séptico, síndrome de reperfusión y obesidad, y también como inhibidores de la angiogénesis.

Además de al menos una espiroamida sustituida según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos / apósitos en spray o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, nasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y sprays. Las espiroamidas sustituidas según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar las espiroamidas sustituidas según la invención de forma retardada. Las espiroamidas sustituidas según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo en implantes o bombas implantables. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

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

El B1R interviene principalmente en los fenómenos de dolor. Por consiguiente, las espiroamidas sustituidas según la invención se pueden utilizar para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de una espiroamida sustituida según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico. Una forma de realización determinada de la presente invención consiste en la utilización de al menos una de las espiroamidas sustituidas según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

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

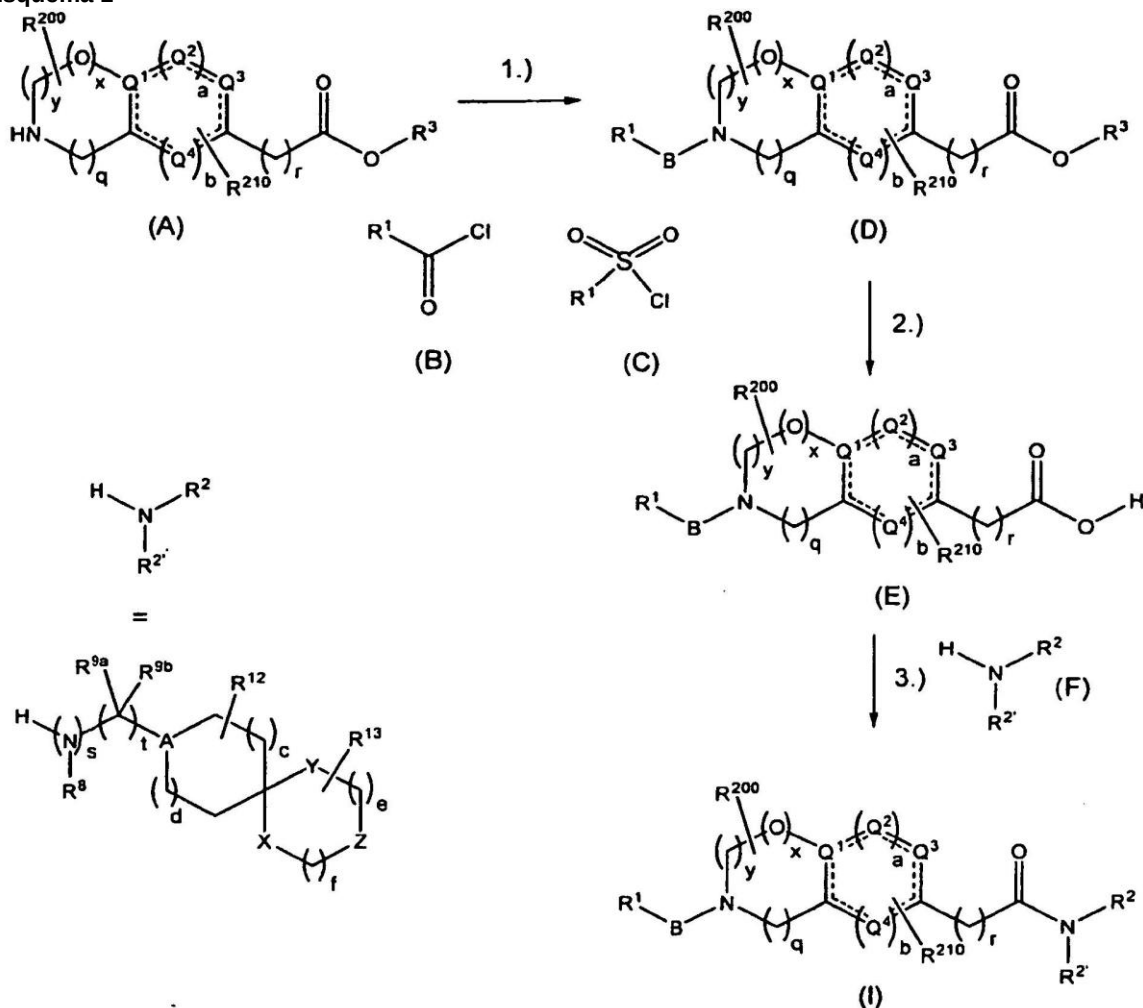
En este contexto, en una de las presentes utilizaciones puede ser preferente que una espiroamida sustituida esté presente en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o de un humano que lo requiere, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una espiroamida sustituida según la invención o de un medicamento según la invención.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de las espiroamidas sustituidas según la invención, en particular tal como se indica en la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones.

El procedimiento según la invención se representa en el Esquema 1 siguiente.

Esquema 1



10

En la etapa 1 el cloruro de ácido de fórmula general (B), donde R^1 tiene el significado arriba mencionado, o el cloruro de sulfonilo de fórmula general (C), donde R^1 tiene el significado arriba mencionado, en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, metanol, etanol e isopropanol, se somete a reacción con los ésteres de aminoácido (A), en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o en una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropilamina y piridina, y en caso dado bajo adición de 4-(dimetilamino)-piridina o 1-hidroxibenzotriazol, preferentemente a temperaturas entre -15°C y 50°C , para obtener los compuestos de fórmula general (D).

15

20

En lugar del cloruro de ácido (B), también pueden emplearse en la etapa 1 los ácidos carboxílicos correspondientes. Estos ácidos de fórmula general $R^1\text{CO}_2\text{H}$, donde R^1 tiene el significado arriba mencionado, en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano y tetrahydrofurano, se someten a reacción con los ésteres de aminoácido (A), bajo adición de al menos un reactivo de acoplamiento, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en carbonildimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

25

5 tetrametiluronio (TBTU), *N,N'*-díciclohexil-carbodiimida (DCC) y hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, y en caso dado bajo adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, para obtener los compuestos de fórmula general (D).

10 En la etapa 2 los compuestos de fórmula general (D) en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en agua, metanol, etanol, isopropanol, dietil éter, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano y dimetilsulfóxido, se someten a reacción con una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butanolato de potasio, propanotiolato de litio y fenilselenolato de sodio, en caso dado añadiendo HMPA o cloruro de litio, o con un ácido de Lewis, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de trimetilsililo, tribromuro de boro y tricloruro de aluminio, en caso dado añadiendo tioles, yoduro de sodio o cloruro de litio, preferentemente a temperaturas entre 0°C y 100°C, para obtener los compuestos de fórmula general (E).

20 En la etapa 3 los compuestos de fórmula general (E) en al menos un disolvente, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano, se someten a reacción con la amina (F), añadiendo al menos un reactivo de acoplamiento, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida (DCC) y hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, y en caso dado bajo adición de 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol, para obtener los compuestos de fórmula general (G).

Métodos farmacológicos

1. Análisis funcional sobre el receptor de la bradiquinina 1 (B1R)

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

2. Método

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

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

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

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

3. Ensayo FLIPR

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

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

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

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

- 20 Preferentemente, los compuestos presentan un efecto antagonista de B1R humano y/o de rata. Por ejemplo, en la siguiente tabla se indican los siguientes datos: (en este contexto, "% inh. (B1R rata) $10 \mu\text{M}$ " representa "% de inhibición de B1R de rata a $10 \mu\text{M}$ " y "% inh. (B1R hum.) $10 \mu\text{M}$ " representa "% de inhibición de B1R humano a $10 \mu\text{M}$ ")

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estas explicaciones se ofrecen únicamente a modo de ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Lista de abreviaturas:

25	DIPEA	diisopropiletilamina
	EDCI	clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	h	hora(s)
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol
	conc.	concentrado
30	min	minuto(s)
	N	normal
	TA	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
35	abs.	absoluto
	Eq.	equivalente(s)
	Equiv.	equivalente(s)
	Boc	carbamato de terc-butilo
	DCM	diclorometano
40	M	molar
	EtOAc	acetato de etilo
	Et_3N	triethylamina
	Cbz	carbamato de bencilo
	DMF	dimetilformamida
45	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

Los productos químicos y disolventes utilizados se han adquirido comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, TCI, Fluorochem, Tyger, ABCR, Fulcrum, FrontierScientific, Milestone, etc.). Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Las proporciones de mezcla de disolventes se indican siempre en volumen/volumen.

- 50 Las cantidades equivalentes empleadas de los reactivos, así como las cantidades de los disolventes y las temperaturas y los tiempos de reacción pueden variar ligeramente en reacciones diferentes realizadas por el mismo método.

Los métodos de procesamiento y purificación se adaptaron correspondientemente a las propiedades características de los compuestos.

La analítica de los compuestos se realizó mediante HPLC-EM y/o NMR:

- NMR: Aparato Bruker 440 MHz o 600 MHz

- 5 Materiales y métodos para la analítica CL-EM: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 2998; EM: Micromass Quattro Micro™ API; columna: Waters Atlantis® T3, 3 µm, 100 Å, 2,1 x 30 mm; temperatura de columna: 40°C, eluyente A: agua + 0,1% ácido fórmico; eluyente B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0% B al 100% B en 8,8 min, 100% B durante 0,4 min, 100% B al 0% B en 0,01 min, 0% B durante 0,8 min; caudal: 1,0 ml/minuto; ionización: ES+, 25 V; *Make up*: 100 µl/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; UV: 200 - 400 nm.
- 10

Síntesis de constituyentes

1) Síntesis de los ésteres de aminoácido A:

Constituyente A-01: Indolin-6-carboxilato de metilo

Etapas 1: Ácido 4-metil-3-nitrobenzoico

- 15 Se añadió ácido sulfúrico conc. (25 ml; 0,5 equiv.) a ácido nítrico frío (0°C) (al 69-72%; 25 ml; 0,5 equiv.) en un periodo de 10 minutos. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió ácido sulfúrico conc. (75 ml; 1,5 equiv.) a ácido 4-metilbenzoico (50 g; 1 equiv.) a temperatura ambiente y a lo largo de un periodo de 20 minutos. La suspensión obtenida se enfrió a 0°C y se mezcló con el ácido sulfonítrico a lo largo de un periodo de 45 minutos. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora a 10-20°C. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el sólido blanco resultante se filtró y se secó. Se obtuvo ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (66,5 g; 82,7%) en forma de un sólido blanco.
- 20

Etapas 2: Ácido 4-(2-dimetilamino)vinil)-3-nitrobenzoico

- A una solución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (30 g; 1 equiv.) en dimetilformamida (150 ml) se añadió DMF-DMA (45,4 g; 2,3 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción obtenida se calentó durante 17 h a 140°C. Una vez completa la reacción, se retiró el DMF por destilación, se mezcló el residuo con 150 ml de metanol, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se cristalizó durante la noche a 0-4°C. El sólido resultante se retiró por destilación, se lavó con metanol helado y a continuación con hexano. Tras secado se obtuvo ácido 4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrobenzoico (28 g; 71,79%) en forma de un sólido rojo.
- 25

Etapas 3: 1H-indol-6-carboxilato de metilo

- A una solución de ácido 4-(2-(dimetilamino)vinil)-3-nitrobenzoico (14 g; 1 equiv.) en una mezcla de THF (42 ml), etanol (42 ml) y agua (140 ml) se añadió a temperatura ambiente ditionato de sodio (164,4 g; 16 equiv.) a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min y a continuación se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, se añadió diclorometano, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 10% acetato de etilo/hexano). Se obtuvo 1H-indol-6-carboxilato de metilo (8 g; 40%) en forma de un sólido.
- 35

Etapas 4: Indolin-6-carboxilato de metilo

- 40 A una solución de 1H-indol-6-carboxilato de metilo (8 g; 1 equiv.) en ácido acético (80 ml) se añadió NaCNBH₃ (11,49 g; 0,04 equiv.) a lo largo de un periodo de 10 minutos y a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, se retiró el ácido acético por destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano. Se separaron las fases producidas. La fase orgánica se lavó con sosa cáustica 1N y se secó sobre sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente bajo presión reducida, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 10-15% acetato de etilo/hexano). Se obtuvo indolin-6-carboxilato de metilo (6 g; 75%) en forma de un sólido.
- 45

Constituyente A-02: Clorhidrato de isoindolin-5-carboxilato de metilo*Etapas 1: 3,4-dimetilbenzoato de metilo*

- 5 A una solución de ácido 3,4-dimetilbenzoico (35 g; 1 equiv.) y dimetilformamida (1 m) en 227 ml de metanol se añadió a temperatura ambiente cloruro de tionilo (80 ml; 2 equiv.). La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recogió en diclorometano y se lavó con una disolución de carbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El 3,4-dimetilbenzoato de metilo así obtenido (38,2 g) se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapas 2: 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo

- 10 A una solución de 3,4-dimetilbenzoato de metilo (38,2 g; 1 equiv.) en 458,4 ml de diclorometano se añadió una cantidad catalítica de peróxido de bencilo y NBS (82,9 g; 2 equiv.). La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 18 horas (110-120°C). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó con una disolución de carbonato de sodio al 5%, se secó mediante sulfato de sodio y de nuevo se concentró bajo presión reducida. El 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo así obtenido (73,9 g) se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapas 3: 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo

- 20 Una solución de 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo (9,3 g; 1 equiv.) y bencilamina (4,3 g; 1,4 equiv.) en 83,7 ml de benceno se mezcló a temperatura ambiente, en un plazo de 15 minutos, con TEA. La mezcla de reacción obtenida se agitó primero durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo (110-120°C) durante 20 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se recogió en 100 ml de diclorometano y se lavó 2 veces con una disolución de carbonato de sodio al 5%. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 5% acetato de etilo/hexano), se obtuvo el 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo (2,2 g; 28,3%) en forma de un sólido.

Etapas 4: Clorhidrato de 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo (AL/7102/S04)

- 30 Se hizo pasar HCl gas a través de una solución de 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo (56 g; 1 equiv.) en 560 ml de diclorometano hasta que se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con hexano y se secó. Se obtuvo el clorhidrato de 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo (43 g) en forma de un sólido blanco.

Etapas 5: Clorhidrato de isoindolin-5-carboxilato de metilo

- 35 A una solución de clorhidrato de 2-bencilisoindolin-5-carboxilato de metilo (43 g; 1 equiv.) en 800 ml de metanol se añadió un 10% de Pd/C (4,3 g). Esta mezcla se hidrogenó durante 90 minutos a 60 mm de hidrógeno. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se recrystalizó a partir de cloroformo. De este modo se obtuvo el producto deseado (25,39 g; 84%) en forma de un sólido blanco con una pureza del 98,63%.

Constituyente A-03: 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo*Etapas 1: 7-(trifluorometil)quinolina*

- 40 A una mezcla de 3-(trifluorometil)anilina (5 g; 1 equiv.), glicerina (5,14 g; 1,8 equiv.) y yodo (150 mg) se añadió gota a gota ácido sulfúrico conc. (4,56 g; 1,5 equiv.). La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora a 80-90°C y durante 3 horas a 160-170°C. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se diluyó a temperatura ambiente con 100 ml de agua, se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo 4 veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10% EtOAc/hexano). Se obtuvo la 7-(trifluorometil)quinolina (1,35 g; 22,13%) en forma de un sólido blanco cristalino.

Etapas 2: Quinolin-7-carboxilato de metilo

- 50 Una mezcla de 7-(trifluorometil)quinolina (8,9 g; 1 equiv.) y 35,6 ml de óleum al 10% se calentó durante 3 horas a 150°C, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 90 ml de metanol y se calentó durante la noche a 80°C. Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo se recogió en 200 ml de agua, se neutralizó con carbonato de sodio y se extrajo 3 veces con acetato de etilo.

Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se lavó con éter de petróleo. Se obtuvo el quinolin-7-carboxilato de metilo (7,4 g; 88%) en forma de un sólido blanco.

Etapas 3: 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de quinolin-7-carboxilato de metilo (20,1 g; 1 equiv.) en 200 ml de metanol se añadió primero, gota a gota, eterato de BF_3 (30,5 g; 2 equiv.). A continuación se añadió poco a poco cianoborohidruro de sodio (13,5 g; 2 equiv.). La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se calentó a reflujo (70-80°C) durante una noche. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró bajo presión reducida, el residuo se recogió en 300 ml de agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron bajo presión reducida y el producto crudo se recrystalizó a partir de isopropanol. Se obtuvo el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo (14 g; 67,3%) en forma de un sólido incoloro.

Constituyente A-04: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo

Etapas 1: Clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 15 A 185 ml de ácido sulfúrico se añadió, a 0°C, en un plazo de 90 minutos, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (50 g; 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. A continuación se añadió por porciones nitrato de potasio (40,7 g; 1,2 equiv.) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre 500 g de hielo y se ajustó con una disolución de amoníaco a pH 8-9. Después se extrajo 3 veces con cloroformo, se secaron las fases orgánicas reunidas mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en IPA (500 ml), se enfrió hasta 0°C y se mezcló con ácido clorhídrico (2 equiv.). El sólido resultante se filtró y se recrystalizó a partir de metanol. Se obtuvo la 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (35 g; 52,3%) en forma de un sólido blanco.

Etapas 2: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

- 25 A una solución de clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (19 g; 1 equiv.) en 300 ml de metanol se añadió un 10% de Pd/C (1,9 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 60 PSI durante 2 horas. Una vez completa la reacción, se filtró a través de Celite, la torta de filtrado se lavó 4 veces con metanol, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en 100 ml de agua. La solución acuosa se ajustó con una disolución de hidróxido de potasio a un pH de 8-9 y se extrajo 3 veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se redujeron bajo presión reducida. Se obtuvo la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (9 g; 69,2%) en forma de un sólido marrón pálido.

Etapas 3: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (AL/7103/S04)

- 35 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (15,3 g; 1 equiv.) en 40 ml de agua se añadió a 0°C ácido clorhídrico (30,6 ml; 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -5°C. Se añadió gota a gota a 0°C, en un plazo de 30 minutos, una solución de nitrato de sodio (7,13 g de nitrato de sodio en 35 ml de agua) y se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 30 minutos a 0°C. Finalmente se añadió urea (1,86 g; 0,3 equiv.). Una mezcla de sosa cáustica (10,3 g de NaOH en 70 ml de H_2O), una solución de cianuro de potasio (33,5 g (5 equiv.) de KCN en 50 ml de H_2O) y 76,5 ml de benceno se enfrió hasta 0°C, se mezcló lentamente con una solución de sulfato de níquel (32,6 g (1,2 equiv.) de $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 50 ml de H_2O) y se agitó durante 30 min a 0°C. La solución de diazonio se añadió lentamente, gota a gota, a 0°C, la mezcla de reacción obtenida se agitó primero durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación durante 1 h a 50°C. Una vez completa la reacción, se enfrió hasta 0°C, se ajustó con sosa cáustica a un pH 8-9 y se filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. La solución acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10% metanol/cloroformo). Se obtuvo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (4 g; 24,5%) en forma de un sólido.

Etapas 4: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo

- 50 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (12 g; 1 equiv.) se añadieron 240 ml de ácido clorhídrico metanólico (se hizo pasar cloruro de hidrógeno a través de metanol durante 4 horas). La mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo (80°C) durante 18 horas. Una vez completa la reacción, se retiró el metanol por destilación, se recogió el residuo en 100 ml de agua y se ajustó con carbonato de sodio a un pH 8-9. La mezcla de reacción se extrajo 3 veces con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50% etanol/heptano). Se obtuvo el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (8 g; 55%) en forma de un aceite pardo.

Constituyente A-05: 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo*Etapas 1: 1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona*

- 5 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (69 g; 1 equiv.) en 690 ml de diclorometano se añadió a 0°C lentamente, gota a gota, anhídrido acético (55,5 g; 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y, una vez completa la reacción, se lavó con agua fría y con una disolución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo la 1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (85 g; 94,4%) en forma de un aceite incoloro.

Etapas 2: 1,1'-(3,4-dihidroquinolin-1,6(2H)-diil)dietanona y 1,1'-(3,4-dihidroquinolin-1,7(2H)-diil)dietanona

- 10 A un cloruro de aluminio (194,4 g; 3 equiv.) se añadió gota a gota 1-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (85 g; 1 equiv.), se agitó durante 30 minutos y a continuación se mezcló en un plazo de 30 minutos con cloruro de acetilo destilado (76,2 g; 2 equiv.). La mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo (60°C) durante 10 horas, a continuación se apagó a 0°C con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 75% acetato de etilo/hexano). Se obtuvo la mezcla de regioisómeros deseada (54 g; 60,9%) en forma de un aceite amarillo.

Etapas 3: 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)etanona y 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona

- 20 A una solución de la mezcla de regioisómeros así obtenida (etapa 2: 54 g; 1 equiv.) en 540 ml de metanol se añadieron gota a gota 270 ml de ácido clorhídrico conc. en un plazo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo se disolvió en 300 ml de agua, esta solución se ajustó a 0°C a un valor básico con carbonato de sodio y finalmente se extrajo 2 veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Tras una purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 8% acetato de etilo/hexano), se obtuvieron 18 g de la 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona deseada en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapas 4: 1-morfolin-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona

- 30 A una solución de 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (12 g; 1 equiv.) en morfolina (16,1 g; 2,5 equiv.) se añadió por porciones azufre (4,7 g; 0,25 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo (160°C) durante 12 horas. Una vez completa la reacción, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 40% EtOAc/hexano). Se obtuvo 1-morfolin-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (11 g; 58,8%) en forma de un aceite amarillo.

