

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 740**

51 Int. Cl.:

C07C 259/08	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 221/20	(2006.01)	C07C 317/14	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	C07C 317/48	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
A61K 31/4465	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01)	C07D 471/20	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 265/34	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 211/34	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013** **PCT/EP2013/065071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14012964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013** **E 13737275 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2877446**

54 Título: **Nuevos compuestos antifibrinolíticos**

30 Prioridad:

18.07.2012 EP 12382285

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

01.03.2017

73 Titular/es:

**PROYECTO DE BIOMEDICINA CIMA, S.L.
(100.0%)
C/Etxesakan 28, Edificio Azysa, Oficina 9
31180 Zizur Mayor, Navarra, ES**

72 Inventor/es:

**ORBE LOPATEGUI, JOSUNE;
OYARZABAL SANTAMARINA, JULEN;
PÁRAMO FERNÁNDEZ, JOSÉ ANTONIO y
RODRÍGUEZ GARCÍA, JOSÉ ANTONIO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 603 740 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

Nuevos compuestos antifibrinolíticos

- 5 La presente invención se refiere a compuestos espirocíclicos de fórmula (I), a un procedimiento para su preparación, así como a los intermedios utilizados en este procedimiento. Se refiere también a composiciones farmacéuticas o veterinarias que los contienen, y a su uso en medicina, en particular como agentes antifibrinolíticos y antihemorrágicos.

10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El sistema hemostático es responsable de mantener la fluidez circulatoria y de la prevención de la hemorragia en respuesta a una lesión vascular. La hemostasia fisiológica está controlada por mecanismos de coagulación y la formación de fibrina y por aquellos que favorezcan la degradación de la fibrina (fibrinólisis).

- 15 Los estados hiperfibrinolíticos causados por afecciones congénitas o adquiridas predisponen a complicaciones hemorrágicas importantes, que requieren con frecuencia transfusiones y la necesidad de reexplorar que con un efecto perjudicial sobre la evolución del paciente. Las hemorragias son las responsables de casi el 50 % de las muertes que se producen en las 24 horas siguientes a un traumatismo y de hasta el 80 % de la mortalidad intraoperatoria por traumatismo. En los países occidentales aproximadamente un tercio de las muertes hospitalarias debidas a traumatismos son causadas por una pérdida anómala de sangre que es un importante factor que contribuye con otras causas de muerte, particularmente el fallo multiorgánico, que requiere una transfusión de sangre masiva. El fracaso en cuanto a iniciar un tratamiento temprano apropiado en los pacientes con hemorragias traumáticas es una causa destacada de muertes por traumatismos que se pueden prevenir. Las hemorragias post-parto (PPH) es otra importante causa de muerte en los países en vías de desarrollo, que representa el 25 % de las muertes maternas, y que ascendió en los países desarrollados desde el 1,5 % en 1999 hasta el 4,1 % en 2009. El riesgo de hemorragias también puede ser importante en pacientes cardiovasculares con terapia anticoagulante. Los planteamientos farmacológicos son una importante parte de la terapia multimodal dirigidos a la reducción de las hemorragias y las transfusiones a fin de revertir defectos específicos asociados a tales estados; entre ellos, está
30 creciendo el papel de los inhibidores de la fibrinólisis.

- Es bien conocido que los sujetos que sangran excesivamente en asociación con una cirugía o un traumatismo grave y necesitan transfusiones de sangre desarrollan más complicaciones que aquellos que no experimentan sangrado. Sin embargo, el sangrado moderado que requiera la administración de productos de sangre humana, puede dar
35 lugar a complicaciones asociadas con el riesgo de transmitir virus humanos. El sangrado abundante que requiera transfusiones masivas de sangre, puede dar lugar al desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple, incluidas la función pulmonar o renal. Por lo tanto, un objetivo importante en la cirugía, así como en el tratamiento de daños mayores en los tejidos es evitar o minimizar el sangrado con el fin de asegurar la formación de un trombo hemostático estable y sólido que no se disuelvan fácilmente por las enzimas fibrinolíticas. Además, es importante asegurar la formación
40 rápida y eficaz de dichos tapones o coágulos.

- Los agentes antifibrinolíticos son ampliamente utilizados en cirugía mayor para evitar la fibrinólisis y reducir la pérdida de sangre. Actualmente, dos análogos sintéticos de la lisina, el ácido epsilon-aminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico (TXA), son los únicos antifibrinolíticos disponibles comercialmente para controlar el sangrado.
45 Estos agentes inhiben competitivamente la activación del plasminógeno en plasmina, una enzima que degrada los coágulos de fibrina, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas.

- Sin embargo, hay algunos problemas con estos agentes antifibrinolíticos disponibles en la actualidad debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas.

- 50 Todavía hay necesidad de mejora en el tratamiento de los sujetos que experimentan episodios de sangrado, incluyendo sujetos en los que los episodios de sangrado son debidos a la cirugía, trauma, u otras formas de daño a los tejidos, así como en situaciones clínicas caracterizadas por la fibrinólisis excesiva.

- 55 US3868411 A describe derivados del ácido isobutíliciclohexenhidroxámico como agentes antifibrinolíticos.

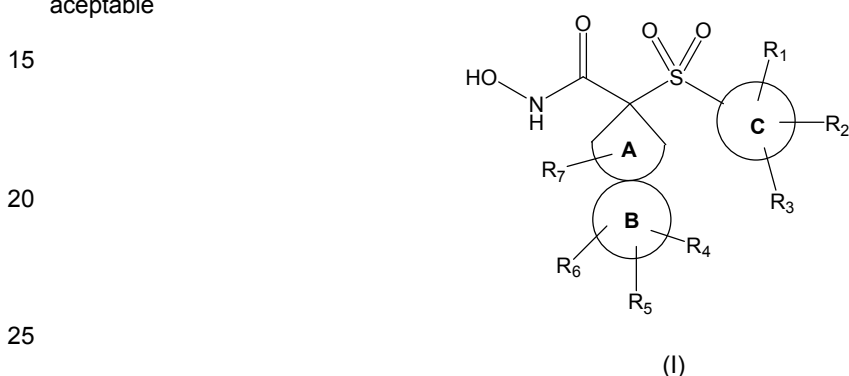
US4483867 A describe derivados del ácido tranexámico antifibrinolíticamente activos. US2002/099035 A1 describe derivados del ácido hidroxámico como agentes anti-trombóticos

60 RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han concebido y producido una nueva serie de compuestos espirocíclicos que muestran buenas propiedades antifibrinolíticas y antihemorrágicas. En particular, los compuestos espirocíclicos que comprenden un

sistema anular espirocíclico que contiene un átomo de carbono (espiro átomo) unido a un ácido hidroxámico y a un grupo sulfonilo, muestran un retraso significativo en el tiempo de lisis en un ensayo de tromboelastometría. Además, los compuestos espirocíclicos de la invención también muestran una importante reducción del tiempo de hemorragia en los modelos animales in vivo tal y como se mostrará en detalle en los ejemplos. Estas características de los compuestos de la invención permiten un rápido cese de la hemorragia; favorecen una formación eficaz de tapones o coágulos; tienen una acción sostenida (persistencia del coágulo y prevención de la hemorragia) y ayudan a reducir al mínimo los efectos adversos relacionados con otros tratamientos antifibrinolíticos / antihemorrágicos que conllevan un riesgo de complicaciones trombóticas.

- 10 Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) (en lo sucesivo referido como compuestos de la invención), o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable



donde

- A y B forman un sistema de anillo espirocíclico donde el átomo espiro de conexión entre A y B es un átomo de carbono y en donde

A es un anillo conocido monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; o alternativamente

- 35 A es un sistema conocido de anillo policíclico de 6- a 18-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o parcialmente aromático; y

B es un anillo conocido monocíclico de 4- a 7-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado;

40

C es un fenilo o un anillo heteroaromático conocido de 5- a 6-miembros;

R₁-R₃ son seleccionados independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -CN, R^a, -OR^a, -OC(Y)R^a, -OC(Y)OR^a, -OC(Y)NR^bR^a, -OSO₂OR^a, -NR^bR^a, -NR^bC(Y)R^a, -NR^bC(Y)OR^a, -NR^bC(Y)NR^bR^a, -NR^bS(O)₂R^a, -NR^bSO₂NR^bR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂(OR^a), -SO₂NR^bR^a, -SC(Y)NR^bR^a, -C(Y)R^a, -C(Y)OR^a, -C(Y)NR^bR^a, -C(Y)NR^bOR^a, y -C(O)NR^bSO₂R^a;

45

R₄-R₇ son seleccionados independientemente entre halógeno, -NO₂, -CN, R^c, -OR^c, -NR^dR^c, -NR^dC(Y)R^c, -NR^dC(Y)OR^c, -NR^dC(Y)NR^dR^c, -NR^dS(O)₂R^c, -NR^dSO₂NR^dR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂(OR^c), -SO₂NR^dR^c, -SC(Y)NR^dR^c, -C(Y)R^c, -C(Y)OR^c, -C(Y)NR^dR^c, -C(Y)NR^dOR^c, y -C(O)NR^dSO₂R^c;

50

R^a es un alquilo (C₁-C₁₂) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e y/o un Cy¹; o alternativamente R^a es Cy²;

- 55 donde Cy¹ y Cy² son independientemente opcionalmente sustituidos con: un Cy³ y/o uno o más sustituyentes R^e, y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) saturados o insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^e y/o un Cy³; y

- donde cualquier Cy³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^e y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e;

60

cada R^a y R^b son independientemente H o R^a;

R^c y cada R^d se seleccionan independientemente entre H, Cy^4 , y alquilo (C_1-C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy^5 ;

donde Cy^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C_1-C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h ; y

donde Cy^5 es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C_1-C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h ;

10 cada R^e se selecciona independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^f$, $-OC(Y)R^f$, $-OC(Y)OR^f$, $-OC(Y)NR^gR^f$, $-NR^gR^f$, $-NR^gC(Y)R^f$, $-NR^gC(Y)OR^f$, $-NR^gC(Y)NR^gR^f$, $-NR^gS(O)_2R^f$, $-NR^gSO_2NR^gR^f$, $-SR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)OR^f$, $-SO_2R^f$, $-SO_2(OR^f)$, $-SO_2NR^gR^f$, $-SC(Y)NR^gR^f$, $-C(Y)R^f$, $-C(Y)OR^f$, $-C(Y)NR^gR^f$, $-C(Y)NR^gOR^f$, y $-C(O)NR^gSO_2R^f$.

15 R^f y cada R^g se seleccionan independientemente entre H, Cy^6 , y alquilo (C_1-C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy^7 ;

donde Cy^6 es opcionalmente sustituido con: un Cy^7 , y/o uno o más sustituyentes R^h , y/o uno o más grupos alquilo (C_1-C_6) saturados o insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy^7 ; y

20 donde cualquier Cy^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h ;

25 cada R^h se selecciona independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)OR^i$, $-OC(O)NR^iR^i$, $-NR^iR^i$, $-NR^iC(O)R^i$, $-NR^iC(O)OR^i$, $-NR^iC(O)NR^iR^i$, $-NR^iS(O)_2R^i$, $-NR^iSO_2NR^iR^i$, $-SR^i$, $-S(O)R^i$, $-SO_2R^i$, $-SO_2(OR^i)$, $-SO_2NR^iR^i$, $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-C(O)NR^iR^i$, y $-C(O)NR^iOR^i$

cada R^i es independientemente H o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

30 Y es O, S, o NR^i ;

Cy^1 , Cy^2 , Cy^4 y Cy^6 son independientemente un sistema conocido de anillo unido a través de C o N seleccionado entre anillo monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; fenilo; anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros; y sistema de anillo policíclico de 6- a 18-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático;

Cy^3 , Cy^5 y Cy^7 son independientemente un sistema conocido de anillo unido a través de C o N seleccionado entre anillo monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; fenilo; y anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros;

40 donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O, y S; y donde en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente $C(O)$ y/o $C(NH)$ y/o $C[N \text{ alquilo}(C_1-C_4)]$.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

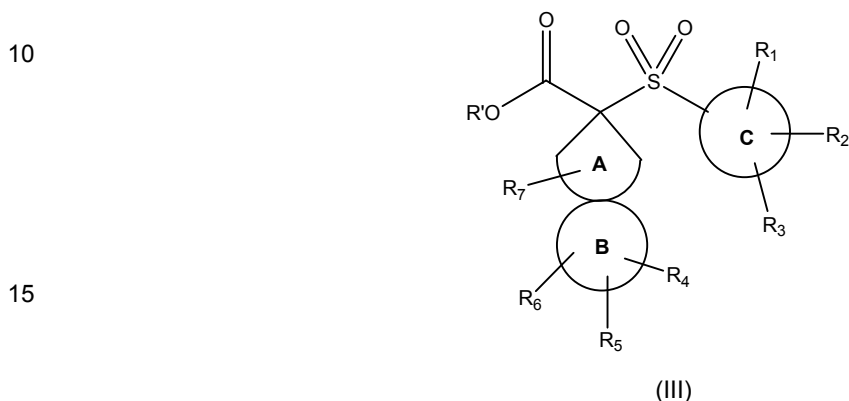
50 Como se describió previamente, los compuestos de la invención son útiles como agentes antifibrinolíticos y antihemorrágicos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable para su uso como un medicamento.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable para su uso como agente antifibrinolítico y antihemorrágico. Por lo tanto, este aspecto se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso como agente antifibrinolítico y antihemorrágico; y también se puede formular como un método para el tratamiento y/o prevención de hiperfibrinólisis y /o hemorragias

que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto definido previamente de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, en un sujeto que lo necesita, incluyendo un ser humano.