Etapas 5: Ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético

- 35 A una solución de 1-morfolin-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (11 g; 1 equiv.) en 55 ml de etanol se añadieron gota a gota 110 ml de una solución de hidróxido de bario al 20% y la mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo durante 10 horas. Una vez completa la reacción, se retiró el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo en 100 ml de agua y se calentó a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con hielo seco, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido (14 g) se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapas 6: 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo

- 40 A una solución de ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético crudo (etapa 5; 14 g; 1 equiv.) en 140 ml de metanol se añadió gota a gota a 0°C, en un plazo de 5-10 minutos, cloruro de tionilo (13 g, 1,5 equiv.) y a continuación la mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo (70°C) durante 6 horas. Una vez completa la reacción, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se recogió en 150 ml de agua, se ajustó a un valor básico (pH 7-8) con carbonato de sodio y finalmente se extrajo 2 veces con 150 ml de cloroformo cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10-12% acetato de etilo/hexano). Se obtuvo el 2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (4 g) en forma de un aceite incoloro.

Constituyente A-06: 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo*Etapas 1: 4-(pirrolidin-1-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo*

- 50 A una solución de N-Boc-4-piperidona (5 g, 25,12 mmol) y pirrolidina (1,96 g, 27,63 mmol) en tolueno (100 ml) se añadieron cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico (0,47 g, 0,27 mmol) y se agitó bajo reflujo

durante 2 con un separador de agua. La solución producida se concentró en vacío hasta la sequedad y el residuo obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Etapas 2: 7a-(pirrolidin-1-il)-3a,4,7,7a-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3,5(6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil, 3-etilo

- 5 El producto crudo de la etapa anterior se disolvió en diclorometano (50 ml) y, agitando intensamente a TA (en caso dado enfriar), se mezcló lentamente con una solución de 2-clorohidroxiiminoacetato de etilo (5,3 g, 35,17 mmol) en diclorometano (50 ml). A continuación se añadió lentamente, a 0°C, trietilamina (4,8 ml, 35,17 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se finalizó mediante la adición de ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se lavaron con una disolución de NaHCO₃ y una disolución de NaCl, se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 8% acetona en hexano). Rendimiento: 60%

Etapas 3: 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo

- 15 A una solución de 7a-(pirrolidin-1-il)-3a,4,7,7a-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3,5(6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil, 3-etilo (5,5 g, 14,98 mmol) en DCM (100 ml) se añadió a 0°C ácido trifluoracético (6,67 ml, 89,9 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 16 horas. Después se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución de NaHCO₃. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 16% metanol en acetato de etilo). Rendimiento: 62%

[Como alternativa, el 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo A-06 puede sintetizarse como se describe en el documento WO2006105945].

Constituyente A-08: 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo

Etapas 1: 2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo

- 25 A temperatura ambiente, se añadió cloruro de cloracetilo (1 equiv.) a una mezcla de (3-amino-4-hidroxifenil)acetato de metilo (5,5 mmol) y bicarbonato de sodio (1,1 equiv.) en acetato de etilo (5 ml)/agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, a continuación se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto crudo se disolvió en DMF (11 ml), se añadió carbonato de potasio activado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó de nuevo con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 90%

Etapas 2: 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo

- 35 A una solución del producto de la etapa 1 (2,7 mmol) en THF seco (14 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución dimetilsulfuro de boro (0,3 ml, 94% en THF) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se hidrolizó con metanol (1 ml) y se sometió de nuevo a reflujo durante 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 62%

- 40 **Constituyente A-09: Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo:** disponible comercialmente de por ejemplo Activate Scientific.

Constituyente A-10: Clorhidrato de 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetato de metilo

- 45 Se disolvió terc-butil-7-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato (1 eq.) (CAS [925889-81-2], disponible comercialmente de por ejemplo Fluorochem, en metanol (1,6 ml), se añadió cloruro de hidrógeno en metanol (1,25M, 5 equiv.) y la mezcla se calentó hasta temperatura de ebullición. Después de 1 hora, el disolvente se retiró en vacío y el residuo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: >99%

2) Síntesis de los cloruros de ácido (B) y de los cloruros de ácido sulfónico (C)

- 50 Los cloruros de ácido sulfónico empleados según la invención pueden comprarse o pueden prepararse según métodos usuales ya conocidos por los especialistas. Los números indicados a continuación entre corchetes son los números CAS.

Cloruro de ácido B-01: Cloruro de 2-clorobenzoilo [609-65-4], disponible comercialmente de por ejemplo Aldrich.

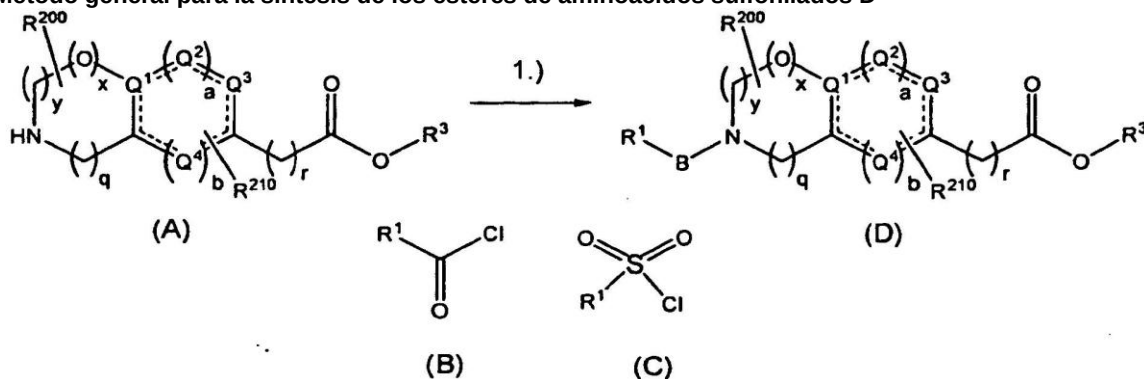
Cloruro de sulfonilo C-01: Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo

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

Cloruro de sulfonilo C-02: Cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilfenil-1-sulfonilo [88-49-3] disponible comercialmente de por ejemplo ABCR. **Cloruro de sulfonilo C-03: Cloruro de 2-(trifluorometil)fenil-1-sulfonilo** [776-04-5] disponible comercialmente de por ejemplo Aldrich. **Cloruro de sulfonilo C-04: Cloruro de naftalen-1-sulfonilo** [85-46-1] disponible comercialmente de por ejemplo ACROS. **Cloruro de sulfonilo C-05: Cloruro de 2-cloro-6-metilfenil-1-sulfonilo** [25300-37-2] disponible comercialmente de por ejemplo, Fluorochem. **Cloruro de sulfonilo C-06: Cloruro de 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-1-sulfonilo** [80745-07-9] disponible comercialmente de por ejemplo ABCR. **Cloruro de sulfonilo C-07: Cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometoxi)benzeno-1-sulfonilo**, disponible comercialmente de por ejemplo ABCR. **Cloruro de sulfonilo C-08: Cloruro de 2,6-dicloro-3-metilfenil-1-sulfonilo**, disponible comercialmente de por ejemplo Akos.

3) Síntesis de los ésteres de aminoácidos acilados o sulfonilados D:

Método general para la síntesis de los ésteres de aminoácidos sulfonilados D



Síntesis de los ésteres de aminoácidos sulfonilados D

Instrucciones generales de trabajo IGT I - sulfonilación: A una solución del éster de aminoácido A (1,2 equiv.) y diisopropiletilamina (1 a 3 equiv.) en diclorometano se añadió a temperatura ambiente una solución del cloruro de sulfonilo C (1 equiv.) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, a continuación se lavó 3 veces con una disolución de HCl 1N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Tras una purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano) se obtuvo el producto deseado.

Instrucciones generales de trabajo IGT II - acilación: A una solución del éster de aminoácido A (1 equiv.) y diisopropiletilamina (1 a 3 equiv.) en diclorometano se añadió a temperatura ambiente una solución del cloruro de ácido B (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se mezcló con N,N-dimetiletan-1,2-diamina (1 a 3 equiv.) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se lavó 3 veces con una disolución de HCl 1N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Tras purificación por cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/hexano), se obtuvo el producto deseado.

Instrucciones generales de trabajo IGT III - sulfonilación: Se disolvió éster de aminoácido A (1 equiv.) en diclorometano y trietilamina (1 - 2 equiv.) y se enfrió en un baño de hielo y agua. El cloruro de sulfonilo B (1 - 2 equiv.), disuelto en diclorometano, se añadió lentamente a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h. A continuación se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua o con una disolución de HCl (0,05 mol/l) y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

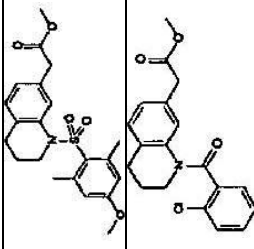
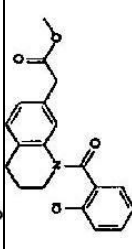
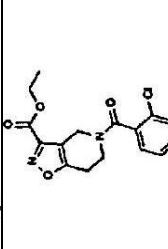
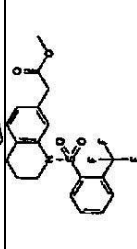
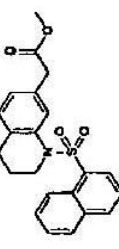
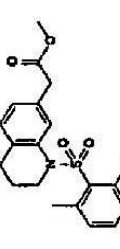
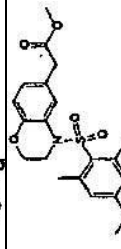
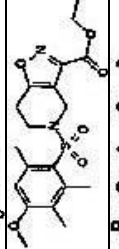
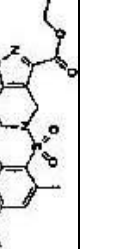
Instrucciones generales de trabajo IGT IV - sulfonilación: A una solución helada del éster de aminoácido A (1 equiv.) en DCM se añadió trietilamina (1 - 3 equiv.), en caso dado DMAP (cat.), y a continuación el cloruro de sulfonilo B (1,2 - 2 equiv.), en caso dado disuelto en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 - 15 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua o una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua o ácido clorhídrico (0,05 mol/l) y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

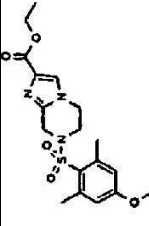
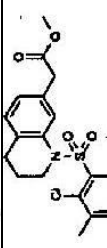
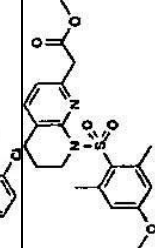
Instrucciones generales de trabajo IGT V - acilación: Se disolvió el éster de aminoácido A (1 equiv.) en diclorometano y trietilamina (1,5 equiv.), se enfrió en un baño de hielo y agua y se agitó durante 15 minutos. El cloruro de ácido carboxílico B (1 equiv.), disuelto en diclorometano, se añadió lentamente a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a TA. A continuación se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

Instrucciones generales de trabajo IGT Va - acilación: Se disolvió el éster de aminoácido A (1 equiv.) en diclorometano y trietilamina (2 equiv.) y se enfrió en un baño de hielo y agua. El cloruro de ácido carboxílico B (1,2 equiv.), disuelto en diclorometano, se añadió lentamente a 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. A continuación se añadió piridina catalítica, se calentó durante 3 h a temperatura de ebullición y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Se añadió piridina (aprox. 1 ml / mmol) y se calentó durante 6 h a temperatura de ebullición. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una disolución de sulfato de cobre (ac) (20 ml) y una disolución saturada de NaCl (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

Tabla 1: Síntesis de los ésteres de aminoácidos acilados o sulfonilados D

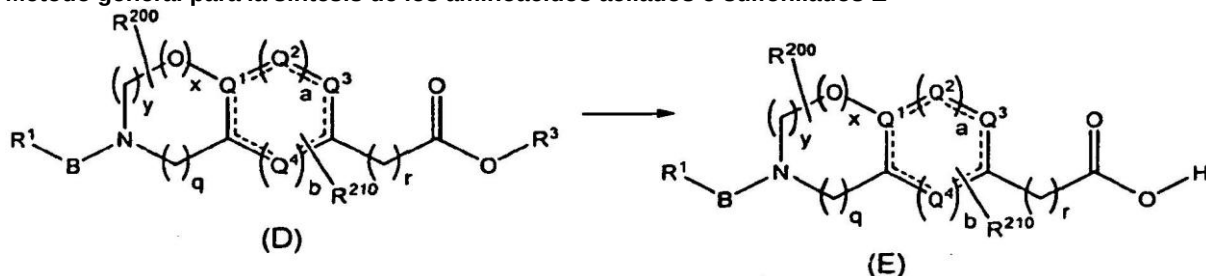
Éster nº	Estructura	Nombre	Éster de aminoácido (A)	Cloruro de ác. carboxílico (B) o cloruro de ác. sulfónico (C)	Síntesis según:	Rendimiento
D-01		1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo (D-01)	Indolin-6-carboxilato de metilo (A-01)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT I	99% (21 mmol)
D-02		1-(2-clorobenzoil)indolin-6-carboxilato de metilo (D-02)	Indolin-6-carboxilato de metilo (A-01)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (8-01)	IGT II	71% (20 mmol)
D-03		1-(4-cloro-2,5-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo (D-03)	Ácido indolin-6-carboxílico (A-01)	Cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-02)	IGT I	94% (17,6 mmol)
D-04		2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)isoindolin-5-carboxilato de metilo (D-04)	Isoindolin-5-carboxilato de metilo (A-02)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT I	78% (16,6 mmol)
D-05		2-(2-clorobenzoil)isoindolin-5-carboxilato de metilo (D-05)	Isoindolin-5-carboxilato de metilo (A-02)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (B-01)	IGT II	68% (16 mmol)
D-06		1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (D-06)	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (A-03)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (B-01)	IGT II	62% (13,6 mmol)
D-07		1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (D-07)	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (A-03)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT I	72% (15,3 mmol)
D-08		2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (D-08)	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (A-04)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT I	64% (11 mmol)
D-09		2-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (D-09)	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (A-04)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (B-01)	IGT II	89% (18,6 mmol)

D-10		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-10)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT I	40% (8,5 mmol)
D-11		2-(1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-11)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (B-01)	IGT II	100% (19,5 mmol)
D-12		5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]-piridin-3-carboxilato de etilo (D-12)	4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]-piridin-3-carboxilato de etilo (A-06)	Cloruro de 2-clorobenzoilo (B-01)	IGT V	94% (0,40 g)
D-15		2-(1-(2-(trifluorometil)fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-15)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 2-(trifluorometil)fenil-1-sulfonilo (C-03)	IGT III	34% (0,34 g)
D-16		2-(1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-16)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de naftalen-1-sulfonilo (C-04)	IGT III	>99% (1,03 g)
D-17		2-(1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-17)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 2-cloro-6-metilfenil-1-sulfonilo (C-05)	IGT III	53% (0,51 g)
D-18		2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzolb)[1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo (D-18)	2-(3,4-dihidro-2H-benzolb)[1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo (A-08)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT IV	48%
D-20		5-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (D-20)	4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (A-06)	Cloruro de 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-1-sulfonilo (C-06)	IGT IV	47%
D-21		5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (D-21)	4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (A-06)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT IV	92%

D-22		2-(1-(2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-22)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometoxi) benceno-1-sulfonilo (C-07)	IGT III	78%
D-27		7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (D-27)	Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (A-09)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT V	65%
D-28		2-(1-(2,6-dicloro-3-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-28)	2-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (A-05)	Cloruro de 2,6-dicloro-3-metilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT V	26% (0,11 g)
D-29		2-(8-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetato de metilo (D-29)	Clorhidrato de 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetato de metilo (A-10)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (C-01)	IGT Va	15% (0,1 g)

4) Síntesis de los aminoácidos acilados o sulfonilados E

Método general para la síntesis de los aminoácidos acilados o sulfonilados E



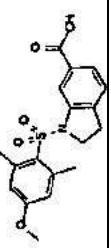
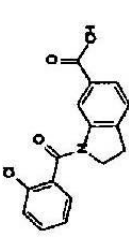
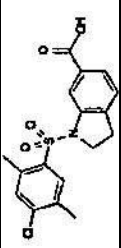
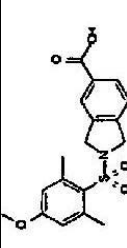
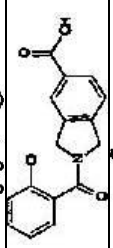
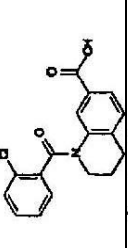
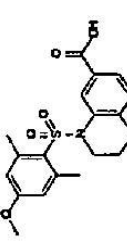
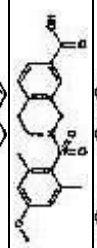
- 5 Instrucciones generales de trabajo IGT VI: Una solución del éster D (1 equiv.) en metanol/agua (1,5/1) se mezcló con hidróxido de litio (2 a 5 equiv.) y se calentó a reflujo durante 12 a 24 horas. A continuación, esta mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua y la fase acuosa se acidificó con una disolución de HCl 1N. El sólido resultante se filtró y se secó.

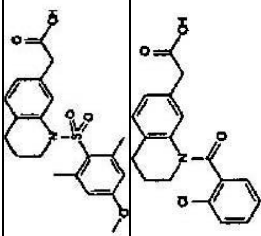
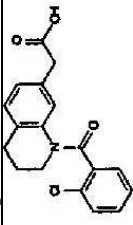
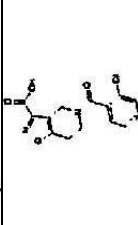
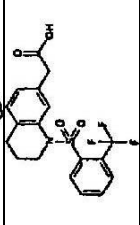
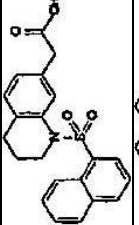
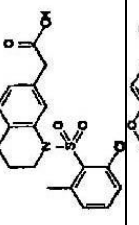
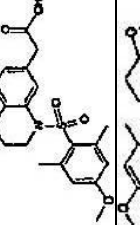
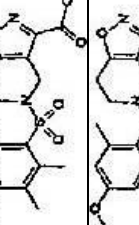
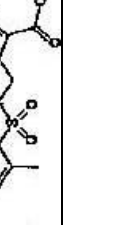
- 10 Instrucciones generales de trabajo IGT VII: El éster de ácido carboxílico D (1 equiv.) se disolvió en agua/metanol y se mezcló con monohidrato de hidróxido de litio (1,5 - 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 - 15 h a temperatura ambiente (control por CCF), a continuación se retiró el disolvente por destilación bajo vacío. El residuo se mezcló con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N o ácido cítrico al 10%, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 - 3 veces). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío.

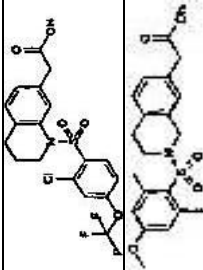
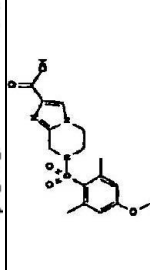
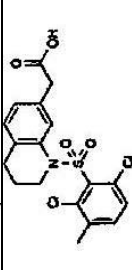
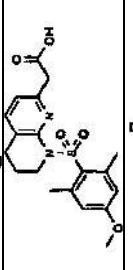
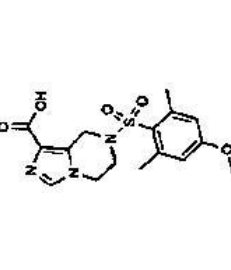
- 15 Instrucciones generales de trabajo IGT VIII: A una solución del éster de ácido carboxílico D (1 equiv.) en tetrahidrofurano/agua (1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en una solución diluida de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo vacío.

(Continúa en página siguiente)

Tabla 2: Síntesis de los aminoácidos acilados o sulfonilados E

Aminoácido nº	Estructura	Nombre	Éster de aminoácido (D)	Síntesis según / comentario	Rendimiento
E-01		Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxílico (E-01)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo (D-01)	IGT VI	97% (20,5 mmol)
E-02		Ácido 1-(2-clorobenzoi)indolin-6-carboxílico (E-02)	1-(2-clorobenzoi)indolin-6-carboxilato de metilo (D-02)	IGT VI	99% (22 mmol)
E-03		Ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxílico (E-03)	1-(4-cloro-2,5-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo (D-03)	IGT VI	92% (17,4 mmol)
E-04		Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)isoindolin-5-carboxílico (E-04)	2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)isoindolin-5-carboxilato de metilo (D-04)	IGT VI	97% (16 mmol)
E-05		Ácido 2-(2-clorobenzoi)isoindolin-5-carboxílico (E-05)	2-(2-clorobenzoi)isoindolin-5-carboxilato de metilo (D-05)	IGT VI	>100% (>15,9 mmol)
E-06		Ácido 1-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxílico (E-06)	1-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (D-06)	IGT VI	>100% (>13,7 mmol)
E-07		Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxílico (E-07)	1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (D-07)	IGT VI	100% (15,4 mmol)
E-08		Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxílico (E-08)	2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (D-08)	IGT VI	91% (10 mmol)
E-09		Ácido 2-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxílico (E-09)	2-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (D-09)	IGT VI	86% (16 mmol)

E-10		Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-10)	IGT VI	83% (7 mmol)
E-11		Ácido 2-(1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-11)	2-(1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-11)	IGT VI	78% (15,6 mmol)
E-12		Ácido 5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico (E-12)	5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (D-12)	IGT VII	90% (0,33 g)
E-15		Ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-15)	2-(1-(2-(trifluorometil)fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-15)	IGT VII	85% (0,27 g)
E-16		Ácido 2-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-16)	2-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-16)	IGT VII	>99% (1,00 g)
E-17		Ácido 2-(1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-17)	2-(1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetato de metilo (D-17)	IGT VII	89% (0,43 g)
E-18		Ácido 2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acético (E-18)	2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo (D-18)	IGT VIII	77%
E-20		Ácido 5-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico (E-20)	5-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (D-20)	IGT VII	>99%
E-21		Ácido 5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico (E-21)	5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (D-21)	IGT VII	>99%

E-22		Ácido 2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-22)	2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-22)	IGT VII	81%
E-26		Ácido 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acético (E-26)		Véase la síntesis más abajo	
E-27		Ácido 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (E27)	7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (D-27)	IGT VII	>99%
E-28		Ácido 2-(1-(2,6-dicloro-3-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-28)	2-(1-(2,6-dicloro-3-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acetato de metilo (D-28)	IGT VII	89% (0,31 g)
E-29		Ácido 2-(8-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acético (E-29)	2-(8-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acetato de metilo (D-29)	IGT VII	83% (0,08 g)
E-30		Ácido 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico (E-30)		Véase la síntesis más abajo	

Constituyente E-26: Ácido 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acético*Etapas 1: 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo*

5 A una solución de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (4,4 mmol, 1 equiv.) en DCM se añadió a 25°C TEA (3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (4,4 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25°C. Se añadió a la mezcla una solución de NH₄Cl y la fase orgánica se extrajo con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

10 *Etapas 2: 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanol*

15 A una suspensión fría de HLA (7,7 mmol, 2 equiv.) en THF (30 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (3,85 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió THF/agua a la mezcla de reacción y ésta se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el aceite amarillo así obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapas 3: Metanosulfonato de (2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metilo

20 A una solución de 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)metanol (2,22 mmol, 1 equiv.) y TEA (2,5 equiv.) en DCM (16 ml) se añadió a 0°C MsCl (3,32 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y una disolución saturada de NaCl y se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

Etapas 4: 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetonitrilo

25 A una solución de metanosulfonato de (2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metilo (2,28 mmol, 1 equiv.) en EtOH/agua (10 ml) se añadió KCN (2,73 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con acetato de etilo. Se extrajo con una disolución saturada de FeSO₄, agua y una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). Rendimiento: 71%

Etapas 5: Ácido 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)acético

30 Se sometió 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetonitrilo (2,7 mmol) a reflujo durante 16 h en una disolución acuosa al 25% de KOH (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió, se ajustó a un valor pH ácido con una disolución de HCl al 50% y a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica se extrajo con agua y con una disolución saturada de NaCl y se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró en vacío y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Éste se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Constituyente E-30: Ácido 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico*Etapas 1: 4-(dietoximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo*

40 Una mezcla de dietoxiacetonitrilo (38,72 mmol, 1 equiv.) e isocianoacetato de metilo (99,1 mmol, 1,4 equiv.) en bis(2-metoxietil) éter seco (20 ml) se añadió a una suspensión de KH al 30-35% (54,2 mmol, 1,4 equiv.) en bis(2-metoxietil) éter seco (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 70-80°C durante la noche. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 ml). Se añadió DCM (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 75 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró en vacío. Al aceite marrón así obtenido se le añadió éter frío (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 26%

Etapas 2: 4-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo

50 A una solución de 4-(dietoximetil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (7,04 mmol, 1 equiv.) en agua (4,2 ml) se añadió ácido acético (244 mmol, 34,7 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a 25°C bajo nitrógeno. Se añadió tolueno a la mezcla de reacción y se retiró el disolvente en vacío, para obtener así el

producto deseado en forma de un sólido amarillo. Éste se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo

Etapas 3: 4-((bencil(2-hidroxietil)amino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo

- 5 Se recogió 4-formil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,68 mmol, 1 equiv.) en THF seco (10 ml). Se añadió Na₂SO₄ seco (15,53 mmol, 9,2 equiv.) y N-benciletanolamina (1,99 mmol, 1,18 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 25°C bajo nitrógeno. Luego se añadió por porciones NaBH(OAc)₃ (2,36 mmol, 1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. A continuación se añadió agua (5 ml) y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5 - 10% MeOH en DCM) y se obtuvo así el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 99%

Etapas 4: 4-((bencil(2-cloroetil)amino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo

- 15 A una solución de 4-((bencil(2-hidroxietil)amino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (1,7 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h a 45°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró en vacío. Se recogió el residuo en acetonitrilo, se retiró el disolvente y se secó el residuo durante 24 h en vacío. Así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Éste se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo

Etapas 5: 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo

- 20 A una solución de 4-((bencil(2-cloroetil)amino)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (7,16 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (50 ml) se añadió a 0°C TEA (28,66 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se calentó durante 16 h a 80°C. A continuación se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El producto crudo se recogió en DCM y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se secó y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5% MeOH en DCM) y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 64%

Etapas 6: 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo

- 30 Se disolvió 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo (3,69 mmol) en MeOH (20 ml) y la solución se enjuagó con nitrógeno. Se añadieron Pd(OH)₂ (250 mg) y una cantidad catalítica de AcOH y se enjuagó de nuevo con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reacción bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 5 h en un aparato de hidrogenación Parr. A continuación se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3-5% MeOH en DCM) y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 99%

Etapas 7: 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo

- 35 Se disolvió 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo (0,55 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (6 ml) y se añadió a 0°C TEA (7,21 mmol, 2,5 equiv.), seguido de cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (0,66 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25°C y a continuación se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% MeOH en DCM) y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 31%

Etapas 8: Ácido 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico

- 45 Una mezcla de 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxilato de metilo (0,13 mmol, 1 equiv.), MeOH/H₂O (1:1, 4 ml) y LiOH (0,551 mmol, 6 equiv.) se agitó durante 16 h a 25°C. El disolvente orgánico se retiró en vacío y la suspensión resultante se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a un valor pH ácido con HCl 1N a 0°C. A continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío, para obtener el producto en forma de un sólido amarillo claro. Éste se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 63%

5) Síntesis de los constituyentes de amina F:**Amina F-09: Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano**

Etapas (i): 9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se sometieron a reflujo 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,931 mmol), cloruro de 4-cloropiridinio (1,765 g, 11,794 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,725 mmol) en 1-butanol (50 ml) durante 15 horas. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y acetato de etilo (80 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano/metanol/ amoníaco (25% ac.), 400:40:40:1). Rendimiento: 0,52 g (39%)

Etapas (ii): Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

- 15 Se mezcló 9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (0,52 g, 1,569 mmol) con cloruro de hidrógeno en metanol (1,25 mol/l, 6,3 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo vacío, el residuo se recogió en etanol (3 ml) y se enfrió. Se añadió acetona (80 ml) y se agitó durante 30 minutos en baño de hielo y agua. El precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó bajo vacío. Rendimiento: 0,4 g (83%). Como alternativa, la desprotección puede realizarse también bajo el efecto de TFA en DCM, para obtener la amina (F-09) en forma de base libre.

Amina F-14: 1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona [1021-25-6], disponible comercialmente de por ejemplo Acros.

- 20 **Amina F-16: Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona** [Nº MDL: MFCD08460813], disponible comercialmente de por ejemplo ASWMEDCHEM.

Amina F-17: Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona [Nº MDL: MFCD08461093], disponible comercialmente de por ejemplo ASWMEDCHEM.

- 25 **Amina F-18: Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona** [Nº MDL: MFCD02179153], disponible comercialmente de por ejemplo ASWMEDCHEM.

Amina F-19: 2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano [Nº MDL: MFCD04115133], disponible comercialmente de por ejemplo Tyger.

Amina F-23: Diclorhidrato de 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

- 30 La síntesis se realizó análogamente a la síntesis de la amina **F-09**. Para ello en la etapa (i) se sometió a reacción 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo con cloruro de 4-cloropiridinio (rendimiento: 22%). A continuación se disoció en la etapa (ii) el grupo protector Boc. Después de finalizar la reacción y retirar el metanol bajo vacío, el residuo se recogió en etanol, se enfrió y se mezcló con acetona. La suspensión resultante se agitó durante 30 min en baño de hielo y agua, el precipitado se aspiró, se lavó con acetona y se secó bajo vacío (rendimiento amina F-23: 92%).

- 35 **Amina F-24: Diclorhidrato de 2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano**

- 40 La síntesis se realizó análogamente a la síntesis de la amina **F-09**. Para ello en la etapa (i) se sometió a reacción 2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo con cloruro de 4-cloropiridinio (rendimiento: 50%). A continuación se disoció en la etapa (ii) el grupo protector Boc. Después de finalizar la reacción y retirar el metanol bajo vacío, el residuo se recogió en etanol, se enfrió y se mezcló con acetona. La suspensión resultante se agitó durante 30 min en baño de hielo y agua, el precipitado se aspiró, se lavó con acetona y se secó bajo vacío (rendimiento amina F-24: 73%).

Amina F-26: 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de terc-butilo [336191-17-4], disponible comercialmente de por ejemplo JW-Pharmalab.

Amina F-30: Diclorhidrato de 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano

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

Se añadió agua (75 ml), seguida de bicarbonato de sodio (30,8 g) a ácido piperidin-4-carboxílico (25 g) en THF (75 ml) s. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro Cbz (38,9 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente (control por CCF). Una vez completa

la reacción, el disolvente orgánico se retiró por destilación y el residuo se recogió en agua (200 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor ácido con una disolución acuosa diluida de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. Rendimiento: 48,5 g (96%)

5 *Etapla (ii): Piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-metilo*

El ácido 1-(benciloxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (48,5 g) en metanol (485 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (13,34 ml). A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 20 minutos (control por CCF). Una vez completa la reacción, el metanol se retiró por destilación, el residuo se recogió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. Rendimiento: 38 g (67%)

Etapla (iii): 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-metilo (10 g) en tolueno (100 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -78°C. A continuación se añadió gota a gota DIBAL-H (60,9 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a dicha temperatura (control por CCF). Como la reacción no se había completado, se añadieron otros 0,2 eq. de DIBAL-H y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos (control por CCF: se podía identificar algo de educto y el alcohol correspondiente). Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción, a -78°C, metanol (40 ml), seguido de una disolución saturada de cloruro de sodio (40 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 4,3 g (49%)

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

Se añadieron metil vinil cetona (1,64 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml) a 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (5 g). A continuación, la mezcla se añadió a una solución en ebullición de hidróxido de potasio (0,22 g) en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 1 hora (control por CCF). Una vez completa la reacción, la mezcla se vertió sobre agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 25% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 2,8 g (46%)

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

Se añadieron anhídrido de Boc (9,4 ml) y carbonato de potasio (7,56 g) a 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo (8,2 g) en EtOH/agua (9:1) (200 ml). A continuación se añadió Pd/C (1 g) y se hidrogenó durante 4 horas a 80 psi (control por CCF). Una vez completa la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol y acetato de etilo. El filtrado se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 2,92 g (40%)

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

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

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

50 Se añadió clorhidrato de 4-cloropiridina (1,3 g) a hidruro de sodio (0,89 g) en DMSO (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió lentamente 9-hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en DMSO (20 ml) y la mezcla se agitó durante una noche (control por CCF: reacción aproximadamente 30-35%). Se añadió una cantidad catalítica de yoduro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 80°C (control por CCF). Se añadieron metanol y una disolución de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 20 minutos. Después se extrajo con acetato de etilo y se lavó de nuevo con una disolución de NaHCO_3 y agua fría. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se

concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 70% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 1,0 g (40%)

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

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

Amina F-32: Diclorhidrato de 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano

- 10 *Etapas (i): 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo*

- 15 Se cargaron 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (etapa (iv) amina-F-30) (1 g, 3,74 mmol) y azetidina (0,25 ml, 3,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) y se mezclaron con triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y a continuación se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 vez), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/ amoníaco (25% ac 100:10:1). Rendimiento: 1 g (89%)

Etapas (ii): 9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano

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

- 25 **Amina F-33: Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-eno**

Etapas (i): 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 En un aparato calentado inundado con gas protector se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (53,82 g, 150 mmol) en dietil éter (300 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió por porciones terc-butilato de potasio (15,78 g, 140 mmol) y se agitó la suspensión durante 30 minutos. Se añadió lentamente, gota a gota, Boc-4-piperidona (20 g, 100 mmol) disuelta en dietil éter (200 ml) y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y se mezcló con una disolución de cloruro de amonio (300 ml, 10%). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) con éter/hexano (1:1). Rendimiento: 18,57 g (93%)

Etapas (ii): 3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo

- 40 (a): Cloruro de (Z)-N-hidroxiisonicotinimidoilo: Se disolvió piridin-4-carbaldoxima (1 g, 8,19 mmol) en DMF (10 ml), se añadió lentamente, gota a gota, una solución de N-clorosuccinimida (1,31 g, 9,83 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción (control por cromatografía de capa fina, aquí 6 h), se añadieron dietil éter (50 ml) y agua (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (5 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo vacío. La sustancia cruda se sometió a reacción sin ninguna purificación ni análisis adicional. Rendimiento: 0,74 g (100%)

- 45 (b): se disolvió 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 3,55 mol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C bajo gas protector. Se añadió cloruro de (Z)-N-hidroxiisonicotinimidoilo (1,67 g, 10,64 mmol) disuelto en diclorometano (15 ml), seguido de trietilamina (1,2 ml, 8,5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua, con ácido cítrico al 10% y con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml en cada caso), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/hexano 10/1. Rendimiento: 0,48 g (42%)

Etapla (iii): Bis(2,2,2-trifluoracetato) de 3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro-[4.5]dec-2-eno

Se disolvió 3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo (0,48 g, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml), se enfrió y se mezcló lentamente con ácido trifluoracético (1,2 ml, 15 mmol). Se sometió a reflujo durante 2 h. A continuación, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se coevaporó con 30 ml en cada caso de tolueno y metanol. Rendimiento: 0,74 g (100%)

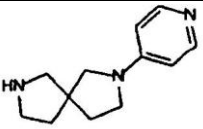
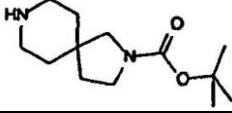
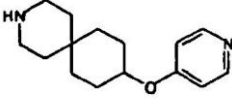
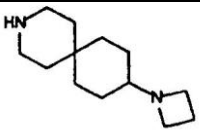
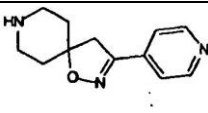
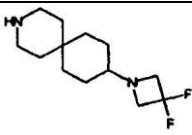
Amina F-34: Diclorhidrato de 9-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano*Etapla (i): 9-(3,3-difluorazetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo*

Se añadió 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (etapa (iv) amina F-30) (1 g, 3,74 mmol) a clorhidrato de 3,3-difluorazetidina (0,484 g, 3,74 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación se mezcló con triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,23 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y, después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 vez), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. Rendimiento: 1,26 g (98%)

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

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

Amina	Estructura	Nombre
F-09		Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)
F-14		1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (F-14)
F-16		Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-16)
F-17		Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro-[4.5]decan-1-ona (F-17)
F-18		Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4.5]-decan-1-ona (F-18)
F-19		2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-19)
F-23		Diclorhidrato de 8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro-[4.5]decano (F-23)

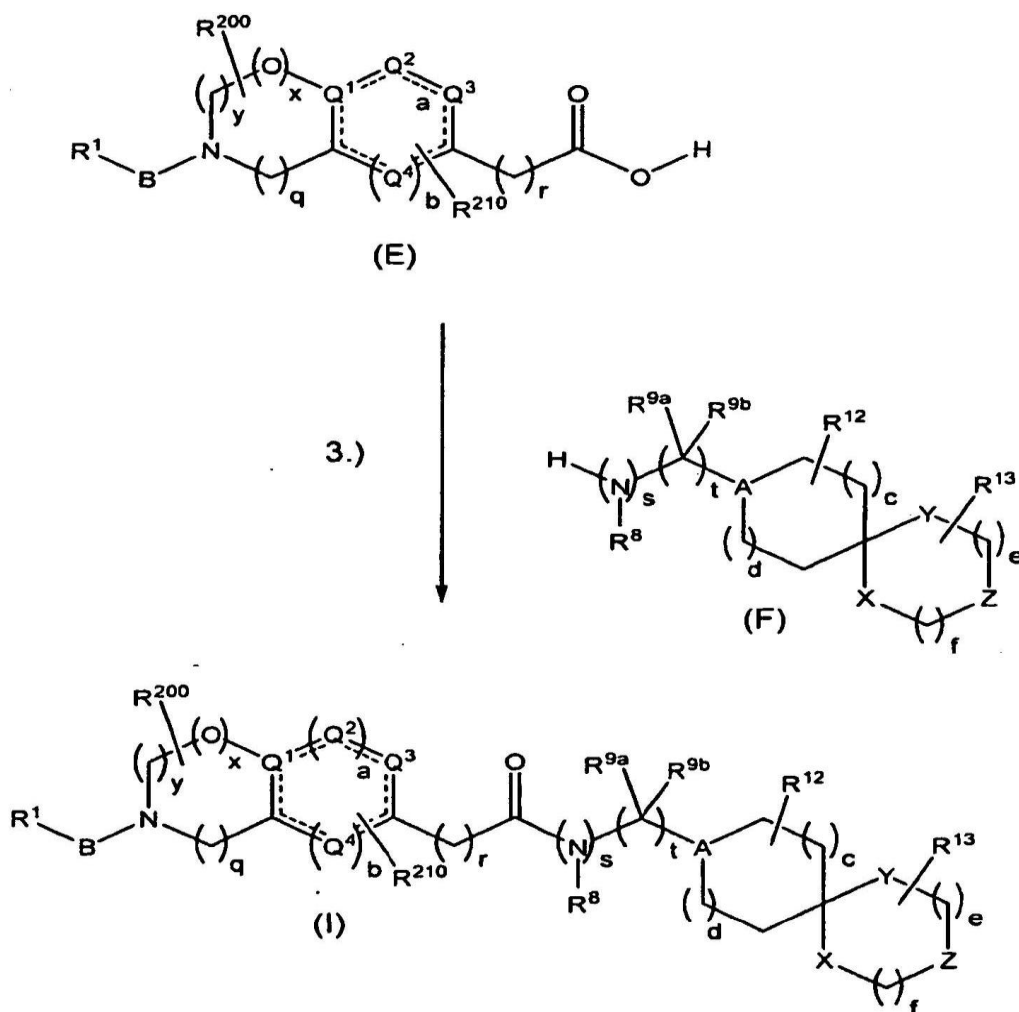
F-24	 2 HCl	Diclorhidrato de 2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro-[4.4]nonano (F-24)
F-26	 2 HCl	2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de terc-butilo (F-26)
F-30	 2 HCl	Diclorhidrato de 9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro-[5.5]undecano (F-30)
F-32	 2 HCl	Diclorhidrato de 9-(azetidin-1-il)-3-azaespiro-[5.5]undecano (F-32)
F-33	 2 F ₃ CCO ₂ H	Bis(trifluoroacetato) de 3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (F-33)
F-34	 2 HCl	Diclorhidrato de 9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-34)

Síntesis de sustancias individuales

6) Síntesis de los compuestos según la invención de fórmula general (I)

Método general para la síntesis de las amidas G

(Continúa en página siguiente)



Instrucciones generales de trabajo IGT IX - acoplamiento de CDI: Una solución del ácido E (1 equiv.), diisopropiletilamina (2 equiv.) y carbonildiimidazol (1,1 equiv.) en diclorometano se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación se mezcló con la amina F (1 equiv.; en el caso de la utilización de clorhidrato de amina, la cantidad de la diisopropiletilamina empleada se adapta correspondientemente) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo y se lavó 1 vez con una disolución saturada de cloruro de sodio, 1 vez con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 3 veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, acetato de etilo/hexano o sílice, DCM / MeOH, en caso dado NEt₃), se obtuvo el producto deseado.

Instrucciones generales de trabajo IGT IXa - acoplamiento de CDI: Una solución de ácido E (1 equiv.), diisopropiletilamina (2 equiv.) y carbonildiimidazol (1,05 equiv.) en diclorometano se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación se mezcló con amina F (1 equiv.; en el caso de la utilización de clorhidrato de amina, la cantidad de la diisopropiletilamina empleada se adapta correspondientemente) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con DCM y se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM, las fases orgánicas reunidas se lavaron 1 vez con una disolución saturada de NaCl, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice), se obtuvo el producto deseado.

Instrucciones generales de trabajo IGT X - acoplamiento de TBTU: Una solución de ácido E (1 equiv.), amina F (1 equiv.), HOBt (1,1 equiv.) y diisopropiletilamina (3 equiv.; en el caso de la utilización de clorhidrato de amina, la cantidad de la diisopropiletilamina empleada se adapta correspondientemente) en THF se mezcló con TBTU (1,2 equiv.) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó 1 vez con una disolución saturada de cloruro de amonio, 1 vez con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y 1 vez con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Después de purificación

mediante cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, acetato de etilo/hexano o sílice, DCM / MeOH, en caso dado NEt_3), se obtuvo el producto deseado.