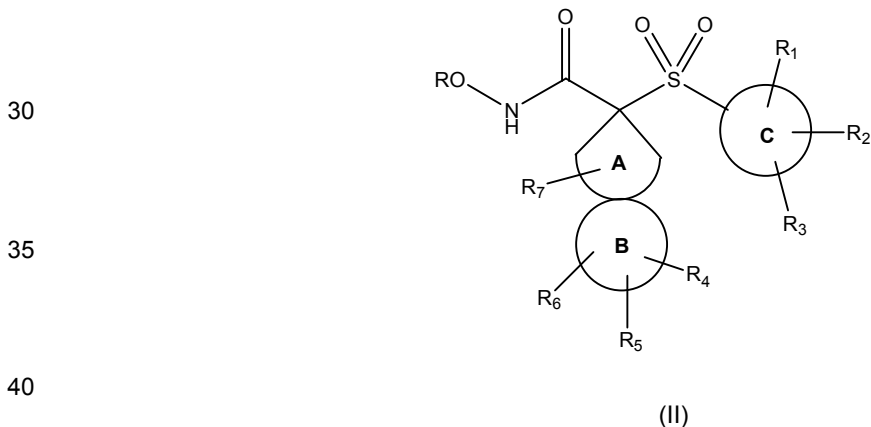
5

También son parte de la invención los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) así como los intermediarios usados en estos procedimientos. De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III)



en la que A, B, C, R₁-R₇ son tal como se han definido anteriormente, y R' es H o un grupo protector de carboxilo, más particularmente, un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), bencilo, p-metoxifenilo, trimetilsililo y [2-trimetilsilil]etoxi]metilo (SEM), con la condición de que el compuesto (III) sea distinto a 7-metoxycarbonil-7-fenilsulfonil-2-oxaespиро[2.4]-heptano y al éster metílico del ácido (2S*,4R*)-2-fenilsulfonil-4-yodometil-6,11-dioxaespиро[4.6]-undecano-2-carboxílico.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



en la que A, B, C, R₁-R₇ son tal como se han definido anteriormente, y R es un grupo protector de ácido hidroxámico, más particularmente, un grupo protector de ácido hidroxámico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-2-iloxi (THP), bencilo, 1-naftilmetilo y dimetiloxibencilo (DMB).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 Todos los términos tal como aquí se usan en esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, deberán entenderse en su sentido ordinario como se conoce en la técnica. A continuación, se establecen otras definiciones más específicas para ciertos términos utilizados en la presente solicitud que están destinadas a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria y las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente indicada ofrezca una definición más amplia.

55 Para los fines de la presente invención, en el sistema de anillo espirocíclico formado por el sistema de anillos A y el sistema de anillos B, el átomo espiro de conexión entre A y B es un átomo de carbono.

El término sistema de anillo "carbocíclico" se refiere a un sistema de anillo conocido en el que todos los miembros de anillo son átomos de carbono. El término sistema de anillo "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo conocido en el que uno o más de los miembros de anillo, preferiblemente 1, 2, 3, ó 4 miembros en el anillo, se seleccionan entre N, O y S, siempre que sea químicamente posible. A menos que se especifique lo contrario, el sistema de anillo

5 "heterocíclico" puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de C o N. Tanto el anillo carbocíclico como el heterocíclico pueden estar saturados o parcialmente insaturados, y pueden estar no sustituidos o sustituidos como se describe en este documento, estando los sustituyentes situados en cualquier posición disponible.

De acuerdo con la presente invención, el término anillo "policíclico" se refiere a un sistema de anillo que está

10 formado por dos, tres o cuatro anillos que pueden estar fusionados, fusionados con puente o espiro fusionados o pueden contener diferentes tipos de fusión. Para los fines de la presente invención, en anillos "fusionados" la fusión se produce a través de un enlace que es común a dos anillos adyacentes; en anillos fusionados "con puente" la fusión se produce a través de una secuencia de átomos (cabeza de puente) que es común a dos anillos; y en anillos

15 "espiro" fusionados, la fusión se produce a través de sólo un átomo (espiro átomo), preferiblemente un átomo de carbono, que es común a dos anillos adyacentes (incluyendo anillos fusionados con puente)

El sistema de anillo policíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado, aromático (excepto en el caso de sistema de anillo A) o parcialmente aromático; y pueden estar no sustituidos o sustituidos como se describe en este documento, estando los sustituyentes colocados en cualquier posición disponible.

20 El término anillo "heteroaromático" se refiere a un sistema de anillo aromático conocido, en donde uno o más de los miembros de anillo, preferiblemente 1, 2, 3, ó 4 miembros en el anillo, se seleccionan entre N, O y S siempre que sea químicamente posible. El anillo heteroaromático y fenilo pueden estar no sustituidos o sustituidos como se describe en este documento, estando los sustituyentes situados en cualquier posición disponible.

25 El término sistema de anillo "conocido" como se usa aquí se refiere a un sistema de anillo que es químicamente factible y es conocido en la técnica y por lo tanto tiene la intención de excluir los sistemas de anillos que no son químicamente posibles.

30 Para los fines de la presente invención, en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados, uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente C(O) y/o C(NH) y/o C[N alquilo(C₁-C₄)].

El término alquilo (C₁-C_n) saturado o insaturado se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o lineal que contiene de 1 a n átomos de carbono. Cuando el alquilo (C₁-C_n) está saturado contiene sólo enlaces simples.

35 Cuando el alquilo (C₁-C_n) está insaturado contiene uno o dos dobles enlaces y/o uno o dos enlaces triples. El alquilo(C₁-C_n) saturado o insaturado puede estar sustituido o no sustituido según se describe aquí.

Un sustituyente halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

40 "Grupo protector" (PG) se refiere a una agrupación de átomos que cuando está conectada a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita esta reactividad.

La expresión "sustituido con uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, siempre que este grupo tenga suficientes posiciones susceptibles de

45 ser sustituido.

Para los fines de la invención, la temperatura ambiente es de 20-25 °C.

Como se mencionó anteriormente, un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. No hay ninguna limitación sobre el tipo de sal que se puede utilizar, siempre que sean farmacéuticamente o veterinariamente aceptables cuando se utilizan con fines terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables", abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres.

55 La preparación de sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar a partir del compuesto precursor, que contiene un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una

60 cantidad estequiométrica del ácido o de la base apropiada farmacéuticamente o veterinariamente aceptable o ácido en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas pero que son equivalentes a los efectos de la presente invención.

Los compuestos de la invención puede estar en forma cristalina, ya sea como compuestos de solvatación libres o como solvatos (por ejemplo hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica. En general, las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente o veterinariamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden tener centros quirales que pueden dar lugar a varios estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de estos estereoisómeros y también mezclas de los mismos. Además, algunos de los compuestos de la presente invención puede mostrar los isómeros cis / trans. La presente invención se refiere a cada uno de los isómeros geométricos y sus mezclas.

Los diastereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos se pueden resolver mediante técnicas convencionales de resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede llevarse a cabo en cualquier intermedio sintético quiral o en productos de fórmula general (I). Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente mediante síntesis enantioespecífica.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en la que A es un anillo monocíclico conocido de 3 a 8-miembros carbocíclico o un sistema de anillo bicíclico conocido de 6- a 10 miembros carbocíclico o heterocíclico.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde A es un anillo monocíclico seleccionado entre un anillo carbocíclico de 3- a 6 miembros, y un anillo heterocíclico de 5- a 6 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde A es un anillo monocíclico carbocíclico; o un sistema de anillo policíclico, preferiblemente un sistema de anillo bicíclico, en el que el anillo que contiene el átomo de espiro unido al ácido hidroxámico y al grupo sulfonilo es un anillo carbocíclico.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde A se selecciona de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, tetrahidrofurano, pirrolidina, biciclo[2.2.1]heptano, 2,3-dihidro-1H-indeno, hexahidropirrolizina-3-ona, y 4-azaespiro[4.4]nonano.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que A no está sustituido, es decir, R_7 es H.

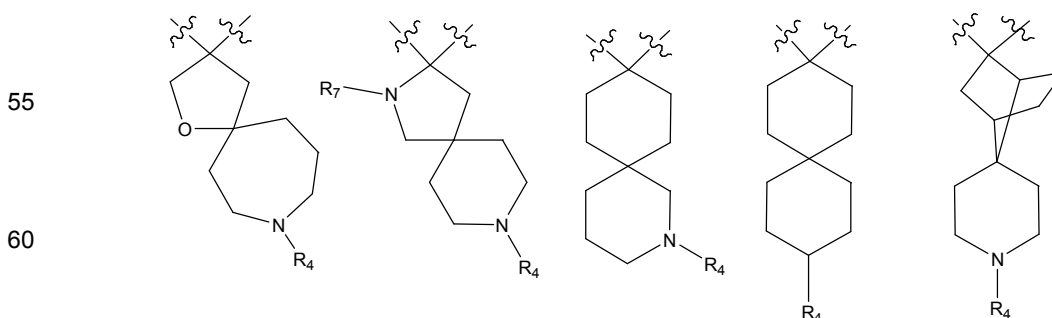
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde B es un anillo monocíclico de 6- a 7-miembros carbocíclico o heterocíclico.

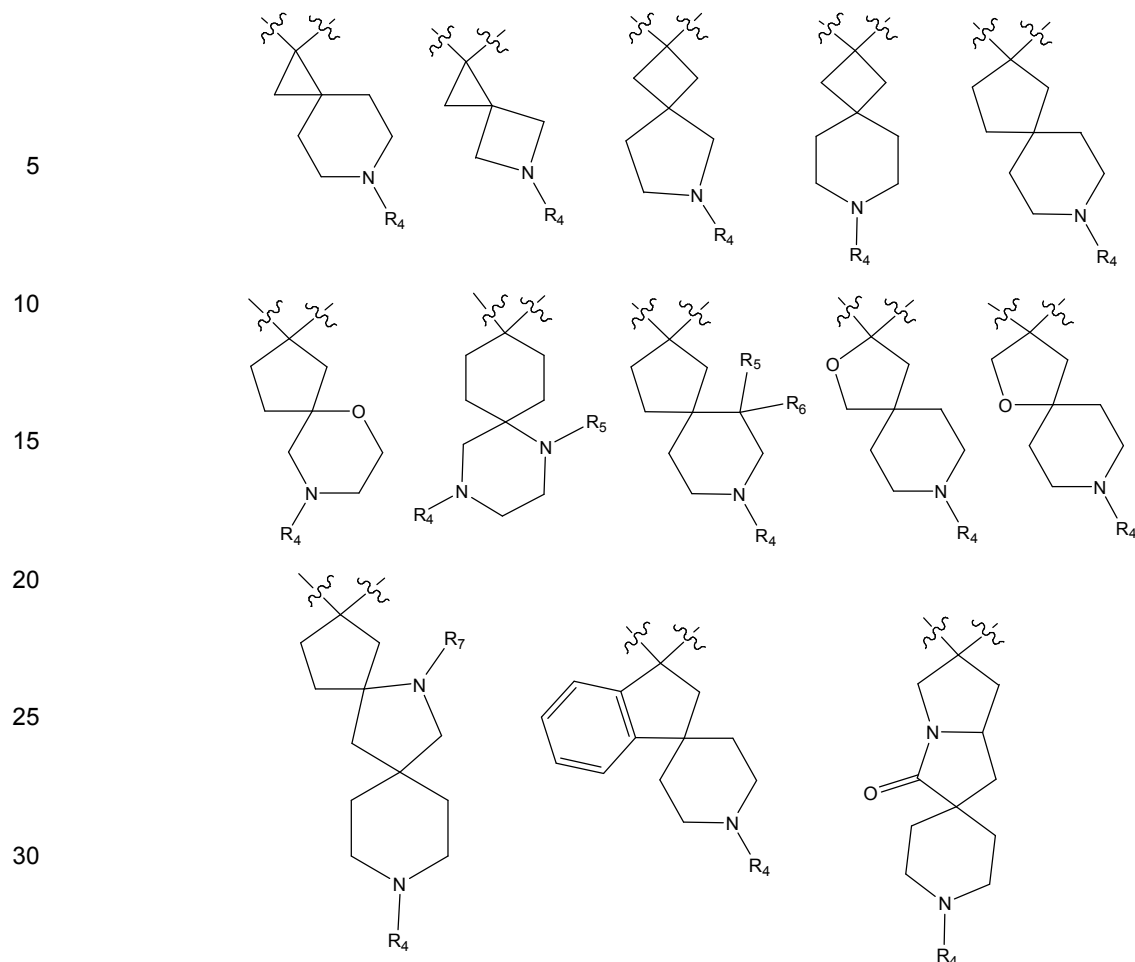
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde B es un anillo monocíclico saturado, carbocíclico o heterocíclico, en donde al menos uno de los miembros en el anillo del anillo heterocíclico es NR_4 .

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde B se selecciona a partir de ciclohexano, piperidina, morfolina, azepano, piperazina, pirrolidina, y azetidina.

En otra realización, B es piperidina, morfolina, azepano, pirrolidina, y azetidina, donde R_4 se sitúa sobre el átomo de N de estos anillos y R_5 - R_6 son H. En otra realización, B es piperazina, en donde R_4 y R_5 se sitúan sobre los átomos de N y R_6 es H.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde A y B forman un sistema de anillo espirocíclico seleccionado del grupo que consiste en:





35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde C es fenilo. En otra realización, C es fenilo sustituido con R₁ en la posición orto, meta o para, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, R^a, -OR^a, y -NR^bR^a; donde R^a, R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En otra realización, C es fenilo sustituido con R₁ en la posición para y R₂ y R₃ son H. En otra realización, C es fenilo sustituido con R¹ en la posición orto y R₂ y R₃ son H.

40 En otra realización, C es fenilo sustituido con R¹ en la posición meta y R₂ y R₃ son H. En otra realización, C es fenilo sustituido con R¹ en la posición meta y R₂ en la posición para, siendo R₃ H; o de modo alternativo, C es fenilo sustituido con R¹ en la posición para y R₂ en la posición meta, siendo R₃ H; en la que R₂ se selecciona entre H, halógeno, R^a, -OR^a, y -NR^bR^a; R^a, R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

45 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde en R_b (relativo a R₁-R₃), Cy¹ y Cy² son independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^e y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e; y Cy⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente, más particularmente con uno o más sustituyentes R^h.

En una realización más particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que en R^b (relativo con R₁-R₃), R^b es H y alquilo (C₁-C₁₂), saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e, más particularmente en la que en R^e, R^f y cada R^g se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₆), saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde en R₁-R₃, R^e se selecciona entre halógeno, -NO₂, -CN, -OR^f, -OC(O)R^f, -OC(O)OR^f, -OC(O)NR^gR^f, -NR^gR^f, -NR^gC(O)R^f, -NR^gC(O)OR^f, -NR^gC(O)NR^gR^f, -NR^gS(O)₂R^f, -SR^f, -S(O)R^f, -SO₂R^f, -SO₂NR^gR^f, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -C(O)NR^gR^f, and -C(O)NR^gOR^f.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde en R_1 - R_3 , R^f y cada R^g se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde en R_1 - R_3 , Cy^1 y Cy^2 son independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^e y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente; y Cy^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

10

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 - R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^a , $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^a$, $-NR^bR^a$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)OR^a$, $-NR^bC(O)NR^bR^a$, $-NR^bS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^a$, y $-C(O)NR^bOR^a$.

15

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde en R_4 - R_7 , R^h se seleccionan entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^i$, $-OC(O)R^i$, $-OC(O)OR^i$, $-OC(O)NR^iR^i$, $-NR^iR^i$, $-NR^iC(O)R^i$, $-NR^iC(O)OR^i$, $-NR^iC(O)NR^iR^i$, $-NR^iS(O)_2R^i$, $-SR^i$, $-S(O)R^i$, $-SO_2R^i$, $-SO_2NR^iR^i$, $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$, y $-C(O)NR^iR^i$.

20

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R_4 - R_7 se seleccionan independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^c , $-OR^c$, $-NR^dR^c$, $-NR^dC(O)R^c$, $-NR^dC(O)OR^c$, $-NR^dC(O)NR^dR^c$, $-NR^dS(O)_2R^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^dR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, y $-C(O)NR^dR^c$.

25

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, R^a , $-OR^a$, and $-NR^bR^a$; y R_5 - R_7 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, R^c , $-OR^c$, y $-NR^dR^c$, donde R^a , R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

30

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R_1 se selecciona entre H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^a , $-OR^a$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^a$, $-NR^bR^a$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)OR^a$, $-NR^bC(O)NR^bR^a$, $-NR^bS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^a$, y $-C(O)NR^bOR^a$; R_4 se selecciona entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^c , $-OR^c$, $-NR^dR^c$, $-NR^dC(O)R^c$, $-NR^dC(O)OR^c$, $-NR^dC(O)NR^dR^c$, $-NR^dS(O)_2R^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^dR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, y $-C(O)NR^dR^c$; y R_2 , R_3 , y R_5 - R_7 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo (C_1 - C_4), $-OH$, $-O[alquilo(C_1-C_4)]$, $-NH_2$,

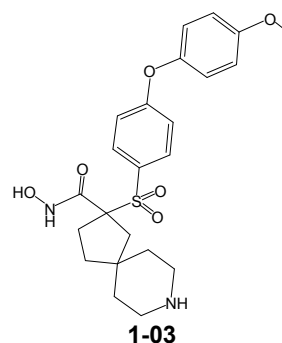
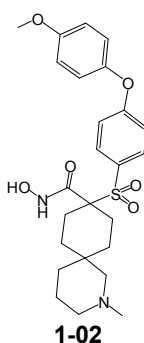
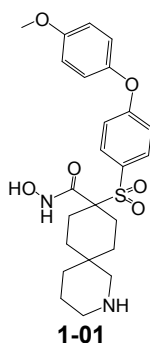
35

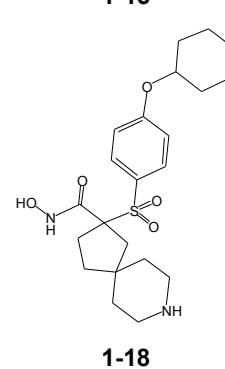
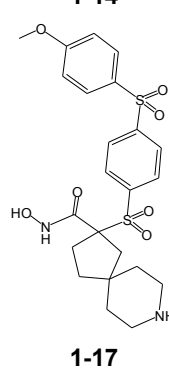
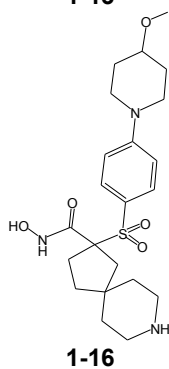
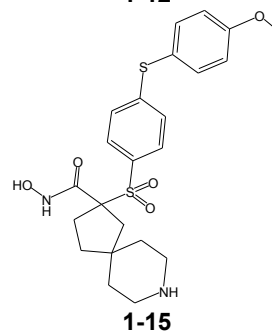
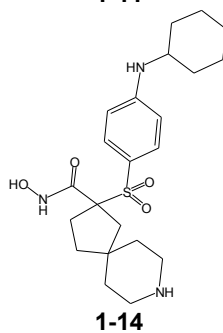
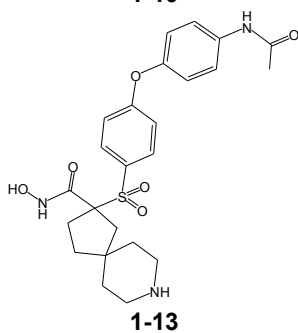
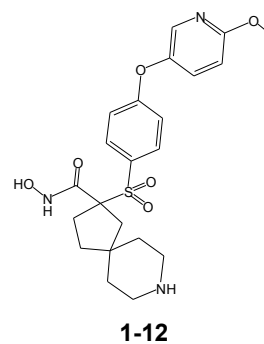
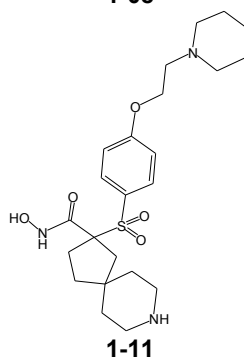
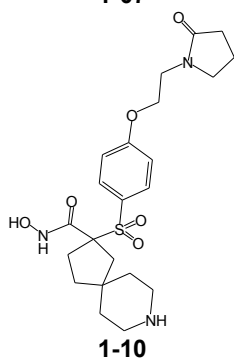
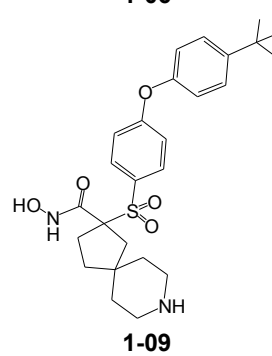
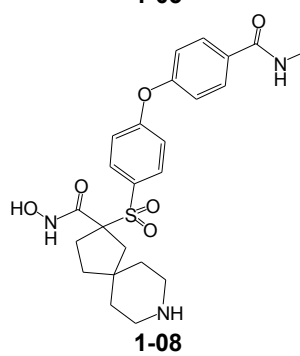
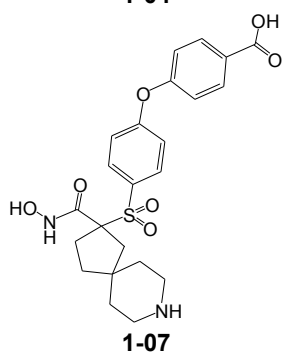
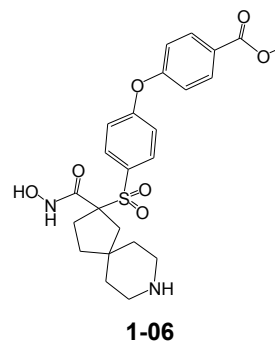
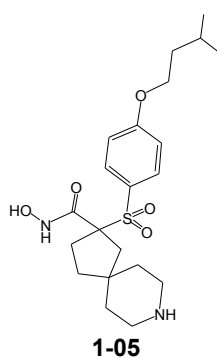
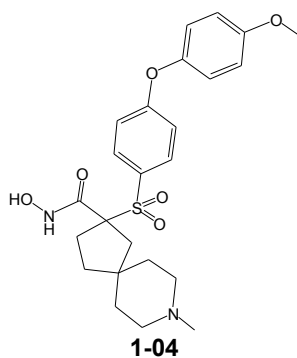
$-NH[alquilo(C_1-C_4)]$, $-N[alquilo(C_1-C_4)]_2$, donde cada alquilo (C_1 - C_4) está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

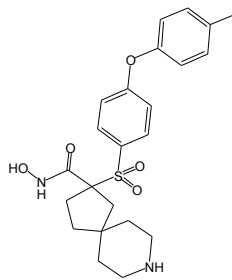
La presente invención también se refiere a la combinación de cualquiera de las realizaciones específicas definidas anteriormente para cualquiera de las variables A, B, C y R_1 - R_7 .

40

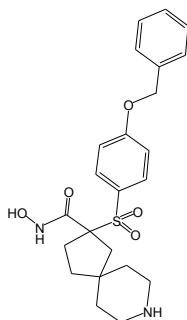
En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por:



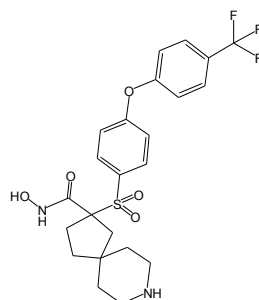




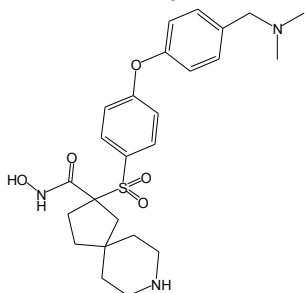
1-19



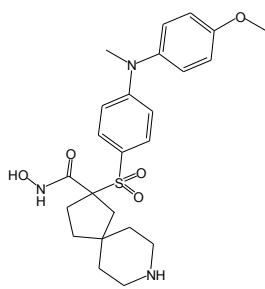
1-20



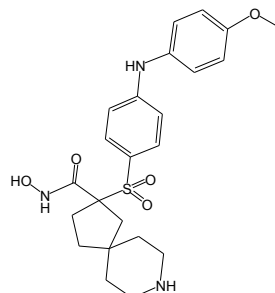
1-21



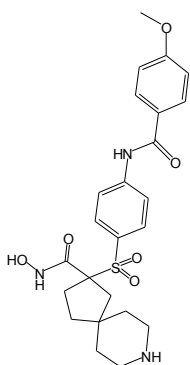
1-22



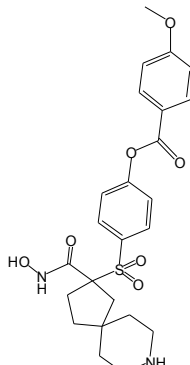
1-23



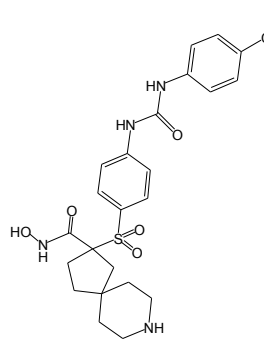
1-24



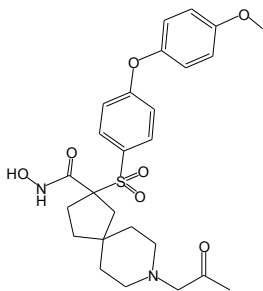
1-25



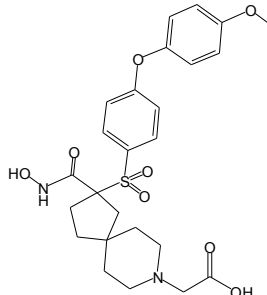
1-26



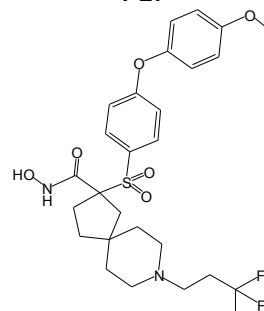
1-27



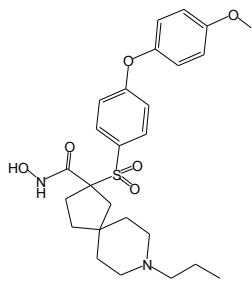
1-28



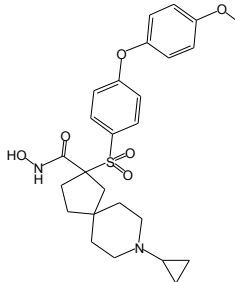
1-29



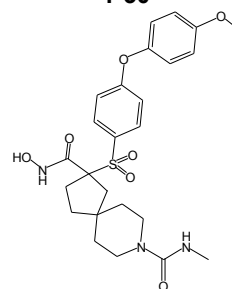
1-30



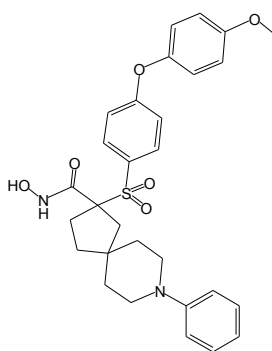
1-31



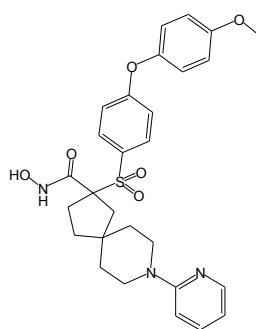
1-32



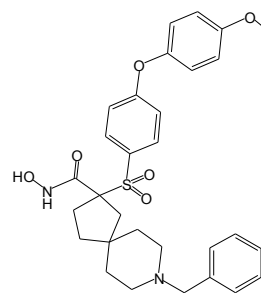
1-33



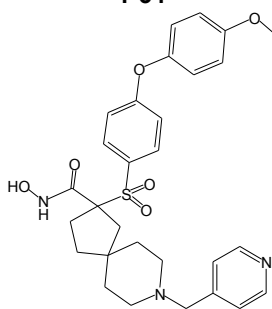
1-34



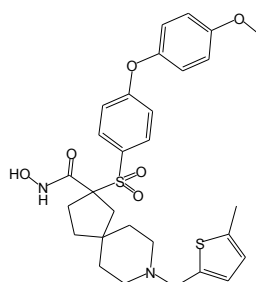
1-35



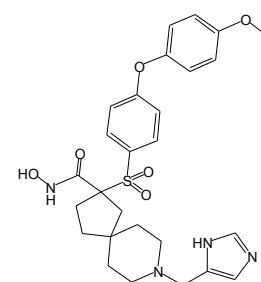
1-36



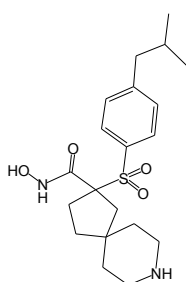
1-37



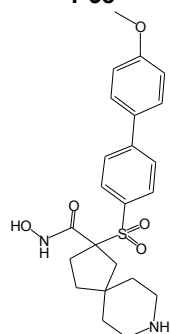
1-38



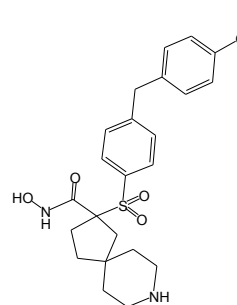
1-39



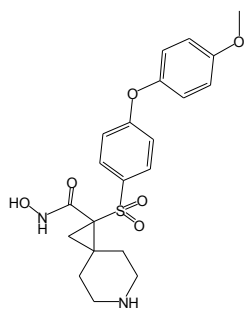
1-40



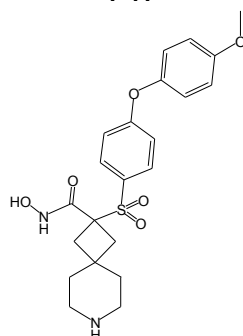
1-41



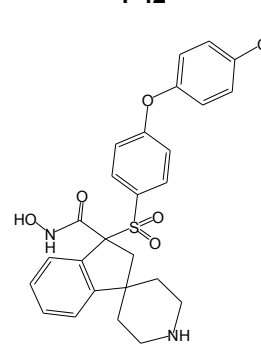
1-42



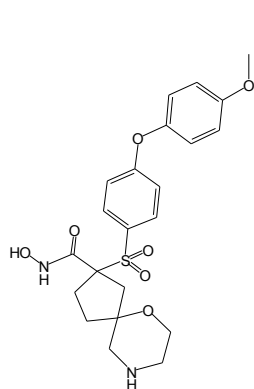
1-43



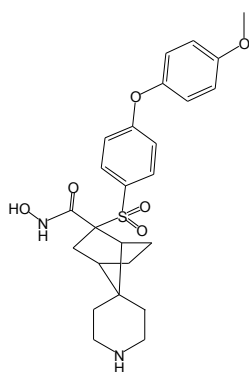
1-44



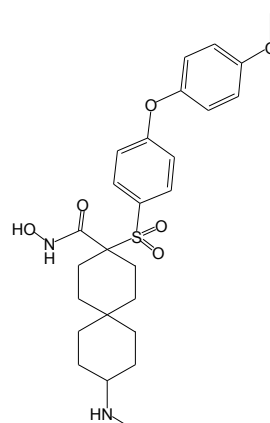
1-45



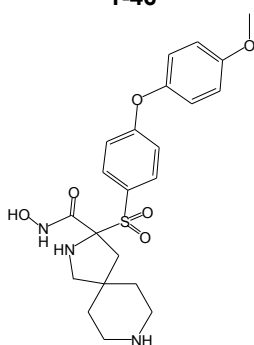
1-46



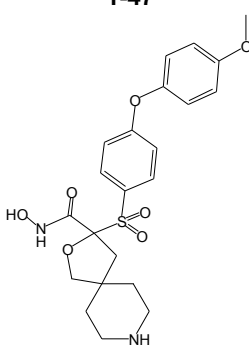
1-47



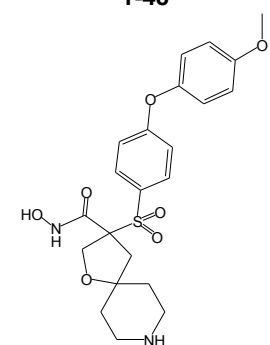
1-48



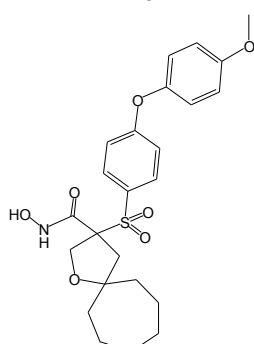
1-49



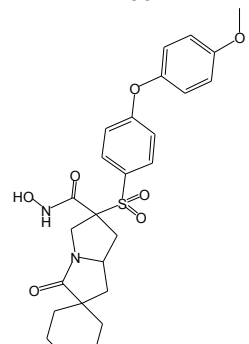
1-50



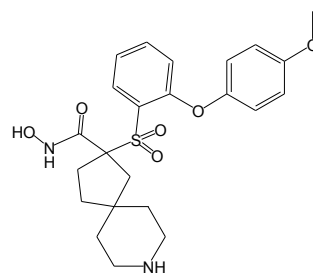
1-51



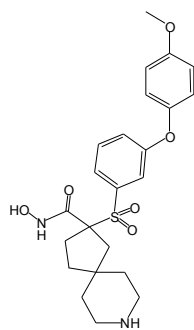
1-52



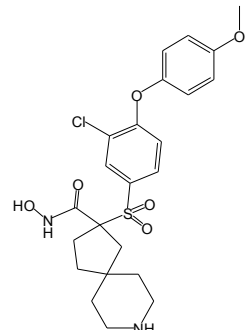
1-53



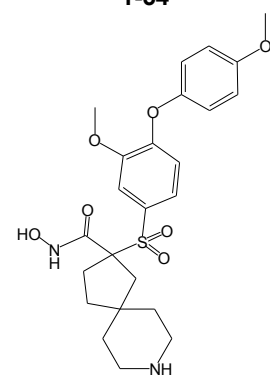
1-54



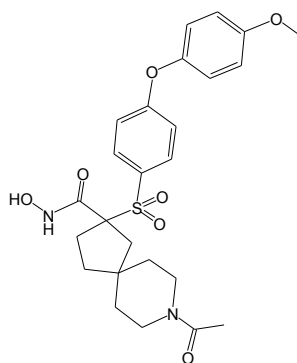
1-55



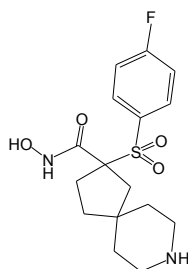
1-56



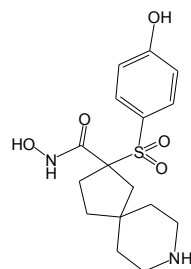
1-57



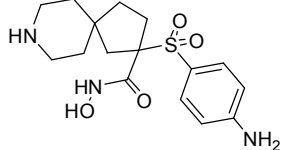
1-58



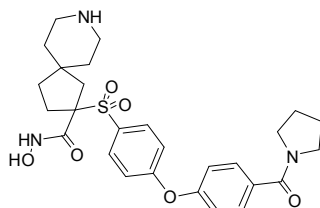
1-59



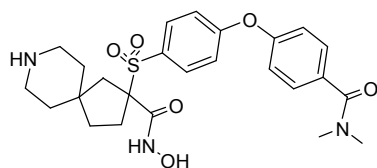
1-60



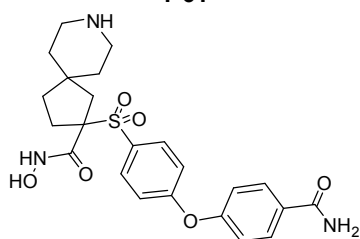
1-61



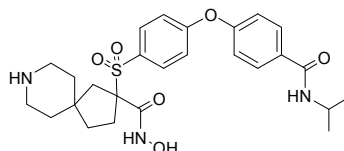
1-62



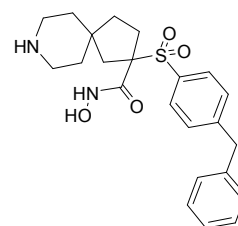
1-63



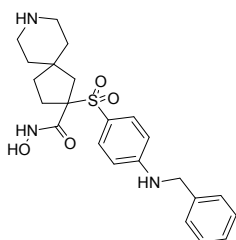
1-64



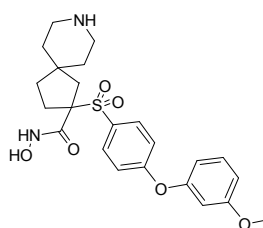
1-65



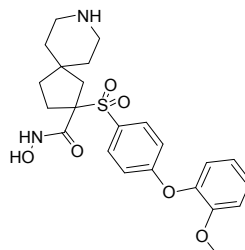
1-66



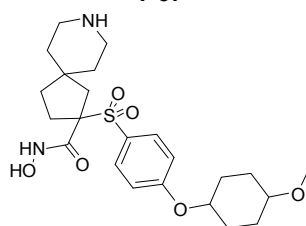
1-67



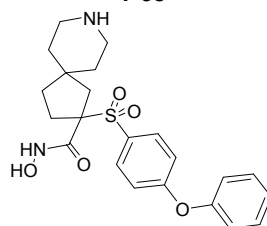
1-68



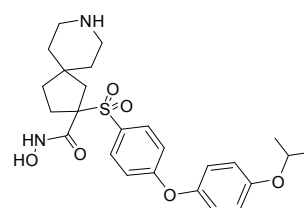
1-69



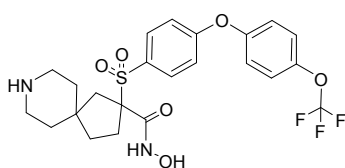
1-70



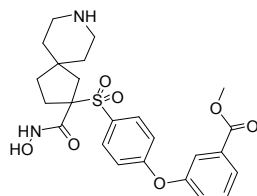
1-71



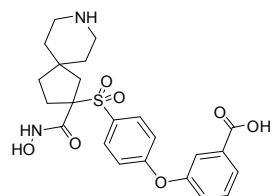
1-72



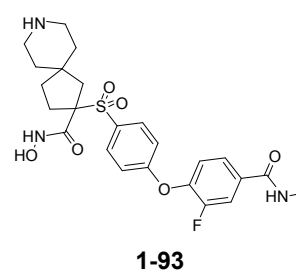
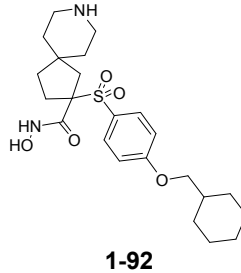
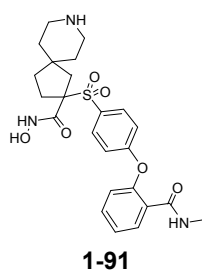
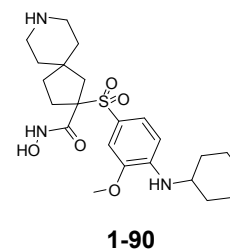
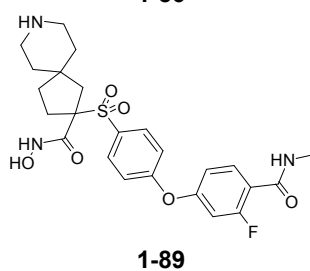
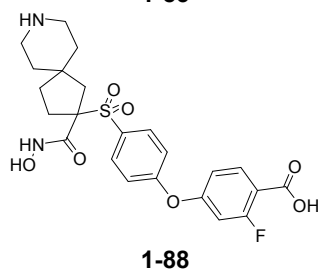
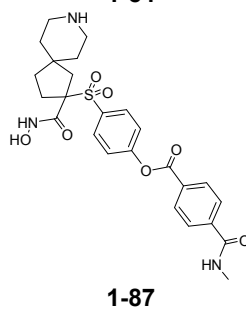
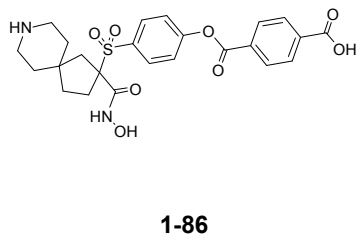
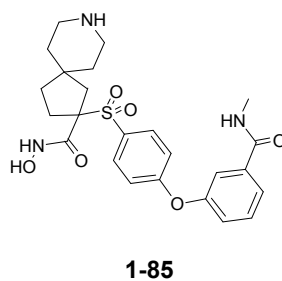
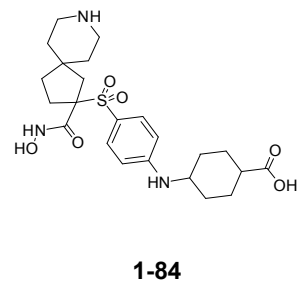
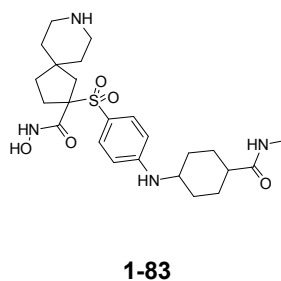
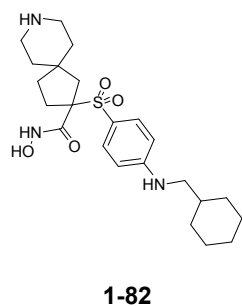
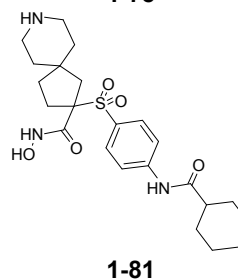
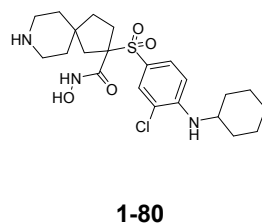
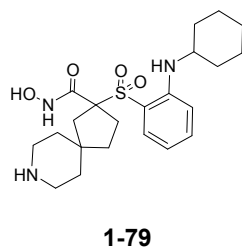
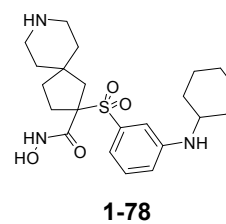
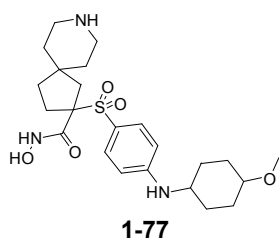
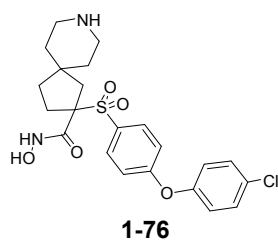
1-73