Instrucciones generales de trabajo IGT XI - acoplamiento de TBTU: El ácido carboxílico E (1 equiv.), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 equiv.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 equiv.) se cargaron bajo gas protector en tetrahidrofurano y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de la amina F (en caso dado en forma del clorhidrato correspondiente (xHCl)) (1 equiv.) y diisopropiletilamina (DIPEA) (3-5 equiv.) en tetrahidrofurano y se agitó la mezcla de reacción durante un periodo de 15 horas a 3 días a temperatura ambiente. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró bajo vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

Instrucciones generales de trabajo IGT XII - acoplamiento de EDCI-HCl: Se añadió EDCI-HCl (1,5 equiv.), HOBt (1 equiv.) y DIPEA (4 equiv.) a una solución helada del ácido carboxílico E (1 equiv.) en DCM y se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió una solución de la amina F (1,2 equiv.) en DCM, se retiró el baño de hielo y agua y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio, una disolución saturada de cloruro de sodio, una disolución saturada de carbonato de sodio y de nuevo una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

Instrucciones generales de trabajo IGT XIII - acoplamiento de CDI: Se disolvieron 1,1'-carbonildiimidazol (1,05 equiv.) y el ácido carboxílico E (1 equiv.) en diclorometano o una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilformamida (3:2) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota la amina F (en caso dado en forma del clorhidrato correspondiente (xHCl)) (1,5 equiv.) disuelta en una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilformamida (3:2) y trietilamina (1 - 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante un tiempo de hasta 3 días a temperatura ambiente (control por CCF). La mezcla se mezcló con un poco de agua y se concentró bajo vacío. A continuación, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces) y las fases orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio. A continuación se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

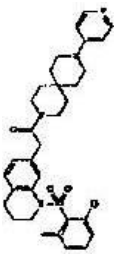
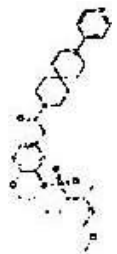
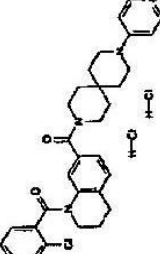
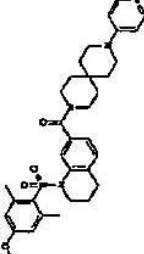
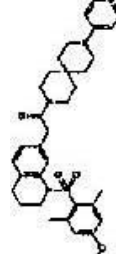
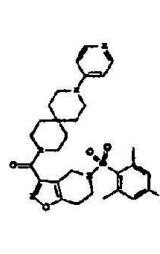
Instrucciones generales de trabajo IGT XIV - acoplamiento de EDCI-HCl: El ácido carboxílico E (1 equiv.) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI-HCl) (2 equiv.) se disolvieron en diclorometano y se agitaron durante 30 minutos. Se añadió N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,05 equiv.), seguido de una solución de la amina F (en caso dado en forma del clorhidrato correspondiente (xHCl)) (1 equiv.) y trietilamina (1 - 4 equiv.) en diclorometano. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces) y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

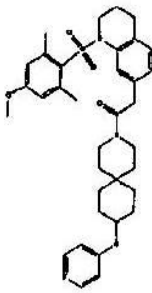
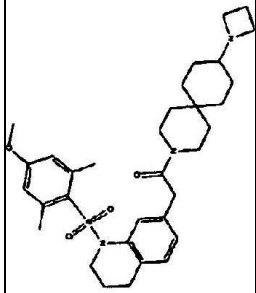
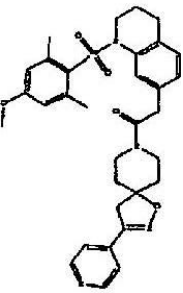
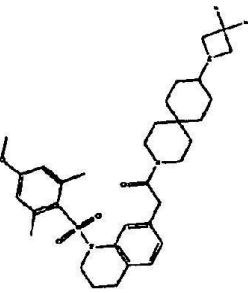
Instrucciones generales de trabajo IGT XV - acoplamiento de Castro: El ácido carboxílico E (1 equiv.) y la amina F (1 equiv.) se disolvieron en DMF y se añadió 4-metilmorfolina (3 equiv.), seguida de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación se retiró el disolvente bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

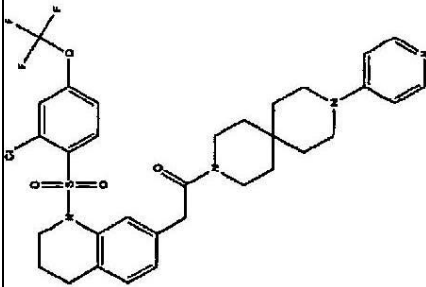
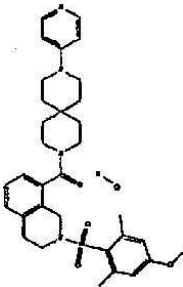
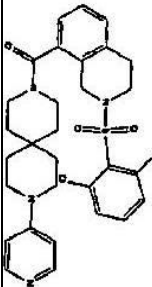
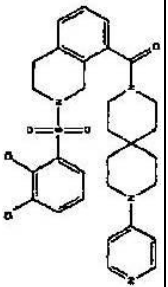
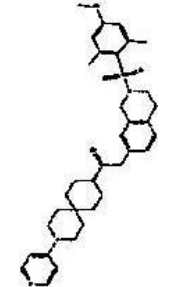
Instrucciones generales de trabajo IGT XVI - acoplamiento de HATU: El ácido carboxílico E (1 equiv.) se disolvió a 0°C en THF y se añadió DIPEA (3,0 equiv.) y HATU (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 25°C y a continuación se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió la amina F (1,0 equiv.) disuelta en THF, y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 25°C. El disolvente se retiró en vacío, el residuo se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, una disolución saturada de cloruro de amonio, agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice).

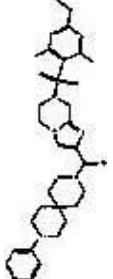
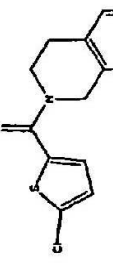
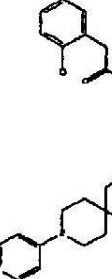
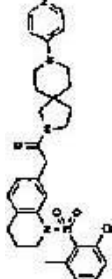
Tabla 3: Síntesis de las amidas G

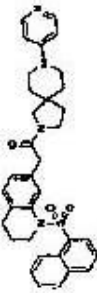
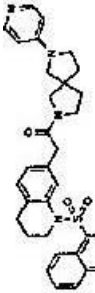
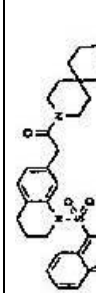
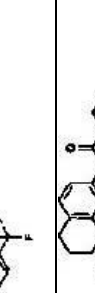
Ejemplo n°	Estructura	Nombre	Aminoácido (E)	Amina (F)	Rdto.	Análítica (CL/EI) ^[1]	Síntesis según / coment.
G-04		(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-04)	Ác. 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (E-08)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)	17% (0,09 mmol)	R _t = 3,4 min; pureza (UV 200-400 nm) 95%; m/z = 589,1 [MH] ⁺	IGT X
G-11		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona (G-11)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (F-23)	66% (0,15 g)	R _t = 3,5 min; m/z = 589,3 [MH] ⁺	IGT XI
G-12		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etanona (G-12)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-24)	90% (0,20 g)	R _t = 3,4 min; m/z = 575,3 [MH] ⁺	IGT XI
G-13		(5-(2-clorobenzoilo)-4,5,6,7-tetrahidro-isoaxazolo[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-13)	Ácido 5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoaxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico (E-12)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)	84% (0,17 g)	R _t = 2,8 min; m/z = 520,2 [MH] ⁺	IGT XIII
G-16		1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(2-(trifluorometil)fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (G-16)	Ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)fenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-15)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)	87% (0,21 g)	R _t = 3,5 min; m/z = 613,3 [MH] ⁺	IGT XI
G-17		2-(1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-17)	Ácido 2-(1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-16)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)	73% (0,17 g)	R _t = 3,5 min; m/z = 595,4 [MH] ⁺	IGT XI

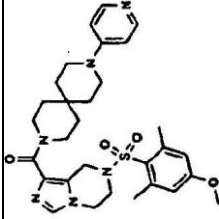
G-18		2-(1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-18)	Ácido 2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-17)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	85% (0,20 g)	$R_t = 3,5 \text{ min}; m/z = 593,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-19		2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzol[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-19)	Ácido 2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzol[b][1,4]oxazin-6-il)acético (E-18)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	52%	$R_t = 3,3 \text{ min}; m/z = 605,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XII
G-21		Diclorhidrato de (1-(2-clorobenzolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-21)	Ácido 1-(2-cloro-benzolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxílico (E-06)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	59% (0,1 g)	$R_t = 3,0 \text{ min}; m/z = 529,1 \text{ [MH]}^+$	IGT XI "precipitación HCl"
G-24		(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-24)	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxílico (E-07)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	89% (0,14 g)	$R_t = 3,5 \text{ min}; m/z = 589,1 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-25		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-25)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	83% (0,13 g)	$R_t = 3,5 \text{ min}; m/z = 603,1 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-26		(5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-isoaxazol[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-26)	Ácido 5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoaxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico (E-21)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	34% (0,11 g)	$R_t = 3,2 \text{ min}; m/z = 580,0 \text{ [MH]}^+$	IGT XIII

G-30		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-30)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	9-(piridin-4-iloxi)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-30)	76% (0,12 g)	$R_t = 3,7 \text{ min}; m/z = 618,4 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-32		1-(9-(azetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (G-32)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	9-(azetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-32)	72% (0,16 g)	$R_t = 3,4 \text{ min}; m/z = 580,5 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-33		2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(3-(piridin-4-il-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-8-il)etanona (G-33)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno (F-33)	53% (0,08 g)	$R_t = 4,2 \text{ min}; m/z = 589,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-34		1-(9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (G-34)	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-10)	9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-34)	67% (0,16 g)	$R_t = 3,7 \text{ min}; m/z = 616,4 \text{ [MH]}^+$	IGT IXa

G-35		2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-35)	Ácido 2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (E-22)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	69% (0,26 g)	$R_t = 3,9 \text{ min}; m/z = 663,4 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-36		Clorhidrato de (2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-36)	Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (E-23)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-37		(2-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-37)	Ácido 2-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (E-24)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-38		(2-(2,3-diclorofenil sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-38)	Ácido 2-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (E-25)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-39		2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-39)	Ácido 2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acético (E-26)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	66%	$R_t = 3,6 \text{ min}; m/z = 603,5 \text{ [MH]}^+$	IGT XII

G-40		(7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]pirazin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-3-il)metanona (G-40)	Ácido 2-(2-(2-clorofenil)acrilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-27)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	21% (0,04 g)	R _t = 2,9 min; m/z = 579,4 [MH] ⁺	IGT XV
G-41		3-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5,5]undecan-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona (G-41)	Ácido 2-(3-(2-clorofenil)acrilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-28)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-42		(5-clorotiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)metanona (G-42)	Ácido 2-(5-clorotiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (E-29)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-43		2-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)etanona (G-43)	Ácido 2-(2-(2-clorofenil)acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-30)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)			
G-51		2-[1-[(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1-(8-piridin-4-il-3,8-diaza-espiro[4,5]decan-3-il)etanona (G-51)	Ácido 2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-17)	8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro [4.5]decano (F-23)	94% (0,23 g)	R _t = 3,4 min; m/z = 579,3 [MH] ⁺	IGT XI

G-52		2-[1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-(8-piridin-4-il-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)etanona (G-52)	Ácido 2-(1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-16)	8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (F-23)	61% (0,14 g)	$R_t = 3,6 \text{ min}; m/z = 581,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-53		2-[1-(naftalin-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(8-piridin-4-il-3,8-diazaespiro[4.4]nonan-3-il)etanona (G-53)	Ácido 2-(1-(naftalin-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-16)	2-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-24)	16% (0,17 g)	$R_t = 3,4 \text{ min}; m/z = 567,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-54		1-9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il]-2-[1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-etanona (G-54)	Ácido 2-(1-(naftalen-1-il-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-16)	9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecano (F-32)	76% (0,17 g)	$R_t = 3,5 \text{ min}; m/z = 572,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-57		1-(8-piridin-4-il-3,8-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-[1-(2-(trifluorometil)-fenil)sulfonil]-1,2,3,4-fenil[sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-etanona (G-57)	Ácido 2-(1-(2-(trifluorometil)-fenil)sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-15)	8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (F-23)	93% (0,14 g)	$R_t = 3,4 \text{ min}; m/z = 599,3 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-64		2-[1-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-64)	Ácido 2-(1-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-11)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	91% (0,15 g)	$R_t = 3,1 \text{ min}; m/z = 543,1 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-66		2-[1-[(2,6-dicloro-3-metil-fenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-66)	Ácido 2-(1-(2,6-dicloro-3-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acético (E-28)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	88% (0,4 g)	$R_t = 3,9 \text{ min}; m/z = 627,2 \text{ [MH]}^+$	IGT XI
G-70		2-[8-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-70)	Ácido 2-(8-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)acético (E-29)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	32% (0,04 g)	$R_t = 3,5 \text{ min}; m/z = 604,4 \text{ [MH]}^+$	IGT XI

G-72		[7-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,9-tetrahidroimidazo-[1,5-a]pirazin-1-il]-9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-72)	Ácido 7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-carboxílico (E-30)	3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro-[5.5]undecano (F-09)	32%	R _t = 3,3 min; m/z = 579,5 [MH] ⁺	IGT XVI
------	---	---	---	---	-----	---	---------

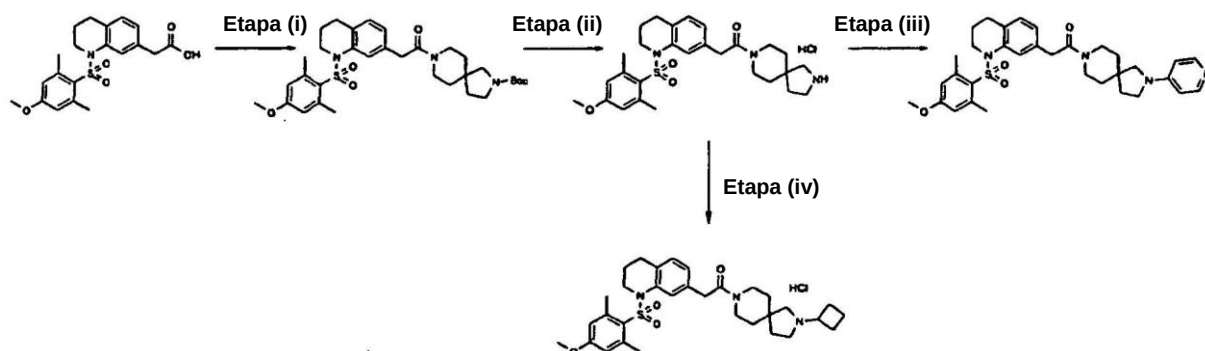
[1] Aparatos y métodos para la analítica HPLC-EM: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 2998; EM: Micromass Quattro Micro™ API; columna: Waters Atlantis® T3, 3 µm, 100 Å, 2,1 x 30 mm; temperatura de columna: 40 °C, eluyente A: agua purificada + 0,1% ácido fórmico; eluyente B: acetonitrilo (clase gradiente) + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0% B al 100% B en 8,8 min, 100% B durante 0,4 min, 100% B al 0% B en 0,01 min, 0% B durante 0,8 min; caudal: 1,0 ml/minuto; ionización: ES⁺, 25 V; Make up: 100 µl/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; UV: 200 - 400 nm.

(a) La precipitación del clorhidrato se realizó por adición de HCl 2M en dietil éter a una solución en acetona/dietil éter de la base libre correspondiente y filtrado subsiguiente.

1H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,90 (t, J = 5,29 Hz, 2 H) 3,52 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 3,56 - 3,62 (m, 2 H) 3,65 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 4,22 (s, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 6,99 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 5,29 Hz, 2 H).

Compuesto ejemplo G-09: 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona y

Compuesto ejemplo G-10: clorhidrato de 1-(2-ciclobutil-2,8-diazaespiro-[4.5]decan-8-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona



Etapas (i): 8-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto objetivo se preparó según las instrucciones generales de trabajo IGT X (acoplamiento de TBTU) a partir de los eductos ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acético (**E-10**) y 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (**F-26**). Rendimiento: 53%

Etapas (ii): clorhidrato de 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona

A una solución de 8-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)acetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 0,817 mmol) en metanol (5 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (solución 1,25M en metanol, 6,5 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de acetona y se echó gota a gota en dietil éter enfriado. A continuación se agitó durante 30 min en baño de hielo y agua y el sólido producido se filtró y se secó. Rendimiento: 0,32 g (71%)

Etapas (iii): 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona (**G-09**)

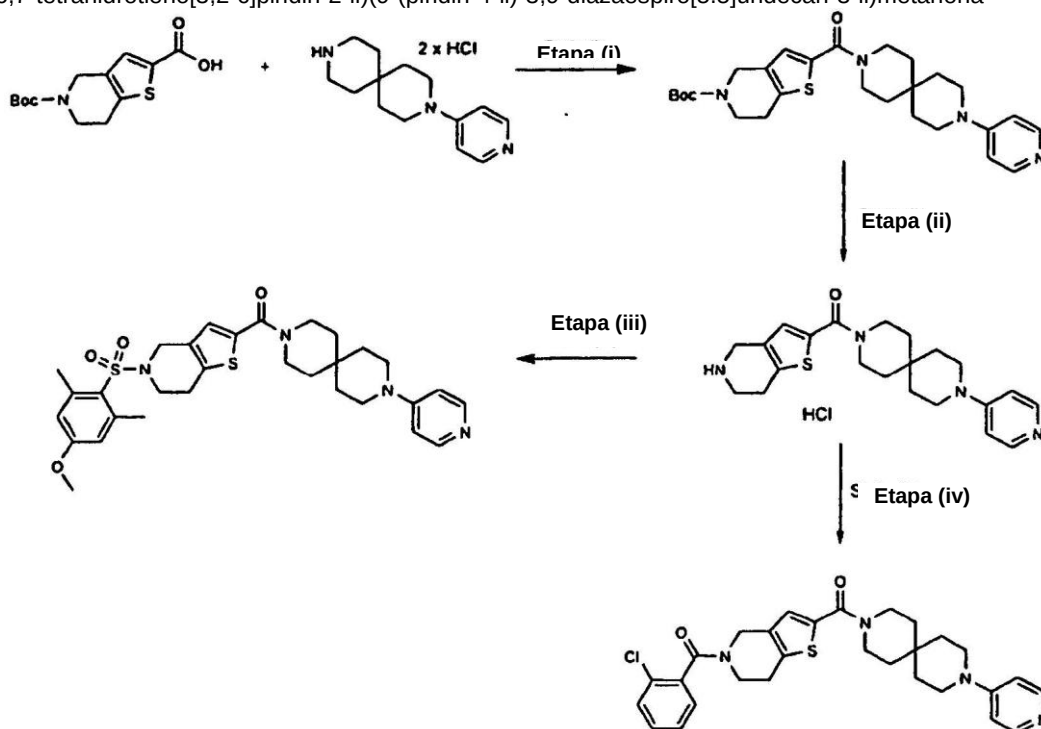
Una mezcla de clorhidrato de 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona (0,15 g, 0,274 mmol), cloruro de 4-cloropiridinio (0,12 g, 0,821 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,09 mmol) se sometió a reflujo durante 15 h en 1-butanol (7 ml). A continuación se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/diclorometano/metanol/amoníaco (25% ac.), 300:100:50:1), boteniéndose el compuesto ejemplo **G-09** deseado. Rendimiento: 0,1 g (62%). EM, R_t = 3,3 min; m/z = 589,1 $[MH]^+$

Etapas (iv): clorhidrato de 1-(2-ciclobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona (**G-10**)

Se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 ml) clorhidrato de 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona (de la etapa (ii)) (140 mg, 0,255 mmol), trietilamina (0,04 ml, 0,255 mmol) y ciclobutanona (0,02 ml, 0,255 mmol) y se mezcló con triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,358 mmol) y ácido acético glacial (15 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h, a continuación se diluyó con diclorometano y se mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/diclorometano/metanol/amoníaco (25% ac.), 300:100:25:1). Finalmente precipitó el clorhidrato a partir de una solución etérica (más una pequeña cantidad de acetona) con cloruro de hidrógeno en éter (2M), obteniéndose así el compuesto de ejemplo G-10 deseado. Rendimiento: 100 mg (65%). EM, $R_t = 3,4$ min; $m/z = 566,1$ $[MH]^+$

Compuesto ejemplo G-14: (5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona y **Compuesto ejemplo G-15:** ((5-(2-clorobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona



10 **Etapa (i):** 2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-6,7-dihidro- tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml) 1,1'-carbonyldiimidazol (119 mg, 0,741 mmol) y ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0,706 mmol) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (322 mg, 1,059 mmol), disuelto en una mezcla de diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,293 ml, 2,118 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. La purificación del producto crudo se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol, 5:1). Rendimiento: 280 mg (80%)

Etapa (ii): Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metanona

A una solución de 2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-6,7-dihidro[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,564 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno en metanol (2,3 ml, 2,82 mmol, 1,25 mol/l) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol (3 ml) y se mezcló con dietil éter (50 ml). A continuación se enfrió durante 30 min en un baño de hielo y agua, y el sólido producido se filtró, se lavó con dietil éter etílico y se secó bajo vacío. Rendimiento: 180 mg (73%)

30 **Etapa (iii):** (5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-14)

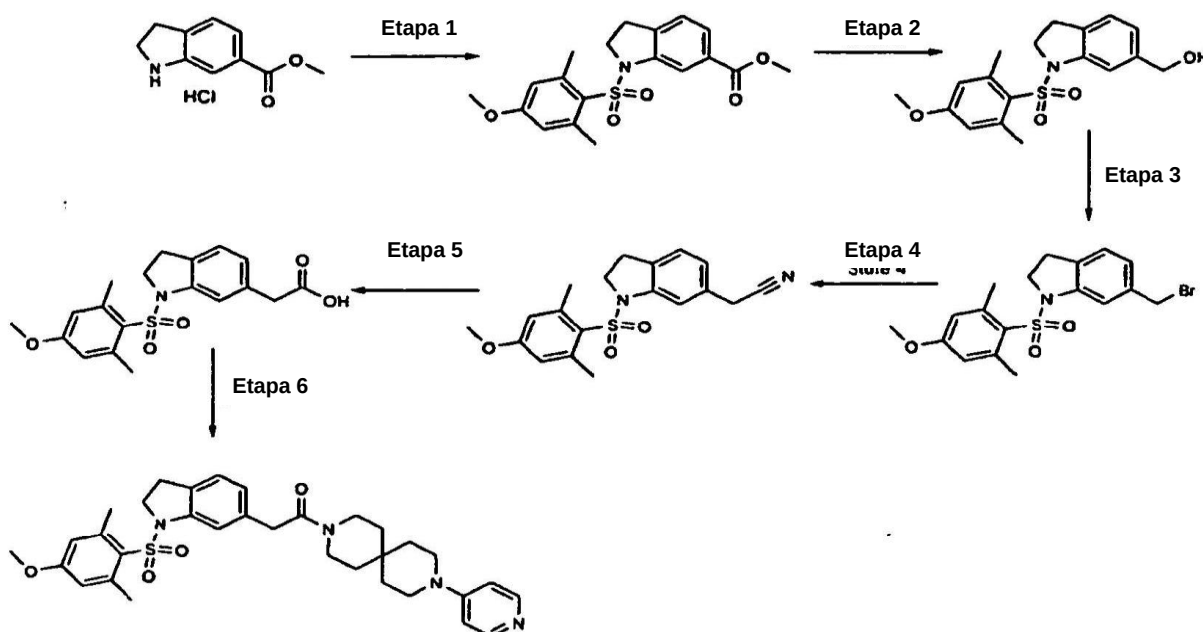
Se disolvió en diclorometano (5 ml) clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metanona (89 mg, 0,208 mmol), se enfrió y se mezcló con trietilamina (0,07 ml, 0,52 mmol). A 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metoxi-2,6-