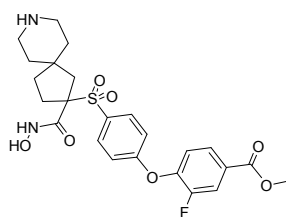


1-74

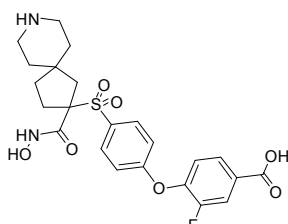


1-75

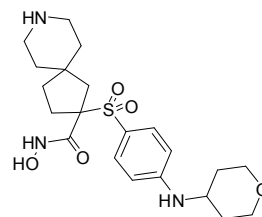




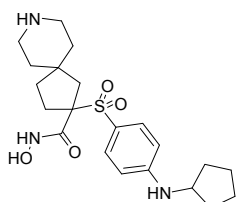
1-94



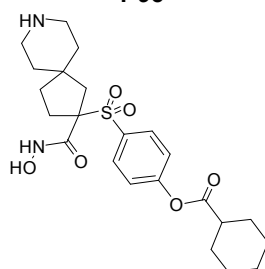
1-95



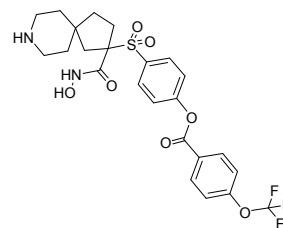
1-96



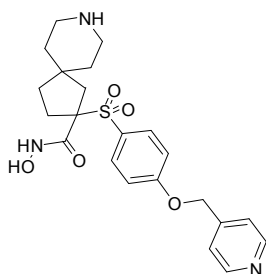
1-97



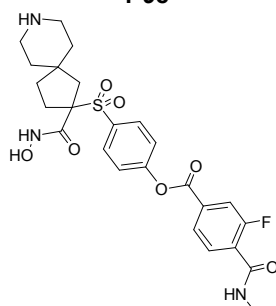
1-98



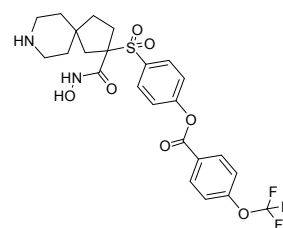
1-99



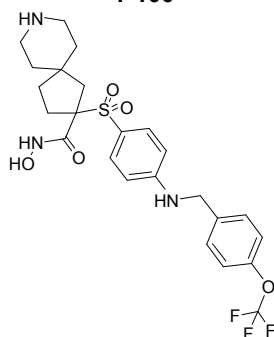
1-100



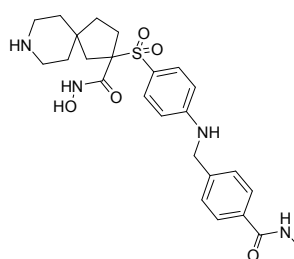
1-101



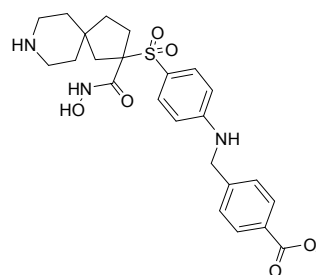
1-102



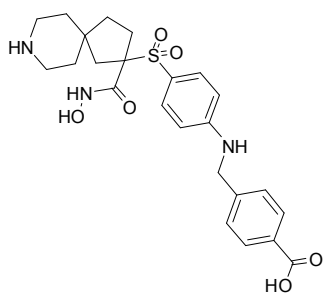
1-103



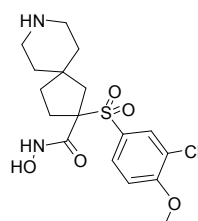
1-104



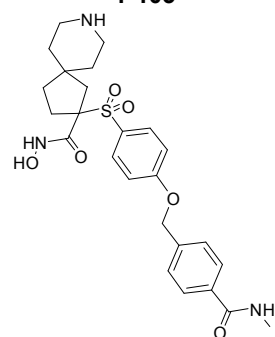
1-105



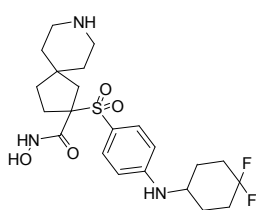
1-106



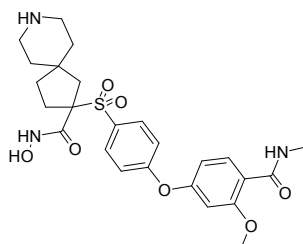
1-107



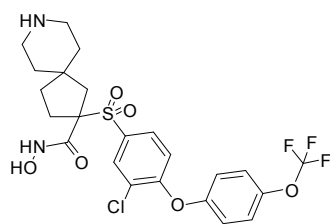
1-108



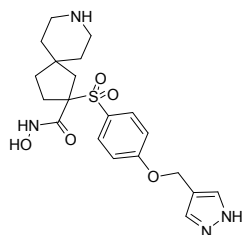
1-109



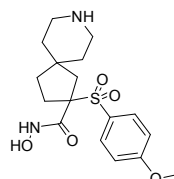
1-110



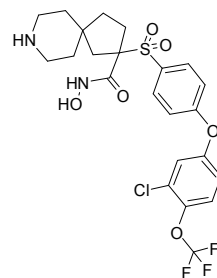
1-111



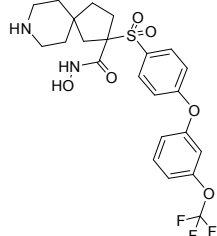
1-112



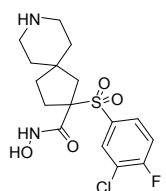
1-113



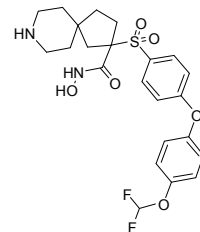
1-114



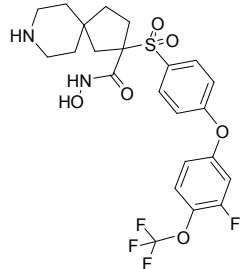
1-115



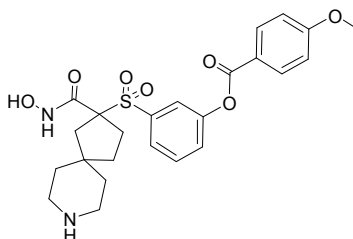
1-116



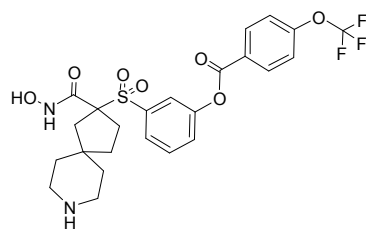
1-117



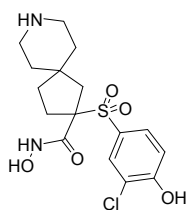
1-118



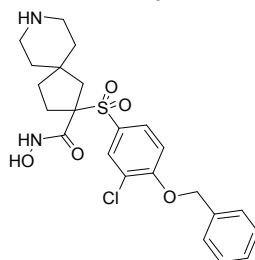
1-119



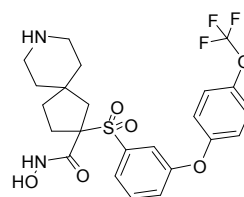
1-120



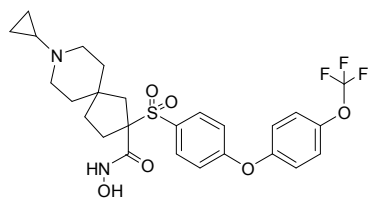
1-121



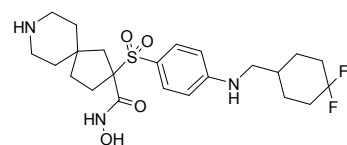
1-122



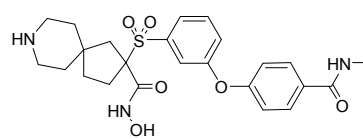
1-123



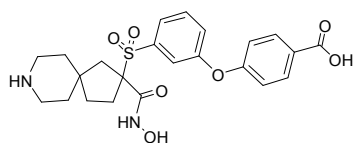
1-124



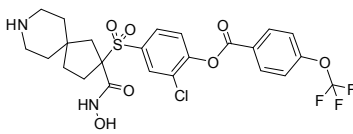
1-125



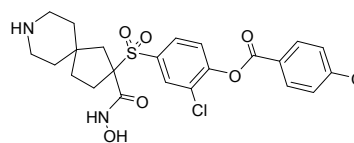
1-126



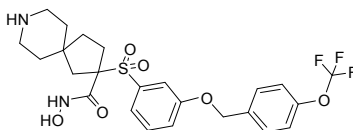
1-127



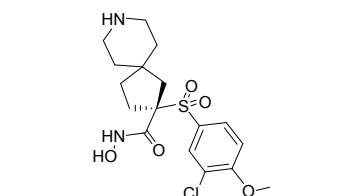
1-128



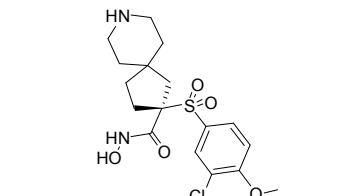
1-129



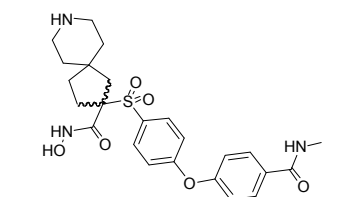
1-130



1-131

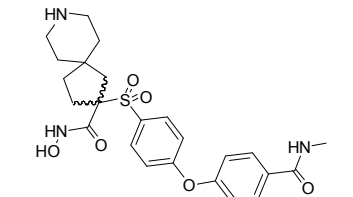


1-132



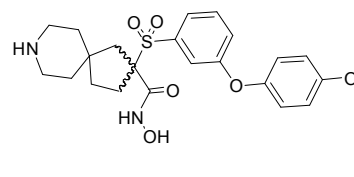
Isómero A*

1-133



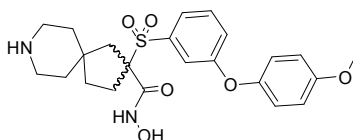
Isómero B*

1-134



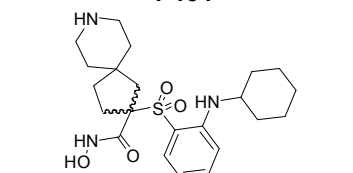
Isómero A*

1-135



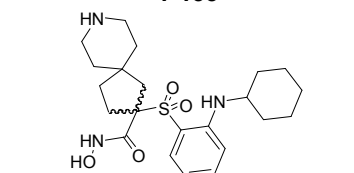
Isómero B*

1-136



Isómero A*

1-137



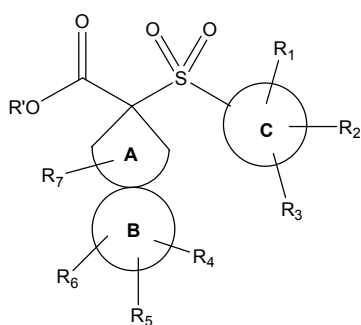
Isómero B*

1-138

*Con respecto a estos compuestos, no se ha intentado identificar las configuraciones absolutas. Sin embargo, en los ejemplos se indica claramente a cuál de los dos isómeros se refiere en términos relativos mediante diferenciación inequívoca entre sus propiedades físicas y/o espectroscópicas.

5

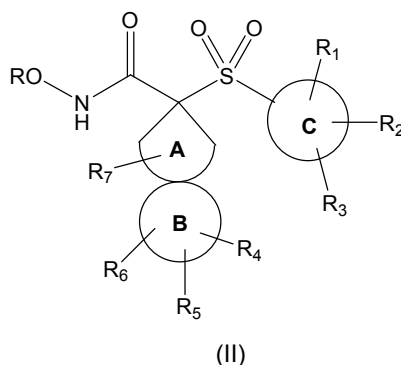
En general, los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(III)

con una hidroxilamina de fórmula RO-NH₂ (IV), donde A, B, C, R₁-R₇ son como se han definido anteriormente; R' es H; y R es un grupo protector de ácido hidroxámico, más particularmente un grupo protector de ácido hidroxámico seleccionado del grupo que consta de tetrahidro-2H-piran-2-iloxi (THP), bencilo, 1-naftilmetilo y dimetoxibencilo (DMB), para dar un compuesto de fórmula (II)

25



y eliminando posteriormente el grupo protector del ácido hidroxámico para dar un compuesto de fórmula (I).

- 15 La primera conversión puede llevarse a cabo en presencia de un agente activante tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC.HCl) e hidroxibenzotriazol (HOBt), preferiblemente en presencia de una base, tal como N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, cloroformo o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura del punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

20 La eliminación del grupo protector del ácido hidroxámico se lleva a cabo por métodos estándar bien conocidos en la técnica como se describe por ejemplo in T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley, 3rd ed. 1999, capítulo 2, pp. 17-200). Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que o bien se acila o alquila el grupo hidroxilo tales como bencilo, éteres tritilo, así como éteres alquílicos, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo y éteres alílicos. Por ejemplo, el grupo protector de ácido hidroxámico es tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi (THP), bencilo, 1 naftilmetilo o dimetiloxyzililo (DMB). Cuando el grupo protector de ácido hidroxámico es THP, la desprotección se lleva a cabo en medio ácido, por ejemplo con HCl, en un disolvente adecuado tal como dioxano.