- 5 dimetilbencenosulfonilo (50 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (5 ml) y luego se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se agitó la mezcla durante 15 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml) y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoníaco (25% ac.), 400:20:1). Rendimiento: 70 mg (56%). EM, $R_t = 3,4$ min; $m/z = 595,3$ $[MH]^+$

Etapa (iv): ((5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-15)

- 10 Se disolvió en diclorometano (4 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metanona (0,089 g, 0,208 mmol) y se mezcló con trietilamina (0,072 ml, 0,52 mmol). Se enfrió la mezcla en baño de hielo y agua y se añadió lentamente a 0°C cloruro de 2-clorobenzoilo (0,036 g, 0,208 mmol) disuelto en diclorometano (4 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación se
15 mezcló con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (10 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoníaco (25% ac.), 500:100:1). Rendimiento: 80 mg
20 (72%). EM, $R_t = 3,0$ min; $m/z = 535,2$ $[MH]^+$

Compuesto ejemplo G-20: 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona



Etapa 1: 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo

- 25 A una solución de clorhidrato de indolin-6-carboxilato de metilo (1,2 g, 0,0056 mol) en piridina seca (12 ml) se añadió, a 25°C bajo argón, cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo (1,3 g, 0,0056 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó una noche a 70°C. El disolvente se retiró bajo vacío, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua (2 veces), con una disolución saturada de sulfato de cobre (2 veces) y con una disolución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10-30% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 1,9 g (90%)

Etapa 2: (1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)metanol

- 35 A una solución de 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxilato de metilo (1 g, 0,0027 mol) en THF seco (30 ml) se añadió, a 0°C bajo argón, borohidruro de litio (0,232 g, 0,0107 mol) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución

saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 0,9 g (97%)

Etapas 3: 6-(bromometil)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolina

- 5 A una solución de 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)metanol (0,9 g, 0,0026 mol) en DMF anhidro (10 ml) se añadió, a 0°C bajo argón, tribromuro de fósforo (0,9 ml, 0,0090 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla se mezcló con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 veces) y con una disolución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 0,7 g (66%)

10 *Etapas 4: 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)acetonitrilo*

- 15 A una solución de 6-(bromometil)-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolina (0,7 g, 0,0017 mol) en metanol (14 ml) y agua (2 ml) se añadió cianuro de potasio (0,133 g, 0,0020 mol) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 4 h. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (2 veces), agua (2 veces), una disolución saturada de sulfato de hierro y finalmente una disolución saturada de cloruro de sodio. Luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 0,6 g (99%)

Etapas 5: Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)acético (E-19)

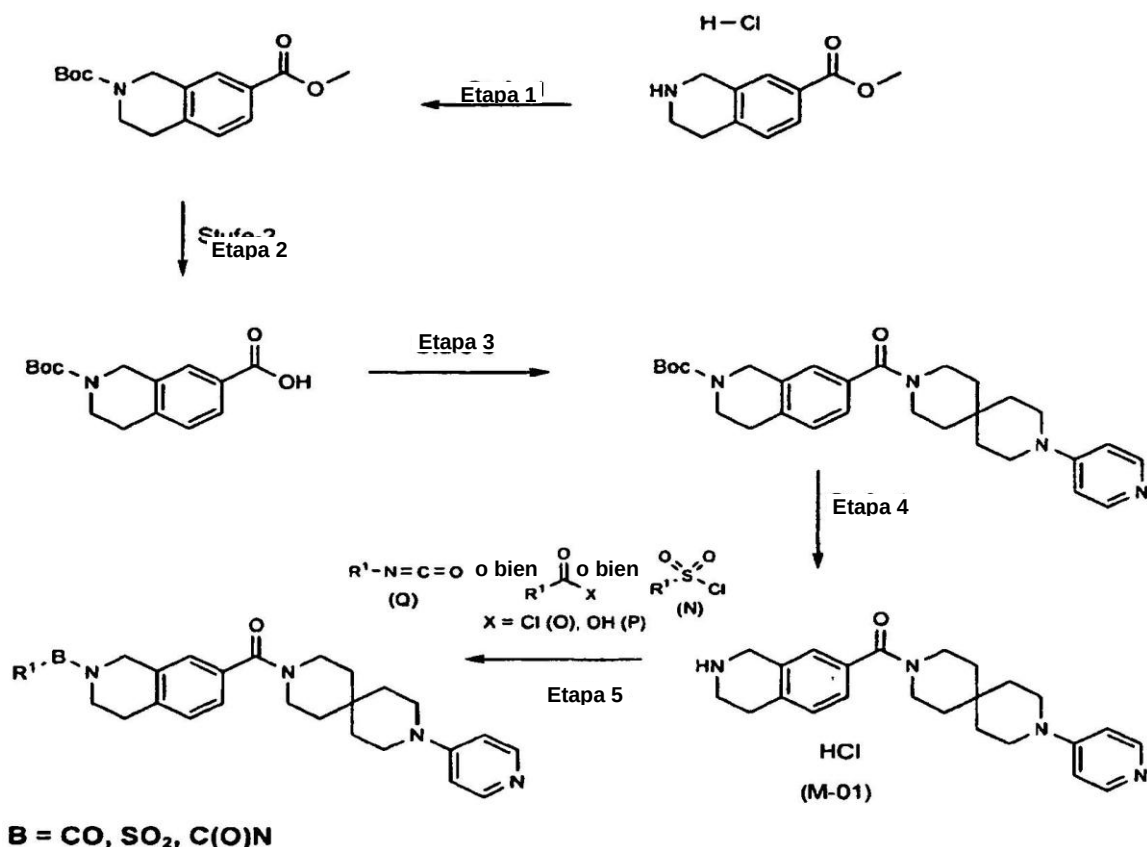
- 20 A una solución de 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)acetonitrilo (0,6 g, 0,0016 mol) en etanol (12 ml) se añadió una disolución de hidróxido de potasio al 45% (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a un pH de ~2 con ácido clorhídrico gota a gota en solución fría y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 0,3 g (47%)

Etapas 6: 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona (G-20)

- 30 A una solución de ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)acético (E-19) (150 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió a 0°C diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,6 mmol), seguida de HOBt (54 mg, 0,48 mmol) y EDCI (115 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a 25°C, a continuación se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio, una disolución saturada de cloruro de sodio y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. A continuación se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna (óxido de aluminio neutro, 0,5% metanol en diclorometano). Rendimiento: 150 mg (64%). EM, $R_t = 3,4$ min; $m/z = 589,4$ $[\text{MH}]^+$

Compuestos ejemplo G-41 a G-43, G-45, G-47 a G-50, G-55, G-56, G-58 a G-63:

(Continúa en página siguiente)



Etapa 1: 7-metil 3,4-dihidroisoquinolin-2,7(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo

A una solución de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (5 g, 0,021 mol) en diclorometano (42 ml) se añadieron a 0°C trietilamina (6,08 g, 0,0043 mol) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,6 g, 0,026 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua destilada y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó en cada caso 1 vez con HCl 1M y con una disolución saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 7,9 g (>99%)

Etapa 2: Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoguinolin-7-carboxílico

10 A una solución de 7-metil 3,4-dihidroisoquinolin-2,7(1H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo (7,9 g, 0,027 mol) en metanol (110 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5,8 g, 0,136 mol) disuelto en agua (73 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró en vacío. El residuo se mezcló con agua y dietil éter y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH ácido con una disolución acuosa diluida de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó mediante sulfato de magnesio, se filtró y se
15 concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 5,8 g (76%)

Etapa 3: 7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron bajo nitrógeno en tetrahidrofurano ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (2 g, 0,0072 mol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,3 g, 0,0072 mol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,99 g, 0,0072 mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Se añadió una solución de diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (**F-09**) (2,18 g, 0,0072 mol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (4,28 g, 0,025 mol) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró en vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y en una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / metanol 20:1 + 1% de solución de amoníaco (ac.) al 25%). Rendimiento: 1,91 g (54%)

30 Etapa 4: (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)metanona (M-01)

- 5 A una solución de 7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 3,87 mmol) en metanol (4 ml) se añadió a TA cloruro de hidrógeno 1,25M en metanol (15,5 ml, 19,36 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol (3 ml) y se mezcló con dietil éter (50 ml). A continuación se enfrió durante 30 min en baño de hielo y agua, y el sólido producido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío. Rendimiento: 1,56 g (94%)

Etapas 5:

Instrucciones generales de trabajo IGT [A]:

- 10 Se disolvió (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)metanona (**M-01**) (1 equiv.) en diclorometano, se enfrió y se mezcló con trietilamina (2 equiv.). A 0°C se añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido (**O**) (1 equiv.) en diclorometano y luego se agitó durante 15 h a TA. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).
- 15

Instrucciones generales de trabajo IGT [B]:

- 20 Se disolvió (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)metanona (**M-01**) (1 equiv.) en diclorometano, se enfrió y se mezcló con trietilamina (2,5 equiv.). A 0°C se añadió gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo (**N**) (1,2 equiv.) en diclorometano y luego se agitó durante 15 h a TA. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

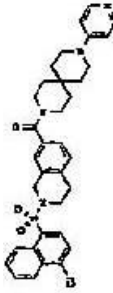
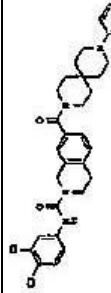
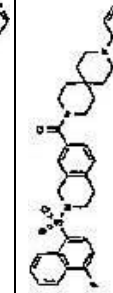
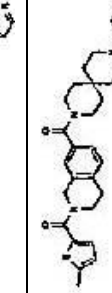
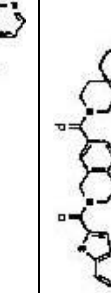
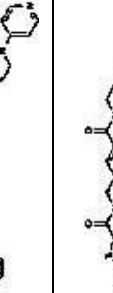
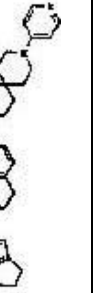
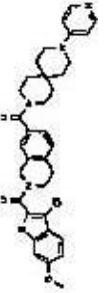
Instrucciones generales de trabajo IGT [C]:

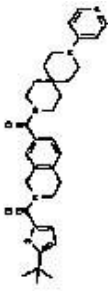
- 25 El ácido carboxílico (**P**) (1 equiv.), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 equiv.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 equiv.) se cargaron en tetrahidrofurano bajo gas protector y se agitaron durante 30 min a TA. Se añadió una solución de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (**M-01**) (1 equiv.) y diisopropil-etilamina (DIPEA) (2 equiv.) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró en vacío, el residuo se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).
- 30

35 Instrucciones generales de trabajo IGT [D]:

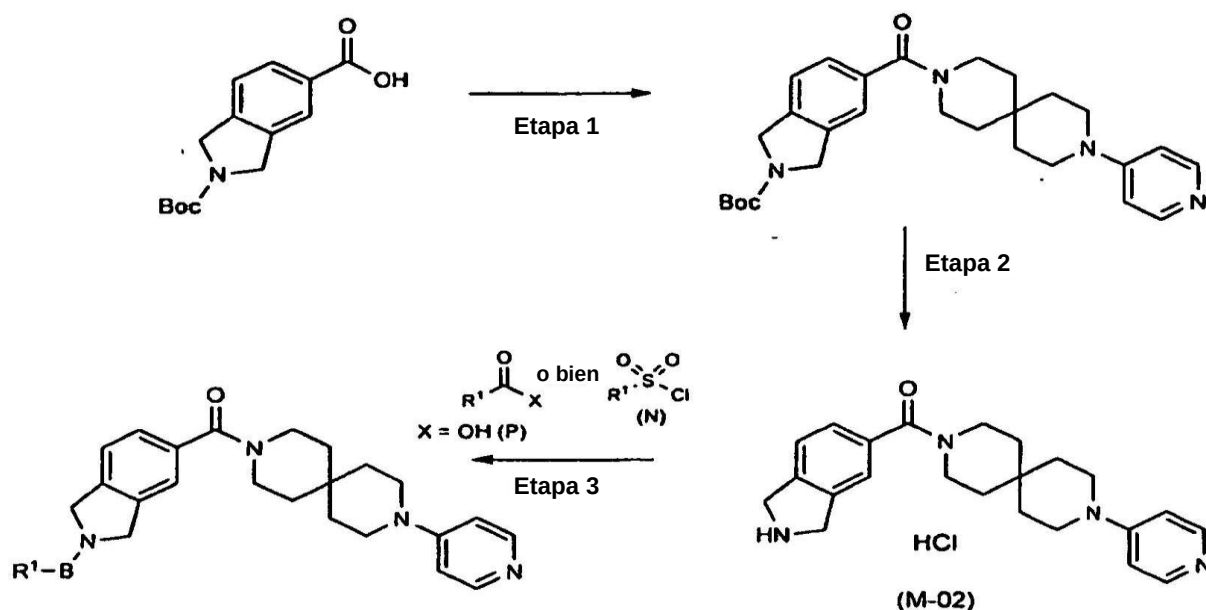
- 40 Se disolvió (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)metanona (**M-01**) (1 equiv.) en tolueno y trietilamina (1,2 equiv.). Se añadió el isocianato (**Q**) (1 equiv.), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. El tolueno se retiró en vacío, el residuo se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

Ejp. n°	Estructura	Nombre	Producto intermedio (M)	(N), (O), (P) o (Q)	Rdto.	Análítica (CL/EM) ¹	Síntesis según / comentario
G-41		3-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona (G-41)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de (E)-3-(2-clorofenil)-acrilóilo (O-01)	77% (0,18 mmol)	R _t = 3,4 min; m/z = 555,4 [MH] ⁺	IGT [A]
G-42		(5-clorotiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)metanona (G-42)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (P-01)	96% (0,34 mmol)	R _t = 3,1 min; m/z = 535,3 [MH] ⁺	IGT [C]
G-43		2-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona (G-43)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 2-(2-clorofenil)-acetilo (O-02)	71% (0,17 mmol)	R _t = 3,4 min; m/z = 543,4 [MH] ⁺	IGT [A]
G-45		N-[(2-clorofenil)-metil]-7-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxiamida (G-45)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	1-cloro-2-(isocianatometil)-benceno (O-01)	45% (0,13 mmol)	R _t = 3,0 min; m/z = 558,4 [MH] ⁺	IGT [D]
G-47		[2-[(4-metilnaftalen-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)metanona (G-47)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 4-metilnaftalen-1-sulfonilo (N-01)	77% (0,26 mmol)	R _t = 3,7 min; m/z = 595,3 [MH] ⁺	IGT [B]
G-48		[2-[(4-metoxinaftalen-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)metanona (G-48)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 4-metoxinaftalen-1-sulfonilo (N-02)	76% (0,21 mmol)	R _t = 3,7 min; m/z = 611,3 [MH] ⁺	IGT [B]
G-49		2,2-difenil-1-[7-(9-piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il]metanona (G-49)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 2,2-difenilacetilo (O-03)	85% (0,24 mmol)	R _t = 3,5 min; m/z = 585,4 [MH] ⁺	IGT [A]

G-50		[2-[(4-cloronaftalen-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-50)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 4-cloronaftalen-1-sulfonilo (N-03)	(0,15 52% mmol)	$R_t = 3,9$ min; $m/z = 615,3$ [MH] ⁺	IGT [B]
G-55		N-(3,4-diclorofenil)-7-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilamida (G-55)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	1,2-dicloro-4-isocianato-benceno (Q-02)	49% (0,13 mmol)	$R_t = 3,5$ min; $m/z = 578,3$ [MH] ⁺	IGT [D]
G-56		(2-[(4-fluoronaftalen-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-56)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 4-fluoronaftalen-1-sulfonilo (N-04)	53% (0,15 mmol)	$R_t = 3,6$ min; $m/z = 599,3$ [MH] ⁺	IGT [B]
G-58		[2-(5-metiltiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-58)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 5-metiltiofen-2-carbonilo (O-04)	83% (0,23 mmol)	$R_t = 3,0$ min; $m/z = 515,3$ [MH] ⁺	IGT [A]
G-59		[2-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-59)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de benzo[b]tiofen-2-carbonilo (O-05)	32% (0,09 mmol)	$R_t = 3,3$ min; $m/z = 551,3$ [MH] ⁺	IGT [A]
G-60		[2-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-60)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-carbonilo (O-06)	46% (0,13 mmol)	$R_t = 3,2$ min; $m/z = 541,3$ [MH] ⁺	IGT [A]
G-61		[2-(3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-61)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-carbonilo (O-07)	46% (0,16 mmol)	$R_t = 3,7$ min; $m/z = 615,2$ [MH] ⁺	IGT [A]
G-62		[2-[(5-cloronaftalen-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-espiro[5.5]undecan-3-il)-metanona (G-62)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 5-cloronaftalen-1-sulfonilo (N-05)	46% (0,13 mmol)	$R_t = 3,9$ min; $m/z = 615,3$ [MH] ⁺	IGT [B]

G-63		[2-(5-terc-butiltiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (G-63)	Cloridrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona (M-01)	Cloruro de 5-terc-butiltiofen-2-carbonilo (O-08)	68% (0,27 mmol)	R _t = 3,8 min; m/z = 557,3 [MH] ⁺	IGT [A]
------	---	---	--	--	--------------------	---	---------

Compuestos ejemplo G-67 a G-69 y G-73:



Etapa 1: 5-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se disolvieron ácido 2-(terc-butoxicarbonil)isoindolin-5-carboxílico (0,5 g, 0,0019 mol) ([CAS: 149353-71-9] comercial, de por ejemplo Milestone), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,6 g, 0,0019 mol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,26 g, 0,0019 mol) en tetrahidrofurano bajo gas protector y se agitaron durante 30 min a TA. Se añadió una solución de diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09) (0,5 g, 0,0019 mol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (0,86 g, 0,066 mol) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró en vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/metanol 10:1 + 1% solución de amoníaco (25% ac.)). Rendimiento: 0,85 g (94%)

- 15 Etapa 2: Isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (M-02)

- 20 A una solución de 5-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (0,85 g, 1,78 mmol) en metanol (1 ml) se añadió a TA cloruro de hidrógeno 1,25M en metanol (7,1 ml, 8,92 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol (2 ml) y se mezcló con dietil éter (50 ml). A continuación se enfrió durante 30 min en baño de hielo y agua, y el sólido producido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío. Rendimiento: 0,74 g (92%)

Etapa 3:

Instrucciones generales de trabajo IGT [E]:

- 25 La isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (**M-02**) (1 equiv.) se disolvió en diclorometano, se enfrió y se mezcló con trietilamina (3 equiv.). A 0°C se añadió gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo (**N**) (1 equiv.) en diclorometano, luego se agitó durante 1 h a TA. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

- 30 Instrucciones generales de trabajo IGT [F]:

El ácido carboxílico (**P**) (1 equiv.), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 equiv.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 equiv.) se cargaron en tetrahidrofurano bajo un gas protector y se agitaron durante 30 min a TA. Se añadió una solución de isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-

- 5 diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (**M-02**) (1 equiv.) y diisopropiletilamina (DIPEA) (2,5 equiv.) en tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró en vacío, el residuo se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

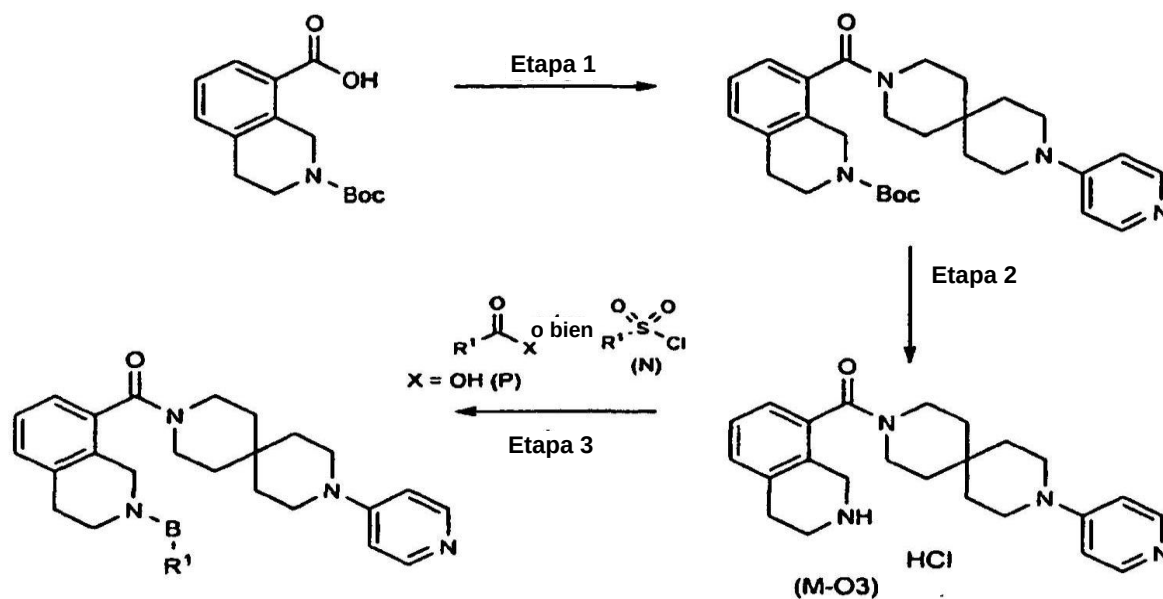
Instrucciones generales de trabajo IGT [G]:

- 10 Se cargó la isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (**M-02**) (1 equiv.) en DMF y 4-metilmorfolina (4 equiv.) y se añadió el ácido carboxílico (**P**) (1 equiv.), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA y a continuación el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).
- 15

(Continúa en página siguiente)

Ej. n°	Estructura	Nombre	Producto intermedio (M)	(N), (O) o (P)	Rdto.	Análisis (CL/EM) ¹	Síntesis según / comentario
G-67		[2-[(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-67)	Clorhidrato de isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (M-02)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilfenil-1-sulfonilo (N-06)	78% (0,34 mmol)	R _t = 3,8 min; m/z = 575,3 [MH] ⁺	IGT [E]
G-68		[2-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-68)	Clorhidrato de isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (M-02)	Cloruro de 2-cloro-6-metil-fenil-1-sulfonilo (N-07)	72% (0,32 mmol)	R _t = 3,8 min; m/z = 565,2 [MH] ⁺	IGT [E]
G-69		{2-(5-clorotiofen-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-69)	Clorhidrato de isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (M-02)	Ác. 5-clorotiofen-2-carboxílico (P-01)	80% (0,23 mmol)	R _t = 3,4 min; m/z = 521,2 [MH] ⁺	IGT [F]
G-73		[2-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-73)	Clorhidrato de isoindolin-5-il(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (M-02)	Ác. 4-metoxi-2,6-dimetilbenzoico (P-02)	17% (0,07 mmol)	R _t = 3,3 min; m/z = 539,3 [MH] ⁺	IGT [G]

Compuestos ejemplo G-36 a G-38 y G-44:



Etapa 1: 8-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se disolvió diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09) (0,49 g, 1,62 mmol) en DMF y trietilamina (0,45 g, 3,25 mmol) y se añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico (0,45 g, 1,62 mmol) (comercial de por ejemplo Ennova), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio (0,93 g, 2,11 mmol) y 4-metilmorfolina (0,53 g, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA y a continuación el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 20:1 + solución de amoníaco (25% ac.)). Rendimiento: 0,78 g (98%)

Etapa 2: (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)metanona (M-03)

- A una solución de 8-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,77 g, 1,57 mmol) en metanol (2 ml) se añadió a TA cloruro de hidrógeno 1,25M en metanol (9,4 ml, 11,7 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol (2 ml) y se mezcló con dietil éter (50 ml). A continuación se enfrió durante 30 minutos en baño de hielo y agua, y el sólido producido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío. Rendimiento: 0,56 g (83%)

Etapa 3:

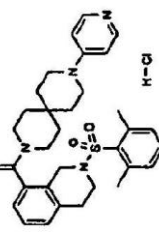
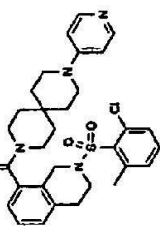
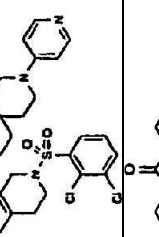
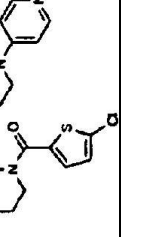
Instrucciones generales de trabajo IGT [H]:

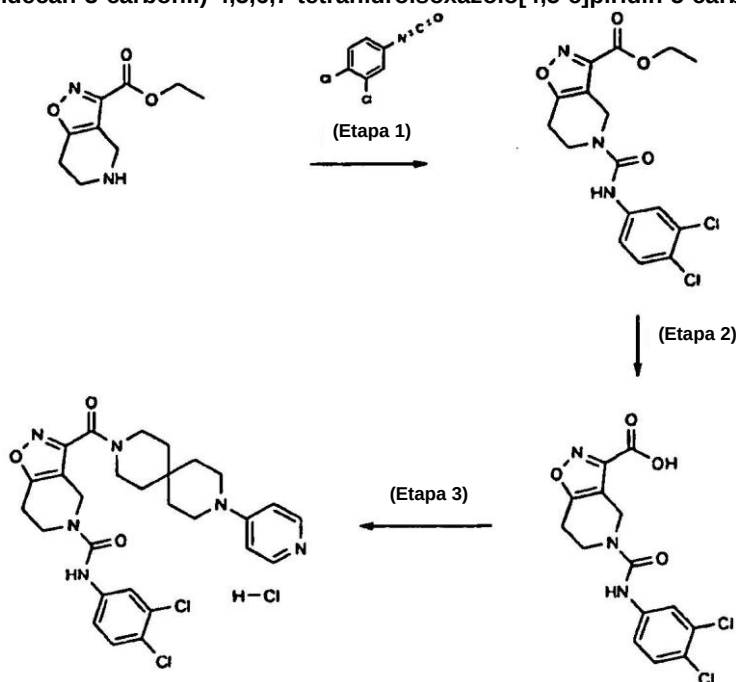
- 25 El ácido carboxílico (**P**) (1,2 equiv.), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1 equiv.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 equiv.) se cargaron en tetrahidrofurano bajo un gas protector y se agitaron durante 30 min a TA. Se añadió una solución de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (**M-03**) (1 equiv.) y diisopropiletilamina (DIPEA) (2 equiv.) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA. A continuación, el tetrahidrofurano se retiró en vacío, el residuo se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

Instrucciones generales de trabajo IGT [I]:

- 5 La (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (**M-03**) (1 equiv.) se disolvió en diclorometano, se enfrió y se mezcló con trietilamina (2,5 equiv.). A 0°C se añadió gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo (**N**) (1 equiv.) en diclorometano, luego se agitó durante 15 h a TA. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice).

(Continúa en página siguiente)

Ejp. nº	Estructura	Nombre	Producto intermedio (M)	(N), (O) o (P)	Rdto.	Análítica (CL/EM) ¹	Síntesis según / comentario
G-36		Clorhidrato de (2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-36)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (M-03)	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetil-fenil-1-sulfonilo (N-06)	48% (0,16 mmol)	R _t = 3,4 min; m/z = 589,4 [MH] ⁺	IGT [I] EI clorhidrato se precipitó con HCl 2 M en dietil éter.
G-37		(2-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-37)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (M-03)	Cloruro de 2-cloro-6-metilfenil-1-sulfonilo (N-07)	85% (0,26 mmol)	R _t = 3,5 min; m/z = 579,3 [MH] ⁺	IGT [I]
G-38		(2-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diaza-espiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-38)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (M-03)	Cloruro de 2,3-diclorofenil-1-sulfonilo (N-10)	88% (0,27 mmol)	R _t = 3,5 min; m/z = 599,2 [MH] ⁺	IGT [I]
G-44		(2-(5-clorotiofen-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona (G-44)	Clorhidrato de (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanona (M-03)	Ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (P-01)	80% (0,28 mmol)	R _t = 3,2 min; m/z = 535,3 [MH] ⁺	IGT [H]

Compuesto de ejemplo G-46: Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-3-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5-carboxilamida**Etapa 1: 5-(3,4-diclorofenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo**

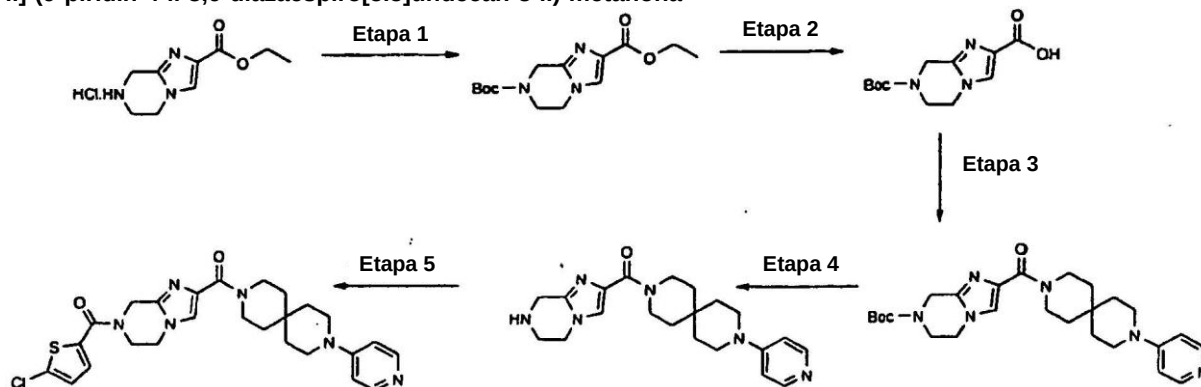
- 5 Se disolvió 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (A-06) (véase síntesis más arriba) (0,5 g, 2,55 mmol) en tolueno (25 ml) y se añadió 1,2-dicloro-4-isocianatobenceno (0,48 g, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El tolueno se retiró en vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una
- 10 disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. La purificación del producto crudo se realizó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, dietil éter/hexano 2:1). Rendimiento: 1,2 g (>99%)

Etapa 2: Ácido 5-(3,4-diclorofenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico

- 15 A una solución de 5-(3,4-diclorofenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,019 mmol) en metanol (25 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (al 56%) (0,25 g, 6,038 mmol) disuelto en agua (8 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se retiró en vacío. La fase acuosa se ajustó a pH ácido con una disolución de HCl diluida (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 0,94 g (87%)

- 20 **Etapa 3: N-(3,4-diclorofenil)-3-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida (G-46)**

- 25 Se disolvió diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (0,17 g, 0,562 mmol) en DMF (8,6 ml) y trietilamina (0,15 ml, 1,123 mmol) y se mezcló con 4-metilmorfolina (0,17 g, 1,685 mmol), seguida de ácido 5-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico (0,2 g, 0,562 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,32 g, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA y a continuación el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y a continuación las fases orgánicas reunidas se lavaron con una
- 30 disolución saturada de cloruro de sodio y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 20:1 + 1% solución de amoníaco (25% ac.)). El producto purificado se disolvió en metil etil cetona (2 ml), se mezcló a 0°C con cloruro de hidrógeno 2M en dietil éter (4 equiv.) y se agitó durante 1 h en baño de hielo y agua. El sólido se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío. Rendimiento: 0,16 g (47%). EM, $R_t = 3,4$ min; $m/z = 569,3$ $[MH]^+$

Compuesto de ejemplo G-71: [7-(5-clorotiofen-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona

Etapa 1: 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-terc-butilo, 2-etilo

- 5 A una solución de clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (3,33 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (25 ml) se añadió a 0°C Et₃N (8,33 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió a la mezcla gota a gota, a 0°C, anhídrido de Boc (4,99 mmol, 1,5 equiv.) y luego se agitó durante 16 h a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se extrajo con agua (2 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (35% acetato de etilo en hexano) y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 66%

Etapa 2: Ácido 7-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico

- 15 A una solución de 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-terc-butilo, 2-etilo (2,2 mmol, 1,0 equiv.) en metanol/agua (2,5:1, 35 ml) se añadió a 0°C LiOH·H₂O (8,8 mmol, 4,0 equiv.) y a continuación la mezcla se agitó durante 2 h a 25°C. Una vez completa la reacción (control por CCF), el metanol se retiró en vacío y el residuo se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). A continuación se ajustó la fase acuosa a pH de 2-3 con una disolución de HCl 1N y se filtró el sólido producido. El sólido se recogió en tolueno y a continuación el disolvente se retiró en vacío (2 veces), para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 68%

- 20 *Etapa 3: 2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo*

- 25 A una solución de ácido 7-(terc-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (1,49 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se añadieron a 0°C DIPEA (5,96 mmol, 4,0 equiv.), EDCI (2,24 mmol, 1,5 equiv.) y HOBT (2,24 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió a 0°C una solución de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (**F-19**) (1,49 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 25°C. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio (65 ml), una disolución saturada de cloruro de amonio (65 ml) agua (50 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 63%

Etapa 4: (9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanona

- 35 A una solución enfriada (0°C) de 2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,86 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 25°C. Una vez completa la reacción (control por CCF), el disolvente se retiró en vacío, para obtener así el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Éste se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

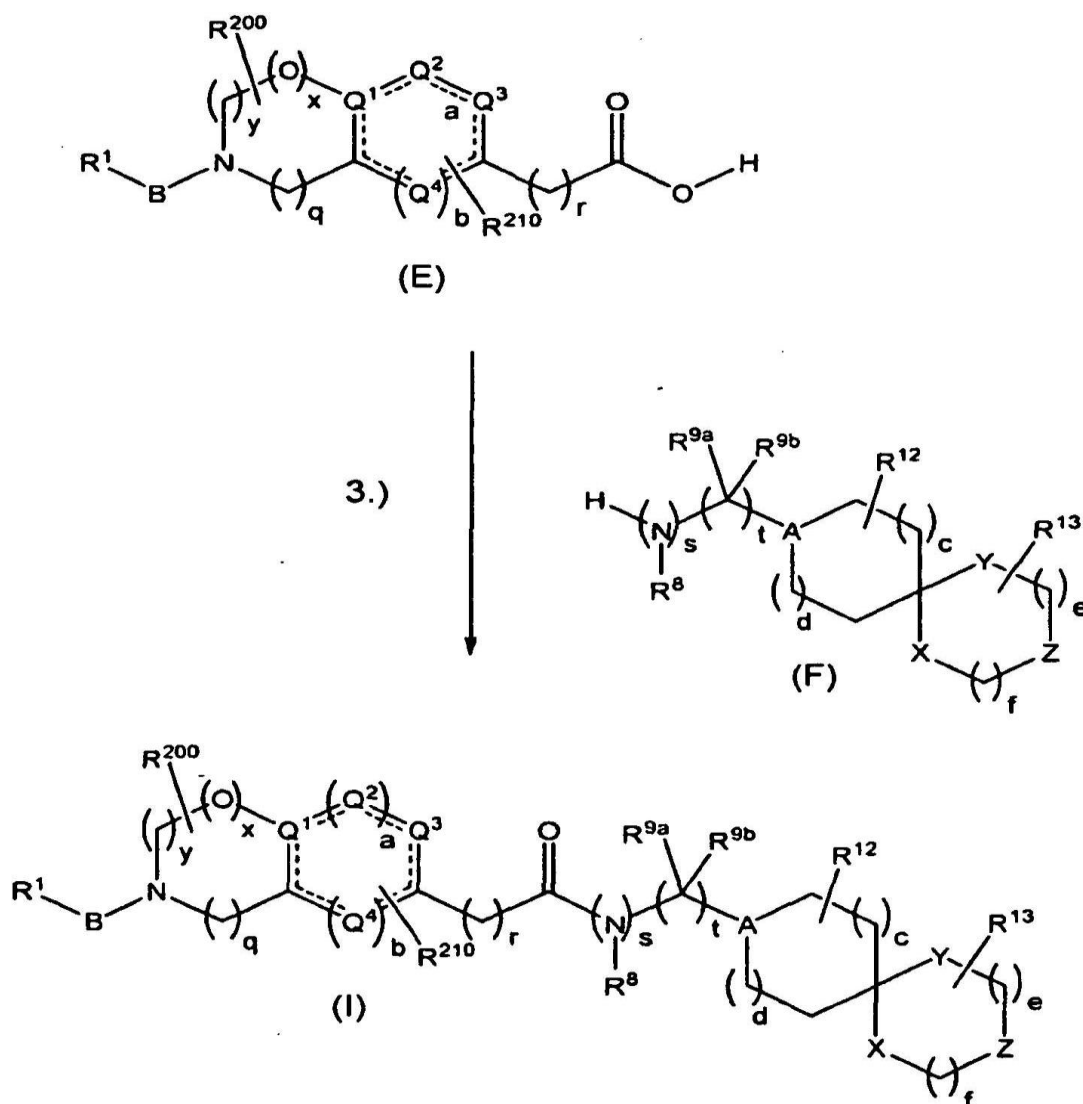
Etapa 5: [7-(5-clorotiofen-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona

- 40 A una solución de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (0,86 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió a 0°C EDCI (1,29 mmol, 1,5 equiv.), HOBT (1,29 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (3,44 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió una solución de 2-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,86 mmol, 1,0 equiv.)

- 5 en DCM (5 ml), se retiró el baño de hielo y agua y se agitó durante 16 h a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio (65 ml), una disolución saturada de cloruro de amonio (65 ml), agua (50 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó mediante Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (8% metanol en DCM) y así se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 11%. EM, $R_t = 2,7$ min; $m/z = 525,2$ $[\text{MH}]^+$

Síntesis según bibliografía

7) Síntesis paralela de los compuestos según la invención de fórmula general I



10

- 1) Según el esquema anterior, los constituyentes ácidos E se sometieron a reacción en síntesis paralela con las aminas F para obtener las espiroamidas según la invención de fórmula general (I). La correlación entre el producto y el reactivo, el constituyente y el método se desprende de la matriz de síntesis. Los productos crudos de la síntesis paralela se analizaron^[1] mediante HPLC-EM y a continuación se purificaron^[1] mediante HPLC-EM en fase inversa. La identidad de los productos se pudo comprobar a través de mediciones^[3] por HPLC-EM analítica.

15

- 2) A una solución de la amina F (100 μM), base de Hünig (600 μM) y HOBt (5 μM) en 1 ml de tetrahidrofurano se añadió primero una solución del ácido E correspondiente (100 μM) en 1 ml de tetrahidrofurano y a continuación una solución de TBTU (125 μM) en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, las cargas se mezclaron con 3 ml de una solución semisaturada de bicarbonato de sodio y con 3 ml de acetato de etilo.

20

El procesamiento posterior tuvo lugar en un sistema de procesamiento Myriad-Alex (firma: Mettler-Toledo). Después de la mezcla, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo 2 veces con 3 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se reunieron. El disolvente se retiró bajo vacío en centrifugadora de vacío (firma GeneVac). La purificación final se realizó por HPLC-EM^[3]. La analítica final se realizó mediante CL-EM^[2].

5 [1] Aparatos y métodos para la analítica por HPLC-EM:

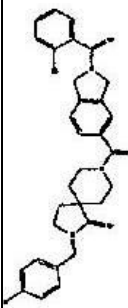
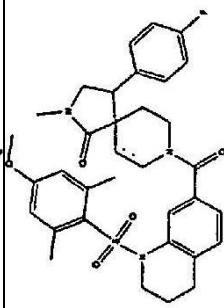
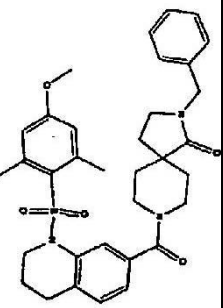
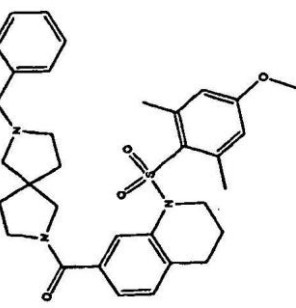
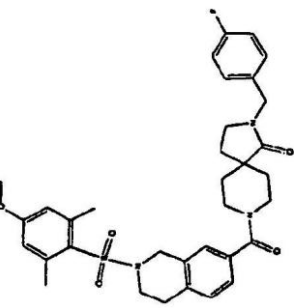
Método de síntesis paralela: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 2996; EM: detector ZQ 2000 MassLynx Single Quadrupol MS; columna: Atlantis dC18 30 x 2,1 mm, 3 µm; temperatura de columna: 40°C, eluyente A: agua purificada + 0,1% ácido fórmico; eluyente B: metanol (clase gradiente) + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0% B al 100% B en 2,3 minutos, 100% B durante 0,4 minutos, 100% B al 0% B en 0,01 minutos, 0% B durante 0,8 minutos; caudal: 1,0 ml/minuto; ionización: ES+, 25 V; *Make up*: 100 µl/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; UV: 200 - 400 nm.

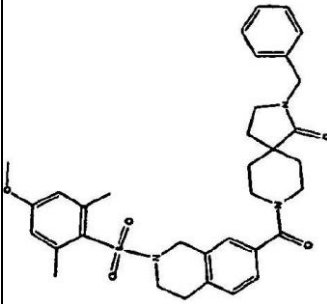
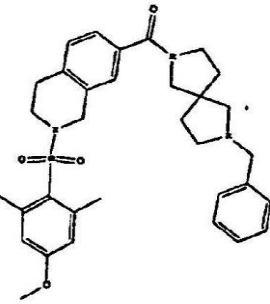
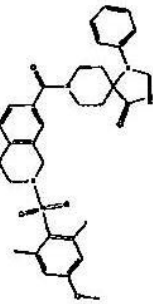
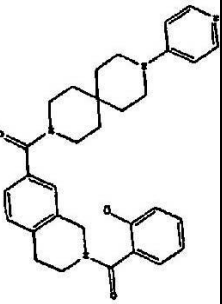
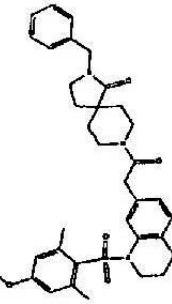
15 [2] Aparatos y métodos para la purificación por HPLC-EM: bomba prep: Waters 2525; bomba *make up*: Waters 515; detector auxiliar: Waters DAD 2487; detector EM: Waters Micromass ZQ; inyector / colector de fracciones: Waters Sample Manager 2767; gradiente: inicial: 60% agua / 40% metanol → 12-14,5 minutos: 0% agua 100% metanol → 14,5-15 minutos: 60% agua 40% metanol; caudal: 35 ml/min; columna: *Macherey-Nagel, C18 Gravity*, 100x21 mm, 5µ.

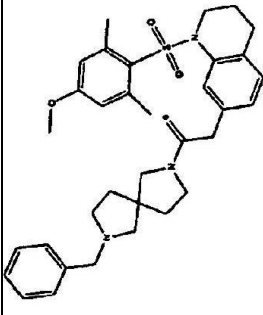
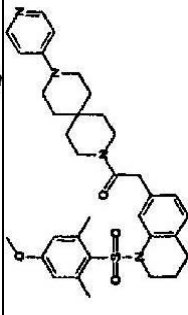
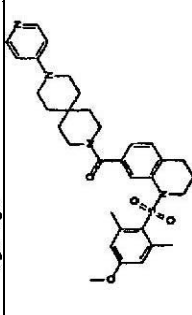
20 [3] Aparatos y métodos para la analítica por HPLC-EM: HPLC: Waters Alliance 2795 con PDA Waters 2998; EM: Micromass Quattro Micro™ API; columna: Waters Atlantis® T3, 3 µm, 100 Å, 2,1 x 30 mm; temperatura de columna: 40 °C, eluyente A: agua purificada + 0,1% ácido fórmico; eluyente B: acetonitrilo (clase gradiente) + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0% B al 100% B en 8,8 min, 100% B durante 0,4 min, 100% B al 0% B en 0,01 min, 0% B durante 0,8 min; caudal: 1,0 ml/minuto; ionización: ES+, 25 V; *Make up*: 100 µl/min 70% metanol + 0,2% ácido fórmico; UV: 200 - 400 nm.

(Contiúa en página siguiente)

Ejemplo nº	Estructura	Nombre	Aminoácido (E)	Amina (F)	Rdto.	Análítica (CL/EM) ^[1]
G_CC-006		2-(4-fluorobenzil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxílico (E-01)	Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-17)		R _t = 2,5 min; m/z = 606,1 [MH] ⁺
G_CC-007		(7-bencil-2,7-diazaespiro-[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)metanona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxílico (E-01)	2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-19)		R _t = 2,0 min; m/z = 560,1 [MH] ⁺
G_CC-008		(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxílico (E-01)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)		R _t = 2,0 min; m/z = 575,1 [MH] ⁺
G_CC-009		(1-(2-clorobenzoil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona	Ácido 1-(2-cloro-benzoil)indolin-6-carboxílico (E-02)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)		R _t = 1,9 min; m/z = 515,1 [MH] ⁺
G_CC-013		(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona	Ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carboxílico (E-03)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (F-09)		R _t = 2,1 min; m/z = 579,1 [MH] ⁺

G_CC-018		8-(2-(2-clorobenzoyl)-isoindolin-5-carbonil)-2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro-[4.5]decan-1-ona	Ácido 2-(2-cloro-benzoyl)isoindolin-5-carboxílico (E-05)	Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-17)	$R_t = 2,3 \text{ min; } m/z = 546,1 \text{ [MH]}^+$
G_CC-025		4-(4-fluorofenil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carbonil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico (E-07)	Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-16)	$R_t = 2,5 \text{ min; } m/z = 620,1 \text{ [MH]}^+$
G_CC-026		2-bencil-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico (E-07)	Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-18)	$R_t = 2,5 \text{ min; } m/z = 602,1 \text{ [MH]}^+$
G_CC-027		(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico (E-07)	2-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (F-19)	$R_t = 2,0 \text{ min; } m/z = 574,1 \text{ [MH]}^+$
G_CC-039		2-(4-fluorobencil)-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro-[4.5]decan-1-ona	Ác. 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-08)	Clorhidrato de 2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona (F-17)	$R_t = 2,5 \text{ min; } m/z = 620,1 \text{ [MH]}^+$

G_CC-040		2-bencil-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro-[4,5]decan-1-ona	Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-08)	Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (F-18)	$R_t = 2,5 \text{ min; } m/z = 602,1 [MH]^+$
G_CC-041		(7-bencil-2,7-diazaespiro[4,4]-nonan-2-il)(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona	Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-08)	2-bencil-2,7-diazaespiro[4,4]-nonano (F-19)	$R_t = 2,0 \text{ min; } m/z = 574,2 [MH]^+$
G_CC-043		8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona	Ácido 2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (E-08)	1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (F-14)	$R_t = 2,4 \text{ min; } m/z = 589,1 [MH]^+$
G_CC-045		(2-(2-clorobenzoi)-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)metanona	Ácido 2-(2-clorobenzoi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico (E-09)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-09)	$R_t = 1,9 \text{ min; } m/z = 529,1 [MH]^+$
G_CC-053		2-bencil-8-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-10)	Clorhidrato de 2-bencil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (F-18)	$R_t = 2,5 \text{ min; } m/z = 616,1 [MH]^+$

G_CC-054		1-(7-bencil-2,7-diazaespiro-[4,4]nonan-2-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)etanona	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-10)	2-bencil-2,7-diazaespiro[4,4]-nonano (F-19)	$R_t = 2,0 \text{ min}; m/z = 588,2 [MH]^+$
G_CC-055		2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1-(3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro-[5,5]undecan-9-il)-etanona	Ácido 2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)acético (E-10)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-09)	$R_t = 2,0 \text{ min}; m/z = 603,2 [MH]^+$
G_CC-056		[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-[3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro-[5,5]undecan-9-il)-metanona	Ácido 1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-carboxílico (E-07)	Diclorhidrato de 3-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecano (F-09)	$R_t = 2,0 \text{ min}; m/z = 589,2 [MH]^+$

Datos farmacológicos

Los datos farmacológicos se determinaron como se describe más arriba. En la tabla de abajo se indican a modo de ejemplo los datos siguientes:

Compuesto	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición
G-04	99	97
G-09	96	96
G-10	80	97
G-11	99	99
G-12	102	100
G-13	94	100
G-14	97	97
G-15	81	66
G-16	100	98
G-17	89	97
G-18	98	97
G-19	100	100
G-20	102	100
G-21	101	95
G-24	100	99
G-25	98	100
G-26	95	99
G-30	98	46
G-32	102	91
G-33	73	65
G-34	86	18
G-35	101	79
G-36	99	99
G-37	90	99
G-38	91	97
G-39	89	99
G-40	102	100
G-41	90	99
G-42	102	100
G-43	102	99
G-44	62	99
G-45	97	97
G-46	57	35
G-47	80	72

ES 2 429 818 T3

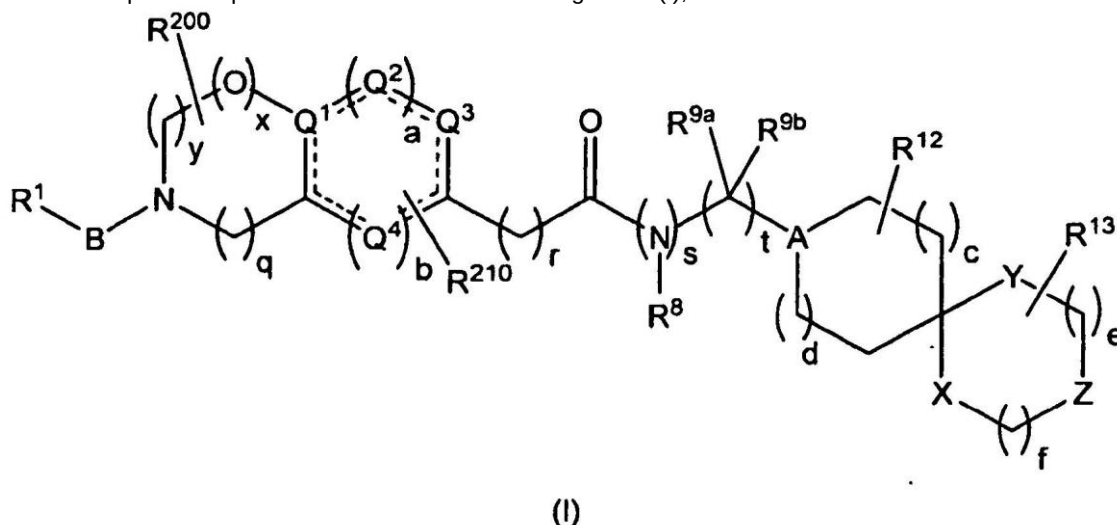
G-48	95	73
G-49	106	99
G-50	91	69
G-51	106	100
G-52	106	98
G-53	105	95
G-54	55	57
G-55	94	92
G-56	90	87
G-57	101	100
G-58	91	100
G-59	95	86
G-60	91	98
G-61	91	77
G-62	78	44
G-63	80	83
G-64	96	59
G-66	100	98
G-67	101	100
G-68	81	90
G-69	70	99
G-70	101	88
G-71	80	91
G-72	104	100
G-73	13	85
G_CC-006	71	
G_CC-007	59	
G_CC-008	100	
G_CC-009	78	
G_CC-013	99	87
G_CC-018	51	
G_CC-025	51	
G_CC-026	58	
G_CC-027	58	
G_CC-039	71	
G_CC-040	70	
G_CC-041	64	
G_CC-043	74	

ES 2 429 818 T3

G_CC-045	92	
G_CC-053	84	
G_CC-054	71	
G_CC-055	98	96
G_CC-056	100	98

REIVINDICACIONES

1. Compuesto espiroamida sustituido de fórmula general (I),



(I)

donde

- 5 Q¹ representa C o N;
 Q² representa CH, N, O o S;
 Q³ representa CH, N, O o S;
 Q⁴ representa CH, N, O o S;
 B representa C(=O), S(=O)₂ o un grupo -C(=O)-N(R⁴), estando el átomo de nitrógeno
 10 unido al grupo R¹;
 a representa 0, 1 o 2;
 b representa 0 o 1, con la condición de que a+b = 1 o 2;
 q representa 0 o 1;
 x representa 0 o 1;
 15 y representa 1, 2 o 3;
 r representa 0, 1, 2 o 3;
 R¹ representa arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁-₃) o alquilenos(C₂-₆), pudiendo el arilo y heteroarilo estar condensados en cada caso con un ciclo o heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros, siendo el ciclo y el heterociclo en cada caso saturado o
 20 insaturado al menos de forma simple, por ejemplo de forma simple o doble, pero no aromático, y pudiendo estar sustituido en cada caso, en uno o más de sus miembros de anillo de carbonos, con uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, -O-CF₃, alquilo(C₁-₆) y O-alquilo(C₁-₆) y pudiendo el heterociclo contener uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados, independientemente
 25 entre sí, de entre el grupo consistente en N, NR⁵⁰, O, S, S=O o S(=O)₂; siendo R⁵⁰ H, alquilo(C₁-₆), -C(=O)-R⁵¹, cicloalquilo(C₃-₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁-₃), y siendo R⁵¹ alquilo(C₁-₆), cicloalquilo(C₃-₈), arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁-₃);
 R⁴ representa H, alquilo(C₁-₆), arilo o arilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁-₃);
 30 R²⁰⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C₁-₆), F, Cl, CF₃ y OCF₃;
 R²¹⁰ representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C₁-₆), O-alquilo(C₁-₆), F, Cl, CF₃ y OCF₃;
 s es 0 o 1,
 35 t es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que cuando s sea 0, entonces t sea 0,
 R⁸ representa H, alquilo(C₁-₆), cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilenos(C₁-₆);
 R⁹ᵃ y R⁹ᵇ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C₁-₆), O-alquilo(C₁-₆), cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C₃-₈), arilo o heteroarilo unido a través
 40 de un grupo alquilenos(C₁-₆);
 A representa N o CH; con la condición de que, cuando s sea 1 y t sea 0, A sea CH; y con la condición de que, cuando tanto s como t sea 0, A sea N;
 c, d, e y f representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1 o 2;
 R¹² y R¹³ representan en cada caso, independientemente entre sí, de 0 a 4 sustituyentes
 45 seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁-₆), O-alquilo(C₁-₆), cicloalquilo(C₃-₈), arilo, heteroarilo y cicloalquilo(C₃-₈), arilo o

heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆); y/o dos sustituyentes R¹³ adyacentes de los 0 a 4 sustituyentes forman un arilo o heteroarilo condensado;

X representa CR^{14a}R^{14b}, NR¹⁵ u O;

Y representa $CR^{16a}R^{16b}$, NR^{17} u O;

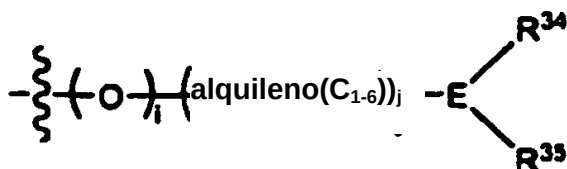
5 con la condición de que X no sea NR^{15} cuando Y es NR^{17} ; y con la condición de que X e Y no sean O a la vez;

10 representar =O y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O;

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

15 por condensación; o Z representa $=N-(CR^{126})_2$)- cuando X es O y f es O, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, donde R^{126} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o representa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquileno(C₁₋

20 heteroarilo unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₆); o R^{18a} representa un grupo de fórmula general (II),

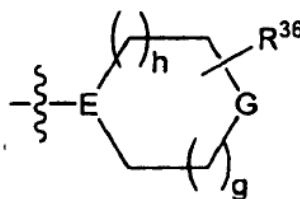


(11)

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

25 E representa N o CH, con la condición de que, cuando i representa 1 y j representa 0, E es igual a CH:

R³⁴ y R³⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilenilo(C₁₋₃); o R³⁴ y R³⁵, incluyendo E, forman un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; o R³⁴ y R³⁵, incluyendo E, forman un heterociclo saturado de fórmula general (III),



(iii)

30 donde

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

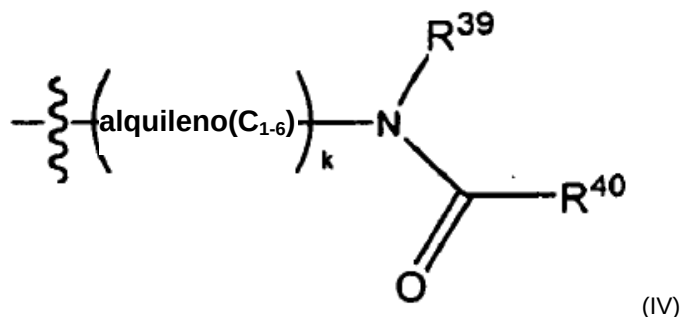
35 R^{36} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre

cicloalquilo(C₃₋₈), arilo, heteroarilo y cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); y/o dos sustituyentes R³⁶ adyacentes representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;

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

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

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



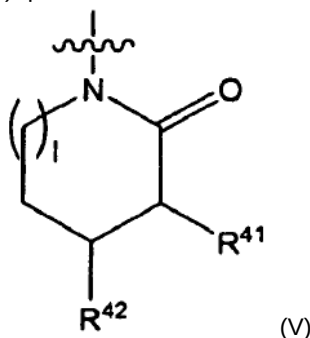
donde

k representa 0 o 1;

R^{39} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃);

R^{40} alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); o

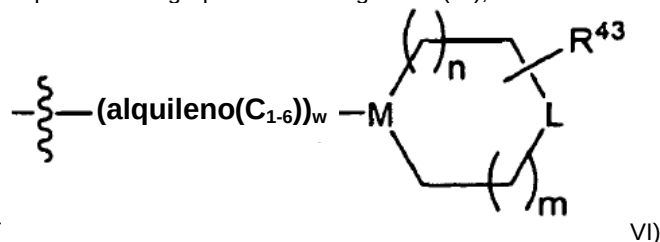
R^{39} y R^{40} , junto con el grupo N-C(=O) que los une, forman un anillo de fórmula general (V),



donde I representa 0, 1 o 2; y R^{41} y R^{42} , junto con los átomos de carbono que los unen, forman un arilo o heteroarilo condensado;

R^{19} representa H; o $(P)_z-R^{22}$, donde z es 0 o 1, P es $(C=O)$, $S(=O)_2$ o $C(=O)-N(R^{24})$, estando el átomo de N del grupo $C(=O)-N(R^{24})$ enlazado con R^{22} , y R^{24} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃); y

R^{22} representa alquilo(C₁₋₆), arilo o heteroarilo, o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); o R^{22} representa un grupo de fórmula general (VI),



donde

n representa 0, 1 o 2;

m representa 0, 1 o 2;

w representa 0 o 1;

M representa CH o N;

con la condición de que, cuando P represente $C(=O)-NR^{24}$ y w represente 0, M sea igual a CH; y con la condición de que, cuando z y w representen al mismo tiempo 0, M sea igual a CH;

L representa $CR^{44a}R^{44b}$, NR^{45} , O, S, $S=O$ o $S(=O)_2$;

R^{43} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, =O, alquilo(C₁₋₆), -O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); y/o dos grupos R^{43} adyacentes de los 0 a 4 grupos representan juntos un arilo o heteroarilo condensado;

R^{44a} y R^{44b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, OH, alquilo(C₁₋₆), -O-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₆); o R^{44a} y R^{44b} juntos pueden representar =O;

R^{45} representa H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, o arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈) unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃);

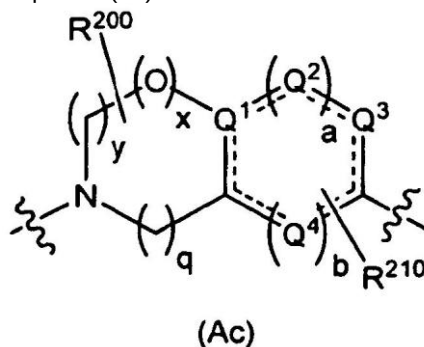
pudiendo cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₃), alquilen(C₁₋₆), alquilen(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), arilo y heteroarilo arriba mencionados estar sustituidos de forma simple o múltiple con grupos iguales o diferentes o no estar sustituidos, y pudiendo cada uno de los grupos alquilo(C₁₋₆), alquilen(C₁₋₃), alquilen(C₁₋₆), alquilen(C₂₋₆) indicados ser lineales o ramificados;

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

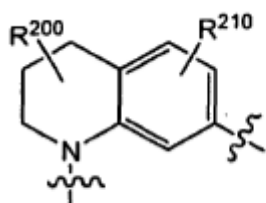
2. Compuesto sustituido según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa fenilo, naftilo, cromanilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo (dibenzotienilo); o fenilo o naftilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃) o alquilen(C₂₋₃), preferentemente fenilo, naftilo, cromanilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, benzooxadiazolilo, tienilo, piridinilo, imidazotiazolilo, dibenzofuranilo, o un fenilo unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₃) o alquilen(C₂₋₃), de forma especialmente preferente fenilo, naftilo, cromanilo, benzotiofenilo (benzotienilo), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, tienilo o un fenilo unido a través de un grupo alquilen C_{1 o 2} o un grupo -CH=CH-, estando los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no estando sustituidos, seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, en particular de entre el grupo consistente en -O-alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, fenilo, fenoxi, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo, y estando los grupos alquilen y los grupos alquilen(C₁₋₆) arriba mencionados en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, o no estando sustituidos, seleccionándose los sustituyentes, independientemente entre sí, en particular entre el grupo consistente en -O-alquilo(C₁₋₃), F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, fenilo, fenoxi, naftilo, furilo, tienilo y piridinilo.

3. Compuesto sustituido según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque B representa S(=O)₂.

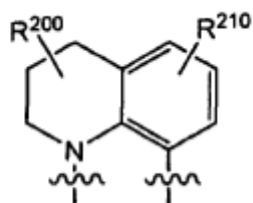
4. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque, en la fórmula general (I), la estructura parcial (Ac)



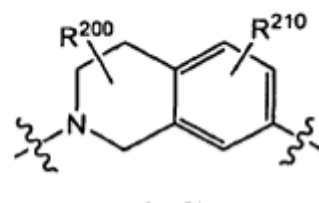
representa una estructura parcial seleccionada de entre el grupo consistente en



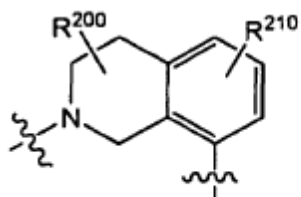
(Ac 1)



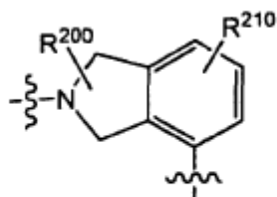
(Ac 2)



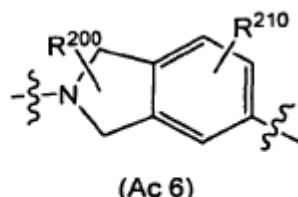
(Ac 3)



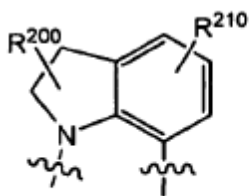
(Ac 4)



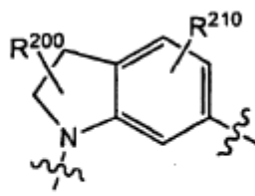
(Ac 5)



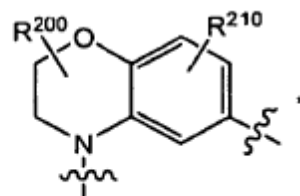
(Ac 6)



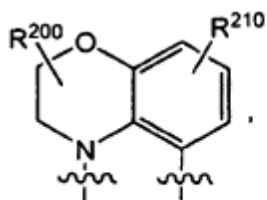
(Ac 7)



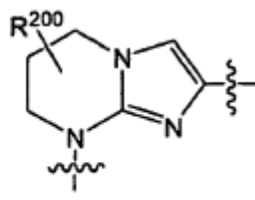
(Ac 8)



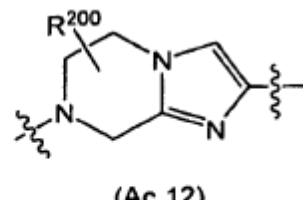
(Ac 9)



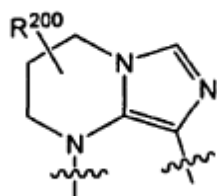
(Ac 10)



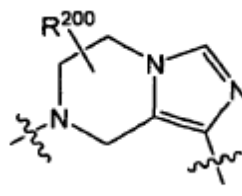
(Ac 11)



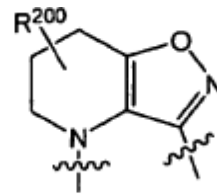
(Ac 12)



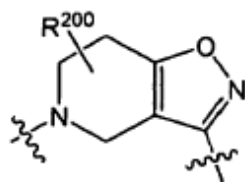
(Ac 13)



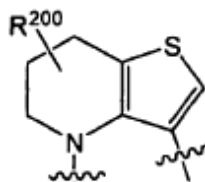
(Ac 14)