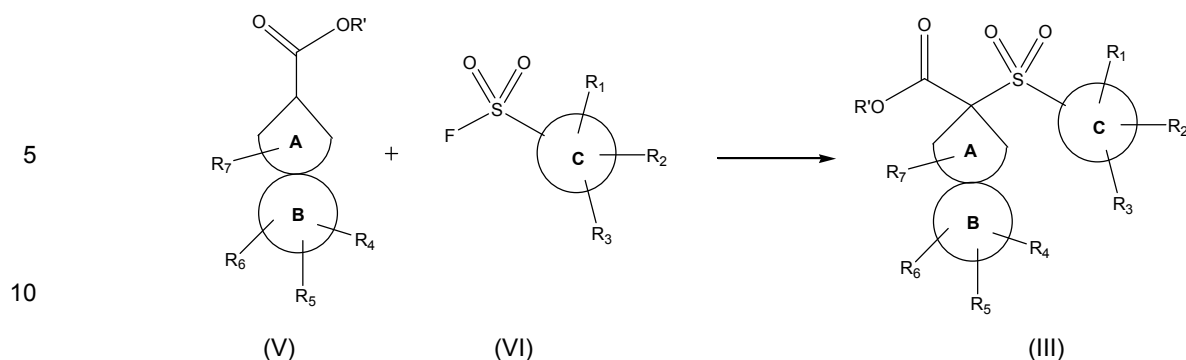
- 30 Los compuestos intermedios de fórmula (II), donde A, B, C, R₁-R₇ y R son como se han definido previamente, también forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (III) en donde R' es H pueden obtenerse mediante la eliminación del grupo protector de un compuesto de fórmula (III) donde R' es un grupo protector de grupo carboxilo por métodos estándar bien conocidos en la técnica como se describe por ejemplo en T. W. Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley, 3rd ed. 1999, capítulo 5, pp. 369-451). Grupos protectores de carboxilo representativos incluyen ésteres de alquilo, arilo o bencilo, ésteres de sililo, amidas o hidrazidas. Por ejemplo, el grupo protector de carboxilo es alquilo (C₁-C₆), bencilo, p-metoxifenilo, trimetilsililo, o [2 (trimetilsilil)-etoxi] metilo (SEM). Cuando el grupo protector de carboxilo es (C₁-C₆), la desprotección se lleva a cabo en medio básico, por ejemplo con LiOH en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano-metanol.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) donde A, B, C, R₁-R₇ son como se han definido anteriormente y R' es H o un grupo protector de carboxilo forma también parte de la invención, con la condición de que el compuesto (III) es distinto de 7-metoxycarbonil-7-fenilsulfonil-2-oxaspiro[2,4] heptano y éster metílico del ácido (2S*, 4R*)-2-fenilsulfonil-4-yodometil-6,11-dioxaspiro[4,6]undecano-2-carboxílico, forman también parte de la invención. Estos compuestos han sido citados en D. Bouyssi et al., "Rearrangement of oxaspiroheptanes to cyclohexanones mediated by lithium iodide", *Synlett* 2000, vol. 5, pp. 749-751 y Osamu Kitagawa et al., "Stereoselective Iodine Atom Transfer [3 + 2] Cycloaddition Reaction with Alkenes Using Unsymmetrical Allylated Active Methine Radicals", *The Journal of Organic Chemistry* 2004, vol. 69, pp. 2607-2610, respectivamente, que describen sólo un procedimiento de síntesis sin describir ninguna aplicación terapéutica.

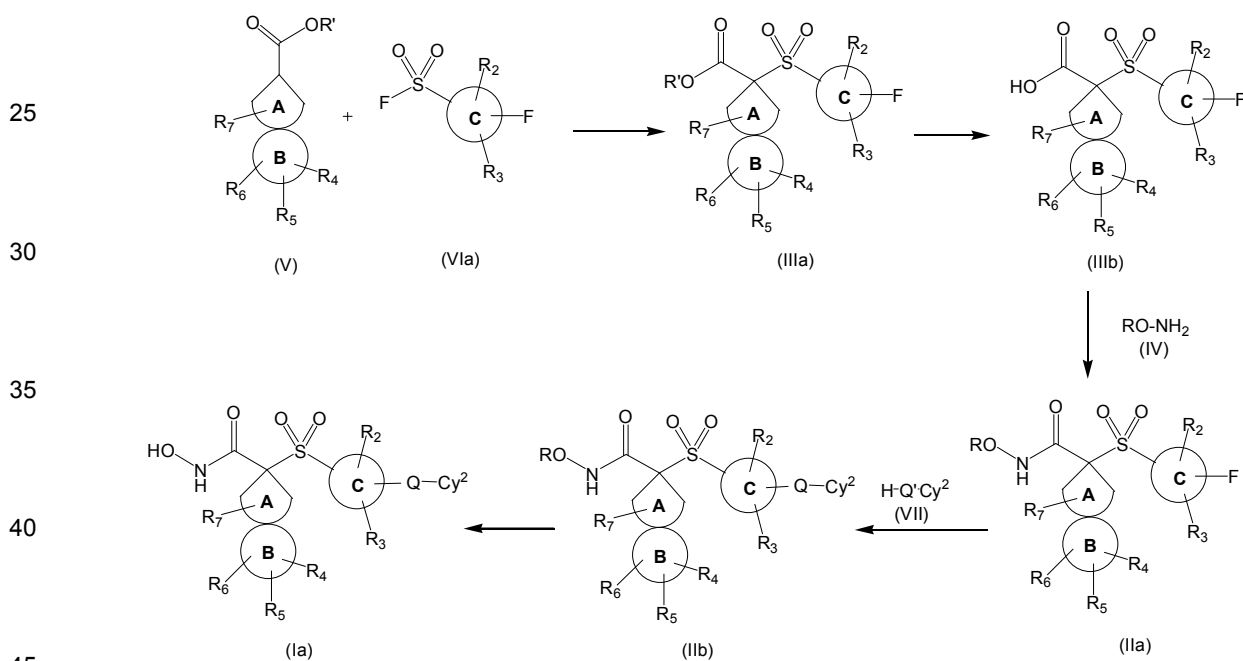
Dado que la estructura química de los compuestos intermedios de fórmula (II) y fórmula (III) coincide principalmente con la estructura química de los compuestos finales de fórmula (I), las realizaciones particulares definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (I) con respecto a las variables A, B, C y R₁-R₇ son también realizaciones particulares de los compuestos intermedios de fórmula (II) y fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse generalmente mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



en la que A, B, C, R₁-R₇ son como se han definido anteriormente y R' es un grupo protector de grupo carboxilo. Esta
 15 conversión se lleva a cabo en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio (LDA), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, ya una temperatura adecuada, preferiblemente -78 °C.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I), donde R¹ is Q-Cy², wherein Q is O, S, SO or SO₂ y Cy² es como se
 20 define como anteriormente (es decir, compuesto de fórmula (Ia)) pueden obtenerse en general como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

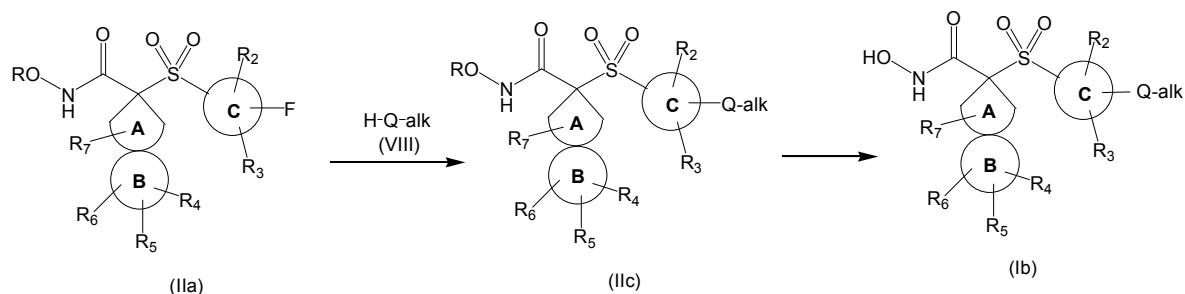
Un compuesto de fórmula (V), donde A, B, R₄-R₇ son como se han definido anteriormente y R' es un grupo de
 50 protector carboxilo, se hace reaccionar como se describe arriba con un compuesto de fórmula (VIa) en la que C, R₂ y R₃ son como anteriormente se han definido, para dar un compuesto de fórmula (IIIa), que se desprotege para dar el ácido carboxílico de fórmula (IIIb) y posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) como ya se ha descrito para dar el compuesto (IIa).