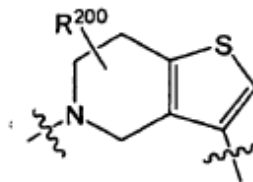
(Ac 15)



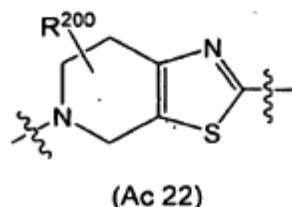
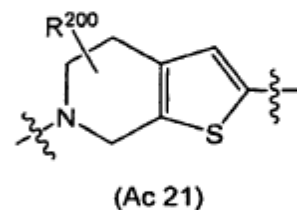
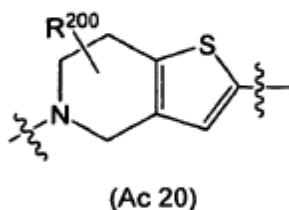
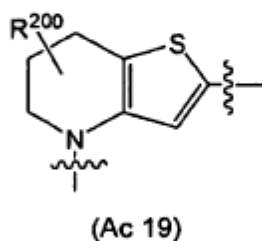
(Ac 16)



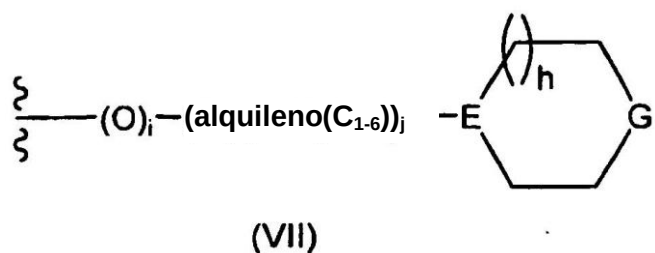
(Ac 17)



(Ac 18)



5. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^8 representa H, alquilo(C_{1-6}), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CF_3$, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, o un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido.
6. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; metilo; etilo, isopropilo, CF_3 , metoxi; ciclopropilo; fenilo; bencilo, feniletilo, alquilen(C_{1-3})ciclopropilo, alquilen(C_{1-3})ciclobutilo, alquilen(C_{1-3})ciclopentilo, alquilen(C_{1-3})ciclohexilo, alquilen(C_{1-3}) CF_3 , en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido, y preferentemente R^{9a} y R^{9b} representan ambos al mismo tiempo H.
7. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque A representa N.
8. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque tanto s como t representan O y A representa N.
9. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque
- X representa $CR^{14a}R^{14b}$, NR^{15} u O;
Y representa $CR^{16a}R^{16b}$;
- R^{14a} , R^{14b} , R^{16a} y R^{16b} significan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, OH, alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o representan cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}), y/o en cada caso R^{14a} y R^{14b} juntos pueden representar =O y/o en cada caso R^{16a} y R^{16b} juntos pueden representar =O;
- R^{15} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6});
- Z representa $CR^{18a}R^{18b}$ o NR^{19} ; o
Z significa $-(N=(CR^{126}))$ - cuando X representa O y f representa O, estando unido el átomo de N de forma simple al átomo de O, y
- R^{126} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, o cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6});
 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), $-NH$ (alquilo(C_{1-6})), $-N$ (alquilo(C_{1-6}))₂, fenilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidilo, tiazolilo o tienilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido; o representa fenilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, pirimidilo, tiazolilo o tienilo unido a través de un grupo $-(O)_{0-1}$ -alquilen(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido; o R^{18a} representa un grupo de fórmula general (VII)



donde

i representa 0 o 1;

j representa 0 o 1;

h representa 0 o 1;

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

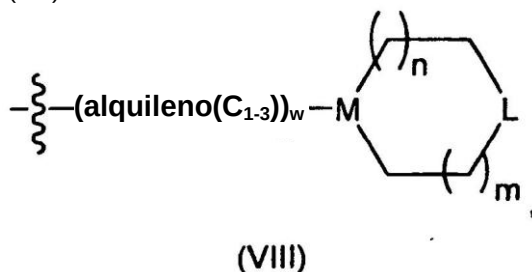
G representa CR^{37a}R^{37b} o NR³⁸; donde

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

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

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

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



donde

w representa 0 o 1;

n representa 0 o 1;

m representa 0 o 1;

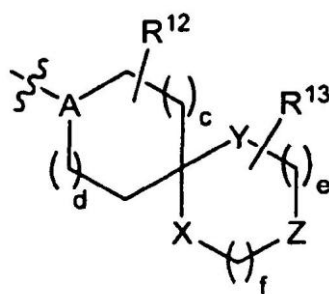
M representa CH o N, con la condición de que, cuando w sea 0, M sea CH;

L representa CR^{44a}R^{44b} o NR⁴⁵; donde

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

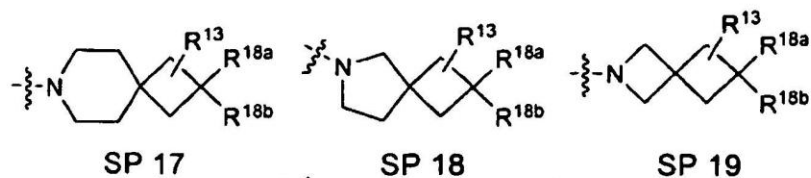
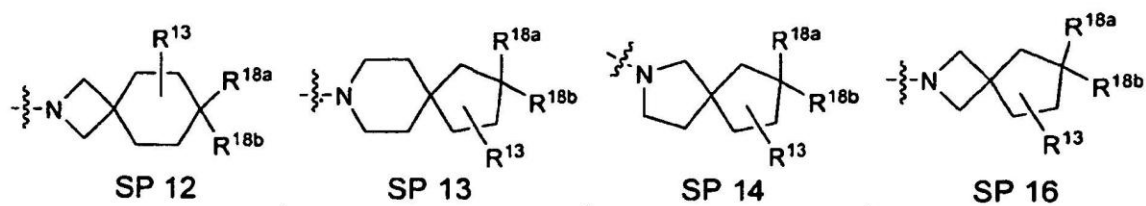
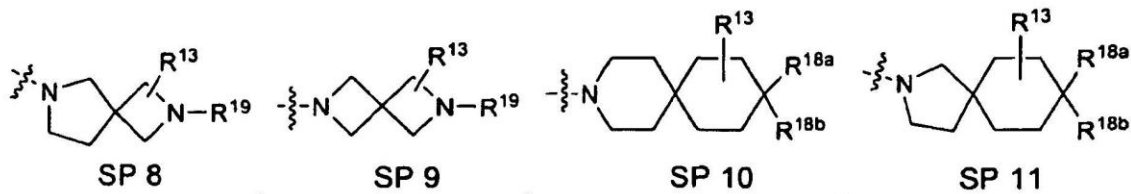
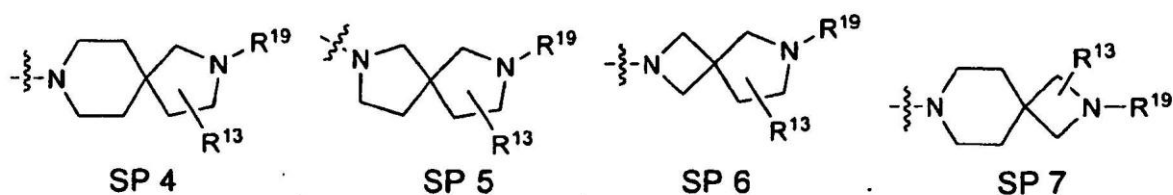
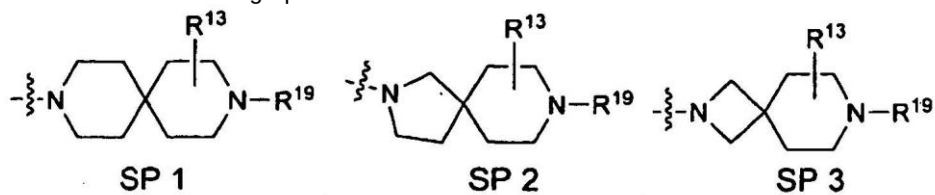
R⁴⁵ representa H, alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₃₋₆) o piridilo.

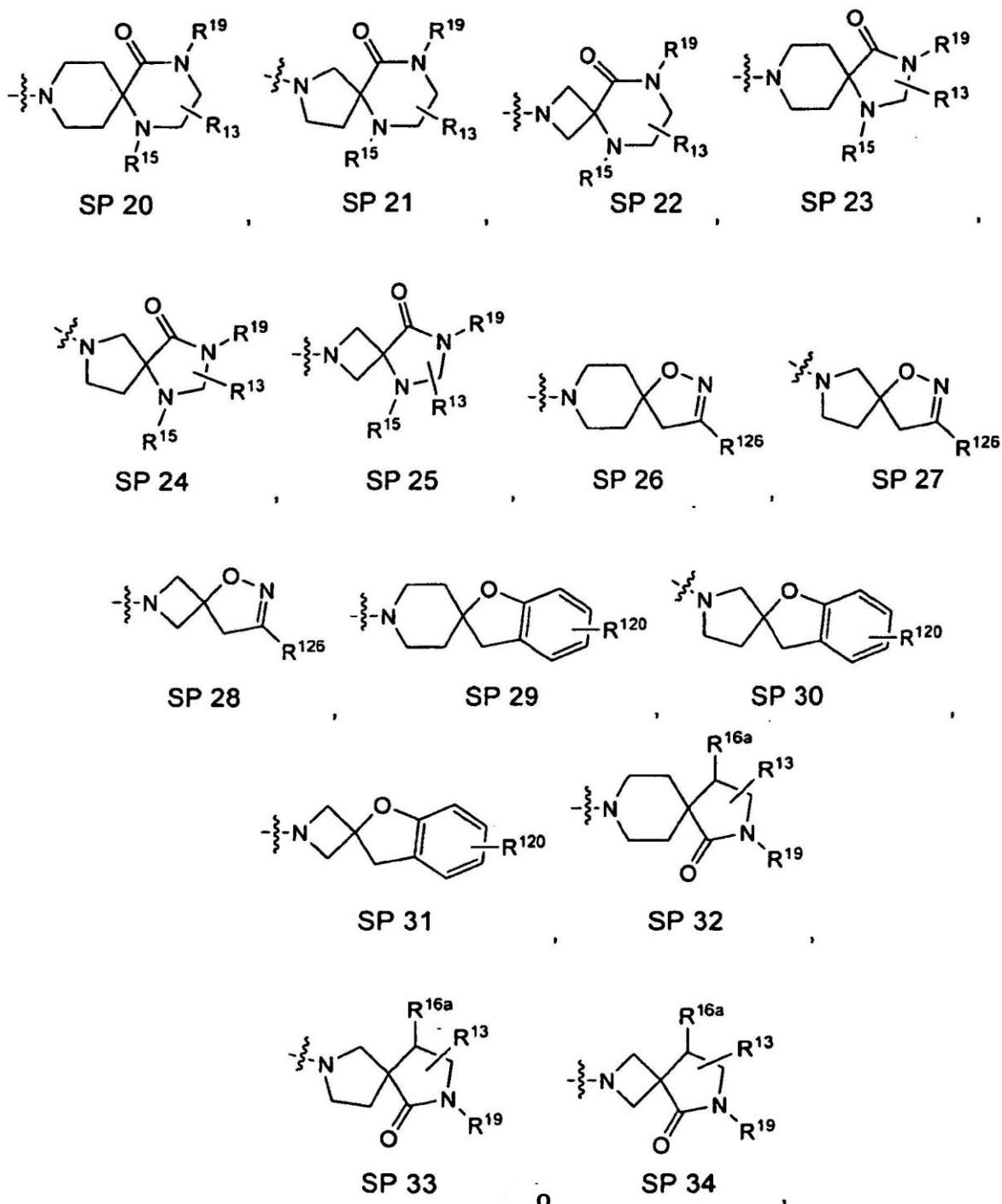
10. Compuesto sustituido según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque tanto s como t representan 0 y la siguiente estructura parcial (SP)



(SP)

se selecciona de entre el grupo consistente en



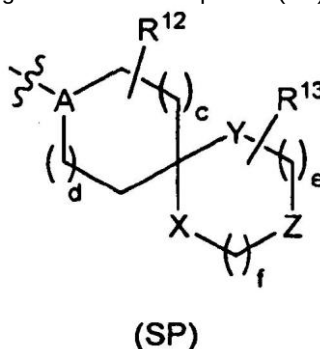


donde

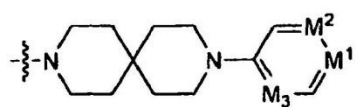
- 5 R^{13} representa de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en H y fenilo, sustituidos de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituidos; y/o dos de los sustituyentes R^{13} juntos forman =O y/o dos sustituyentes R^{13} adyacentes juntos forman un arilo o heteroarilo condensado, en particular un grupo benzo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 10 R^{15} representa H; alquilo(C_{1-6}); cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- R^{16a} representa H, alquilo(C_{1-6}), fenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;

- 5 R^{18a} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquil(C_{1-6}))-piperazinilo, fenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-(alquil(C_{1-6}))-piperazinilo, fenilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo unido a través de un grupo $-(O)_{0/1}$ -alquilen(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 10 R^{18b} representa H, OH, alquilo(C_{1-6}), fenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; O-fenilo u O-piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 15 R^{19} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo, piridilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; o fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-6}) o $(C=O)$, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido;
- 20 R^{120} representa H, F, Cl, OH, OCH_3 , $O-CF_3$, alquilo(C_{1-6}), CF_3 o fenilo, sustituido de forma simple o múltiple, o no sustituido;
- R^{126} representa H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), fenilo o piridilo; o cicloalquilo(C_{3-6}), fenilo o piridilo unido a través de un grupo alquilen(C_{1-3}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido.

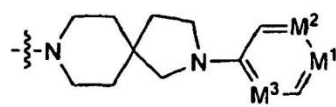
11. Compuestos sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque tanto s como t representan 0 y la siguiente estructura parcial (SP)



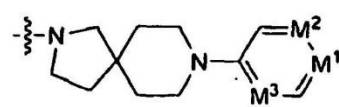
se selecciona de entre el grupo consistente en:



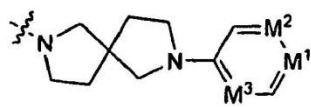
(B.1.)



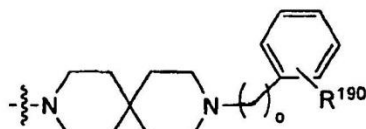
(B.2.)



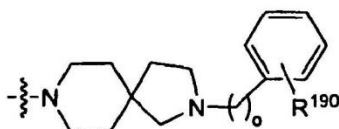
(B.3.)



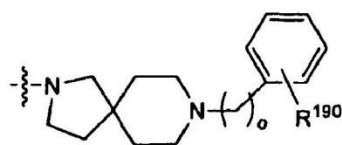
(B.4.)



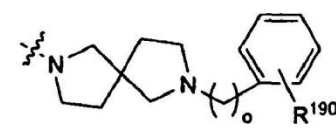
(B.5.)



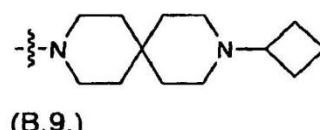
(B.6.)



(B.7.)



(B.8.)



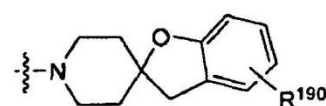
(B.9.)



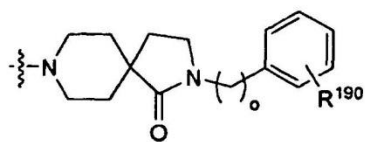
(B.10.)



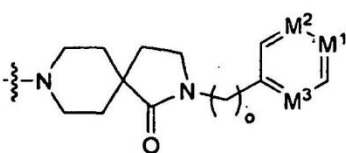
(B.11.)



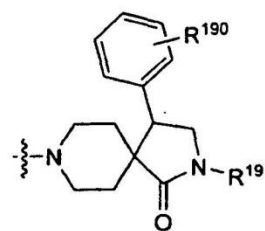
(B.12.)



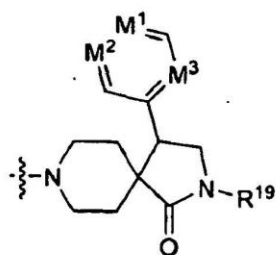
(B.13.)



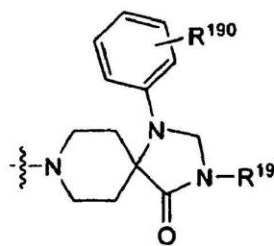
(B.14.)



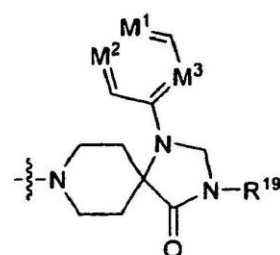
(B.15.)



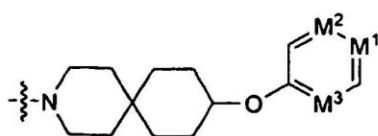
(B.16.)



(B.17.)



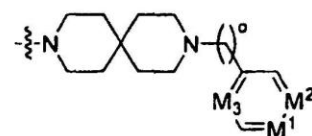
(B.18.)



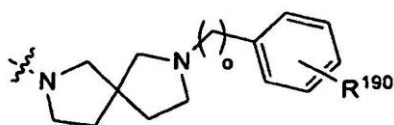
(B.19.)



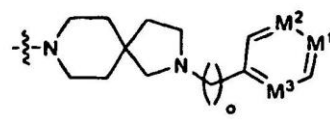
(B.20.)



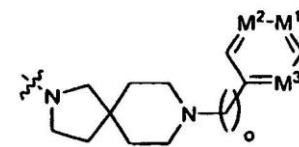
(B.21.)



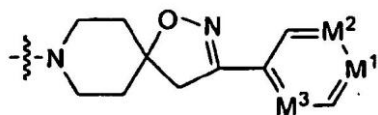
(B.22.)



(B.23.)



(B.24.)



(B.25.)

donde

5

$o = 0, 1, 2 \text{ o } 3$;

M^1 , M^2 y M^3 pueden representar en cada caso, independientemente entre sí, N o CH, siendo una de las variables M^1 , M^2 y M^3 igual a N y representando las otras dos CH;

10

R^{19} se selecciona entre el grupo consistente en H, alquilo (C_{1-6}), en particular metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, cicloalquilo (C_{3-6}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple con sustituyentes iguales o diferentes, o no sustituido; y

R^{190} representa de 0 a 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre F, Cl, O- CF_3 , CF_3 o CN.

12. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado de entre el grupo consistente en:

Comp.	Nombre
G-04	(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-09	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(2-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)etanona
G-10	1-(2-ciclobutil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona,

G-11	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-12	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etanona
G-13	(5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-il)metanona
G-14	(5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-15	(5-(2-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-16	1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-17	2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-18	2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-19	2-(4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]-oxazin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-20	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-21	(1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-24	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-25	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-26	(5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-30	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-32	1-(9-(azetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-33	2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(3-(piridin-4-il)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-8-il)etanona
G-34	1-(9-(3,3-difluorazetidin-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-35	2-(1-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-36	(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-37	(2-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-38	(2-(2,3-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-39	2-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona

G-40	(7-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-41	3-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-en-1-ona
G-42	(5-clorotiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-43	2-(2-clorofenil)-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
G-44	(5-clorotiofen-2-il)(8-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-45	N-(2-clorobencil)-7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
G-46	N-(3,4-diclorofenil)-3-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida
G-47	(2-(4-metilnaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-48	(2-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-49	2,2-difenil-1-(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
G-50	(2-(4-cloronaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-51	2-(1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-52	2-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)etanona
G-53	2-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1-(7-(piridin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etanona
G-54	1-(9-(azetidín-1-il)-3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-2-(1-(naftalin-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-55	N-(3,4-diclorofenil)-7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
G-56	(2-(4-fluoronaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G-57	1-(8-(piridin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-2-(1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)etanona
G-58	(5-metiltiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-59	Benzo[b]tiofen-2-il(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-60	(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-61	(3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-62	(2-(5-cloronaftalen-1-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona

G-63	(5-terc-butiltiofen-2-il)(7-(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecano-3-carbonil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metanona
G-64	2-[1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-etanona
G-66	2-[1-[(2,6-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-etanona
G-67	[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-68	[2-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-69	[2-(5-clorotiofen-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-70	2-[8-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,8]-naftiridin-2-il]-1-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)etanona
G-71	[7-(5-clorotiofen-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-72	[7-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-metanona
G-73	[2-(4-metoxi-2,6-dimetilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-(9-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-006	2-(4-fluorobencil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-007	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)metanona
G_CC-008	(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-009	(1-(2-clorobenzoil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]-undecan-3-il)metanona
G_CC-013	(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)indolin-6-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro(5.5)undecan-3-il)metanona
G_CC-018	8-(2-(2-clorobenzoil)isoindolin-5-carbonil)-2-(4-fluorobencil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-025	4-(4-fluorofenil)-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-026	2-bencil-8-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-027	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanona
G_CC-039	2-(4-fluorobencil)-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-040	2-bencil-8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-041	(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metanona
G_CC-043	8-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonil)-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

G_CC-045	(2-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)(9-(piridin-4-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)metanona
G_CC-053	2-bencil-8-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona
G_CC-054	1-(7-bencil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etanona
G_CC-055	2-[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-1-(3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-etanona
G_CC-056	[1-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]-(3-piridin-4-il-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-metanona

en caso dado en forma de enantiómero individual o de diastereoisómero individual, de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros, en cada caso en forma de sus bases y/o sales fisiológicamente compatibles, en particular de sales clorhidrato.

- 13.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 12.
- 5 **14.** Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 12 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático, crónico y/o inflamatorio, o para el tratamiento de migrañas, diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión; obesidad y/o como
- 10 inhibidor de la angiogénesis.