55 El compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H-Q'-Cy² (VII), en donde Q' es O o S, y Cy² es como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (IIb). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, opcionalmente en un disolvente adecuado o sin disolvente, y preferiblemente calentando.

60 Además, un compuesto de fórmula (IIb) donde Q es S se puede oxidar a un compuesto de fórmula (IIb) donde Q es SO o SO₂ en presencia de un agente oxidante, tal como ácido m-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, tales como diclorometano, y preferiblemente a temperatura ambiente.

La desprotección de un compuesto de fórmula (IIb) se obtiene un compuesto de fórmula (Ia) como se definió anteriormente.

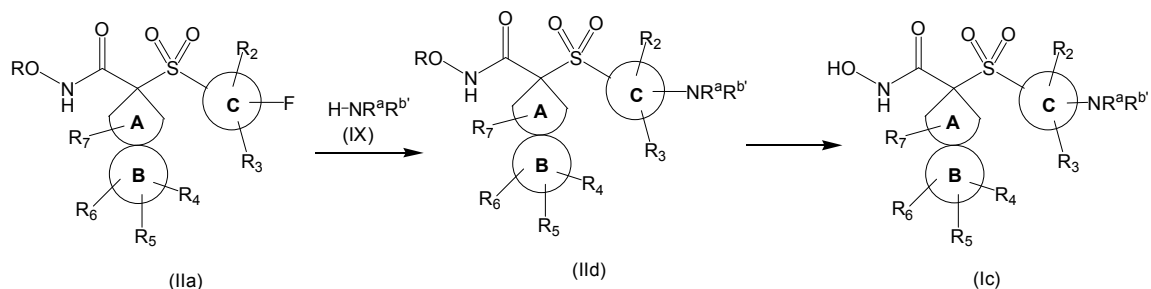
Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es Q-alk, Q es O o S, y alk es alquilo (C_1 - C_{12}) saturado o insaturado opcionalmente sustituido (es decir, compuesto de fórmula (Ib)) pueden obtenerse en general como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 2

10 Así, un compuesto de fórmula (IIa) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula HQ-alk (VIII) en presencia de una base, tal como NaH, opcionalmente en un disolvente adecuado calentamiento o sin disolvente, y preferiblemente. Después de la eliminación del grupo protector en el compuesto resultante de fórmula (IIc), se obtiene el compuesto de fórmula (Ib).

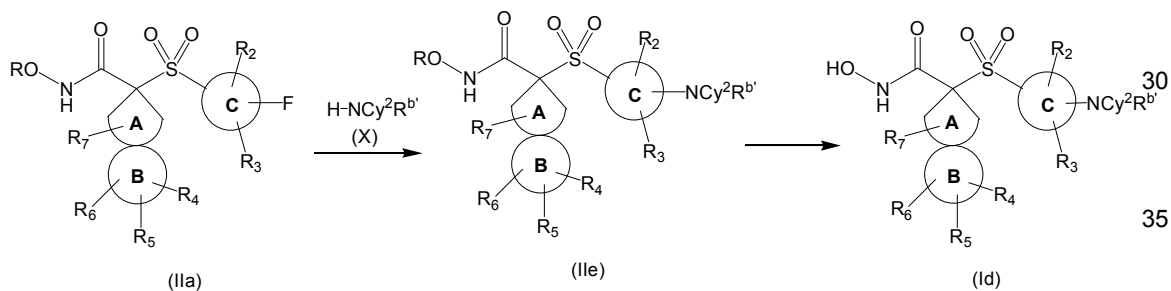
15 Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es $-NR^aR^b$, R^b es alquilo (C_1 - C_{12}) saturado o insaturado opcionalmente sustituido y R^a es H o alquilo (C_1 - C_{12}) saturado o insaturado opcionalmente sustituido (es decir, compuesto de fórmula (Ic)) pueden obtenerse en general como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 3

20 Así, un compuesto de fórmula (IIa) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula $H-NR^bR^a$ (IX), opcionalmente en un disolvente adecuado o sin disolvente, y preferiblemente calentando. Después de la eliminación del grupo protector en el compuesto resultante de fórmula (IIId), se obtiene el compuesto de fórmula (Ic).

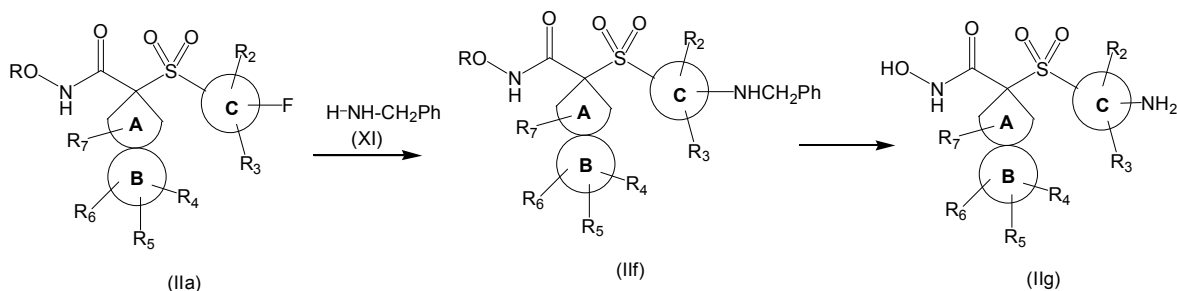
Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es $-NCy^2R^b$ y Cy^2 es un anillo aromático heteroaromático o alifático opcionalmente sustituido, (es decir, compuesto de fórmula (Id)) pueden obtenerse en general como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 4

Así, un compuesto de fórmula (IIa) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{H-NCy}^2\text{R}^{\text{a}}$ (X), opcionalmente en un disolvente adecuado o sin disolvente, y preferiblemente calentando. Después de la eliminación del grupo protector en el compuesto resultante de fórmula (IIe), se obtiene el compuesto de fórmula (Id).

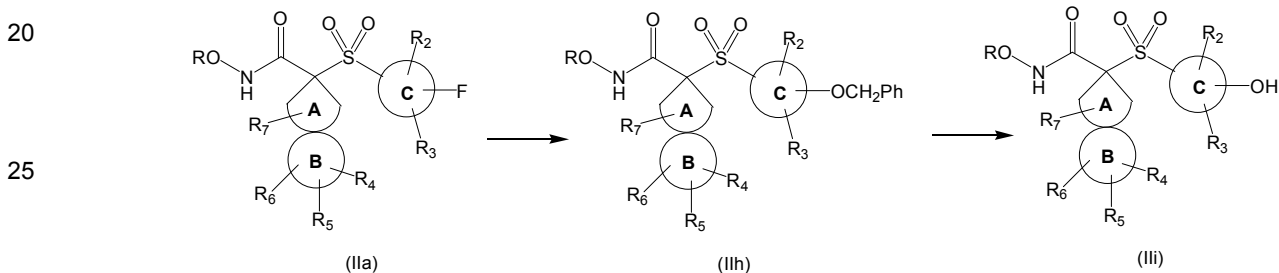
- 5 Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{Y})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{Y})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{Y})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{a}}$ (es decir, compuesto de fórmula (Ie)) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (IIg), que se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 5

- 10 En un primer paso, el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con bencilamina, preferiblemente calentando para dar un compuesto de fórmula (IIf) que puede ser hidrogenado en presencia de Pd/C para dar un compuesto de fórmula (IIg). Este compuesto puede hacerse reaccionar por ejemplo con un haluro de acilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, para dar una amida; o con un isocianato para dar una urea.

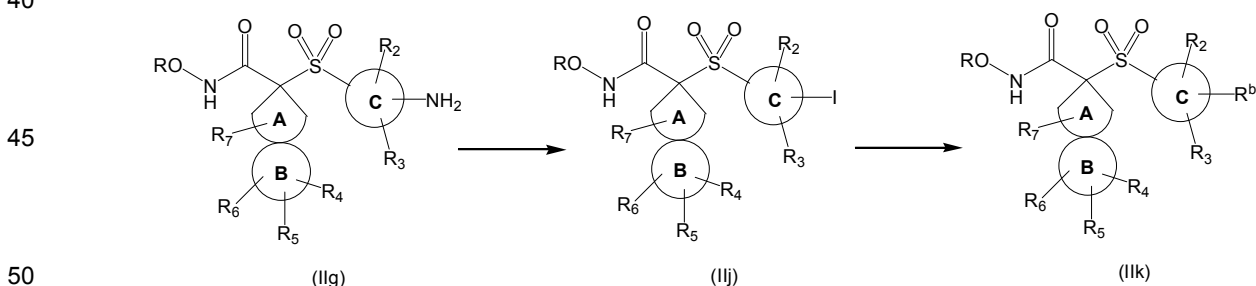
Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es $-\text{OC}(\text{Y})\text{R}^{\text{a}}$ (es decir, compuesto de fórmula (If)) se puede obtener de un compuesto de fórmula (III), que se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 6

- En un primer paso, el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con alcohol bencílico en presencia de una base, tal como NaH, en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, para dar un compuesto de fórmula (IIh) que puede ser hidrogenado en la presencia de Pd/C para dar un compuesto de fórmula (III). Este compuesto puede hacerse reaccionar por ejemplo con un haluro de acilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, preferiblemente a temperatura ambiente para dar un éster.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es R^{a} (es decir, compuesto de fórmula (Ig)) se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (IIk), que se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 7

En un primer paso, el compuesto de fórmula (IIg) se hace reaccionar con yoduro de potasio y NaNO_2 en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo y luego un ácido, tal como HCl concentrado, se añade para dar un compuesto de fórmula (IIj). Este compuesto puede hacerse reaccionar, por ejemplo, con derivados de ácido bórico en la presencia de un catalizador de paladio (acoplamiento de Suzuki) para dar un compuesto de fórmula (IIk).

5

El mismo tipo de reacciones mostradas anteriormente para R_1 puede ser aplicado a R_2 - R_7 .

Alternativamente, las reacciones descritas anteriormente puede llevarse a cabo en un orden diferente. Así, las reacciones llevadas a cabo sobre compuestos de fórmula (II) (es decir, en el ácido hidroxámico protegido) puede llevarse a cabo sobre compuestos de fórmula (III) (es decir el éster carboxílico), y pueden desprotegerse para dar los correspondientes ácidos carboxílicos, que se pueden convertir a los compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente.

10

Los compuestos de fórmulas (V) a (XI) están comercialmente disponibles o pueden obtenerse por procedimientos convencionales de síntesis.

15

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente y veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéutica o veterinariamente aceptable, junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

20

La expresión "cantidad efectiva" como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis específica del compuesto de la invención para obtener un beneficio terapéutico puede variar dependiendo de las circunstancias particulares de cada paciente, incluyendo, entre otros, el tamaño, peso, edad y sexo del paciente, la naturaleza y la etapa de la enfermedad, la agresividad de la enfermedad, y la vía de administración. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg puede ser utilizada.

30

La expresión "excipientes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables" se refiere a materiales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, composiciones o vehículos. Cada componente debe ser farmacéuticamente o veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria. También deben ser adecuados para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, la inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones en consonancia con una relación razonable de beneficio / riesgo.

35

La elección de la formulación farmacéutica o veterinaria dependerá de la naturaleza del compuesto activo y su vía de administración. Cualquier vía de administración puede ser utilizado, por ejemplo la administración oral, parenteral y tópica.

40

Por ejemplo, la composición farmacéutica o veterinaria puede formularse para administración oral y pueden contener uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas preparaciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, y agentes humectantes aceptables.

45

La composición farmacéutica o veterinaria puede formularse para administración parenteral en combinación con portadores convencionales inyectables líquidos, tales como agua o alcoholes adecuados. Excipientes farmacéuticos o veterinarios convencionales para la inyección, tales como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, y tampones, pueden ser incluidos en tales composiciones. Estas composiciones farmacéuticas o veterinarias se pueden inyectar por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

50

La composición farmacéutica o veterinaria se puede formular para administración tópica. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en los que el compuesto se dispersa o se disuelve en excipientes adecuados. Las composiciones tópicas de la invención se pueden administrar mediante un material portador, que puede ser un soporte sólido. Así, también forma parte de la invención una composición tópica que comprende un material portador, que puede ser un soporte sólido. Ejemplos ilustrativos no limitantes de soportes sólidos incluyen textiles inteligentes, apósitos, revestimientos, esponjas, tiritas, compresas higiénicas, compresas, escayolas, etc. La fabricación de tales composiciones se puede realizar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mezclando las combinaciones de la invención y el material portador.

60

Las composiciones farmacéuticas o veterinarias pueden estar en cualquier forma, incluyendo, entre otros, comprimidos, pellets, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, o formas polvo seco

formas adecuadas para su reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o retardada.

Los excipientes adecuados y/o vehículos, y sus cantidades, se pueden determinar fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con el tipo de formulación está preparando.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antihemorrágicos y antifibrinolíticos y pueden utilizarse en un amplia gama de aplicaciones terapéuticas. En cirugía, los agentes antifibrinolíticos, además de reducir la hemorragia post-operatorio, pueden ser una alternativa a la transfusión de sangre y otros hemoderivados por ejemplo en cirugía de corazón, hígado y ortopédica, y también en el contexto de la cirugía oncológica en órganos ricos en activadores fibrinolisis (próstata, útero). En los pacientes con trauma los agentes antifibrinolíticos pueden reducir la mortalidad por cualquier causa y la muerte por sangrado. Además, los agentes antifibrinolíticos de la invención también puede utilizarse para controlar el sangrado en fibrinolisis, por ejemplo, en los casos de infarto agudo de miocardio y el ictus isquémico y hemorragias mayores o intracraneales. Además, los agentes antifibrinolíticos de la invención son útiles en el tratamiento de hemorragias locales, por ejemplo, después de una extracción dental, en particular, en pacientes con coagulopatías congénitas, como la hemofilia o pacientes con diabetes; en el tratamiento de menorragia en mujeres asociada a coagulopatías congénitas o adquiridas, así como en la hemorragia post-parto, y en el tratamiento de las hemorragias de origen gastrointestinal y urológico, incluyendo la prostatectomía.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y variaciones de la misma no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Por otra parte, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia después del examen de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas aquí.

EJEMPLOS

Procedimiento General para el método de purificación Prep-HPLC:

La medición HPLC se realizó empleando un Gilson 281 de bomba 233 (binario), un autosampler, y un detector de UV. Las fracciones se detectaron por LC-MS. El detector de MS se ha configurado con una fuente de ionización por electrospray. La temperatura de la fuente se mantuvo a 300-350 °C.

Método 1
El HPLC de fase inversa se llevó a cabo con Luna C18 (100 x 30 mm; 4µm). Disolvente A: agua con 0,075% de ácido trifluoroacético; Disolvente B: acetonitrilo con 0,075% de ácido trifluoroacético. Gradiente: A temperatura ambiente, 20% de B a 40% de B durante 6 minutos a 25 mL/min; entonces B a 40% a 25 mL/min durante 2 min, detector de UV.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

Boc: terc-butoxicarbonilo

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

Et₃N: trietilamina

TLC: cromatografía de capa fina

PE: éter de petróleo

AE/EtOAc: acetato de etilo

ACN: acetonitrilo

t.a.: Temperatura ambiente

Rt: tiempo de retención

THF: tetrahidrofurano

LDA: diisopropilamida de litio

EDC.HCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

HOBt: hidroxibenzotriazol

THP-O-NH₂: N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) amina

MeOH: metanol

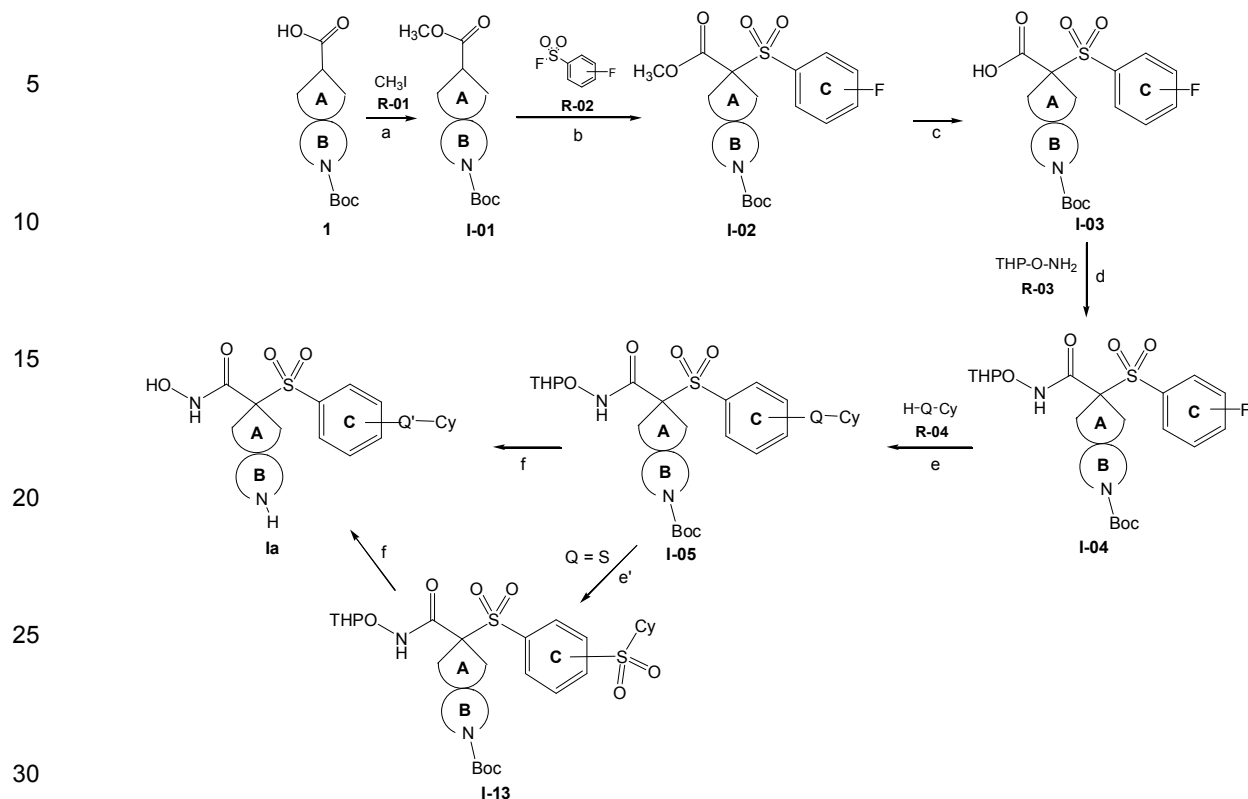
NMM: N-metilmorfolina

m-CPBA: ácido m-cloroperbenzoico

DCM: diclorometano

DMSO: dimetilsulfóxido

Ruta sintética 1a



Condiciones: a. K_2CO_3 (2 eq), CH_3I (1.5 eq) en DMF, t.a.; b. LDA (1.25 M) en THF, 1 hora a -78°C ; después, R-02 (2 eq), 1 hora a -78°C ; c. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 eq) en THF/MeOH/ H_2O (3/3/2), t.a.; d. EDC.HCl (2 eq), HOBT (2 eq), THP-O-NH₂ (1.5 eq), NMM (3 eq) en DMF, t.a.; e. R-04 (1.5 - 3 eq), Cs_2CO_3 (2 - 3 eq), 12 horas a 90°C ; e'. m-CPBA (4 eq) en DCM, t.a. (Q=S to Q'=SO₂); f.- HCl / Dioxane, t.a. durante 1 hora.

En el esquema anterior Q es O o S, Q' es Q o SO₂ y Cy es fenilo o un heteroarilo de 5- a 6-miembros y puede ser sustituido opcionalmente.

Preparación del intermedio I-01a: éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-8-azaespiro[4,5] decano-3-carboxílico
A una solución de 8-terc-butoxicarbonil-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico (20 g, 0,071 moles), disponible comercialmente de Wuxi AppTec, en DMF (200 mL) se añadió K_2CO_3 (18,59 g, 2 eq), entonces el compuesto CH_3I (14,34 g, 1,5 eq) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Después de que el TLC (PE/AE 5:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico (20,38 g, 97,09%) como un aceite amarillo pálido que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+1): 298 calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$.

Preparación del reactivo R-02a: fluoruro de 4-fluorobencenosulfonilo

A una solución de compuesto cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (50 g, 0,256 moles) en ACN (500 mL) se añadió KF (74,36 g, 5 eq) y 18-crown-6 (2 g) a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se detectó por LC-MS, entonces se añadió NaHCO_3 saturado acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo fluoruro de 4-fluorobencenosulfonilo (46,70 g) como aceite amarillo pálido que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M +1): 179 calc. de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$.

Preparación del intermedio I-02a: éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico

A una solución del compuesto I-01a (18,38 g, 0,062 mol) en THF (200 mL) se añadió LDA (102 mL, 1,25 M) a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 1 h, se añadió el compuesto fluoruro de 4-fluorobencenosulfonilo (22,23 g, 2

- eq) a la solución, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 5:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que fue purificado por cromatografía en columna (eluyendo con EA/PE = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto puro I-02A (18,94 g, 67,03%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 456 calc. de C₂₂H₃₀FNO₆S.

Preparación del intermedio I-03a: ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-8-azaespiro[4,5]decano-3-carboxílico

- 10 A una solución del compuesto I-02a (10 g, 0,022 mol) en THF/MeOH/H₂O (3/3/2, 80 mL) se añadió LiOH·H₂O (9,23 g, 10 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de que el TLC (PE/AE 5:1) mostrara que los materiales iniciales se habían consumido completamente, a continuación, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2-3 con HCl 1N y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo I-03a (9,60 g, 98,97%) como un aceite amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa. ESI-MS (M+1): 442 calc. de C₂₁H₂₈FNO₆S.

Preparación del intermedio I-04a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-fluorofenilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

- 20 A una solución del compuesto I-03a (9,60 g, 0,022 moles) en DMF (100 mL) se añadió EDC·HCl (8,40 g, 2 eq), HOBT (5,85 g, 2 eq), THP-O-NH₂ (3,86 g, 1,5 eq), NMM (6,67 g, 3 eq) a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purifica por cromatografía en columna (eluyendo con EA/PE = 50:1 a 2:1) para dar el compuesto puro I-04a (9,0 g, 75,76%) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 541 calc. de C₂₆H₃₇FN₂O₇S.

25

Preparación del intermedio I-05a: 8-terc-butoxicarbonil-3-[4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

- 30 A una solución del compuesto I-04a (200 mg, 0,37 mmol) en DMF (5 mL) se añadió p-metoxifenol (69 mg, 1,5 eq) y Cs₂CO₃ (241 mg, 2eq), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 2:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo que se purificó por Prep-TLC (PE/AE 2:1) para dar el compuesto puro I-05a (150 mg, 63,03%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 645 calc. para C₃₃H₄₄N₂O₉S.

35 Preparación del compuesto 1-03: N-hidroxi-3-[4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil]-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Una solución de intermedio I-05a (150 mg, 0,233 mmol) en HCl/dioxano (4 M/L, 5 mL) se agitó a t.a. durante 1 hora, después se concentró para dar el producto crudo que se purificó por Prep-HPLC (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto puro 1-03 (50 mg, 46,73%) como un sólido rojo. Rt: 2,63, ESI-MS (M+1): 461 calc. para C₂₃H₂₈N₂O₆S.

40

Preparación del compuesto 1-59: 3-(4-fluorofenilsulfonil)-N-hidroxi-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Seguendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto 1-03 pero a partir del intermedio I-04a, se obtuvo el compuesto 1-59. Rt: 2,11, ESI-MS (M+1): 356 calc. de C₁₆H₂₁FN₂O₄S.

- 45 Siguiendo la misma ruta sintética 1a, y utilizando los mismos reactivos que para el compuesto 1-03 a menos que se indique lo contrario en la siguiente tabla, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Rt	[M+1] ⁺	LC-MS Método	Materiales de partida
1-01	2.51 y 2.71	475.2	1	Ácido 4-terc-butoxi-carbonil-4-azaspiro[5.5]-undecano-9-carboxílico (1)
1-06	2.74	489.2	1	4-(metoxicarbonil) fenol (R-04)
1-07	2.29	475.2	1	Ácido 4-hidroxibenzoico (R-04)
1-08	3.04	488.2	1	4-hidroxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-09	3.30	487.3	1	4-terc-butilfenol (R-04)
1-12	3.23	462.2	1	6-metoxipiridin-3-ol (R-04)
1-13	3.06	488.2	1	N-(4-hidroxifenil)acetamida (R-04)
1-15	3.77	477.2	1	4-metoxibencenotiol (R-04)
1-17	3.31	509.2	1	4-metoxibencenotiol (R-04) via I-13
1-19	3.53	445.2	1	p-cresol (R-04)
1-22	2.58	488.3	1	4-((Dimetilamino)metil)fenol (R-04)
1-21	2.50	499.2	1	p-trifluorometilfenol (R-04)

Ejemplo	Rt	[M+1] ⁺	LC-MS Método	Materiales de partida
1-43	3,38	433,2	1	Ácido 6-terc-butoxicarbonil-6-azaespiro[2.5]octano-2-carboxílico (1) y p-metoxifenol (R-04)
1-54	2,31	461,2	1	p-metoxifenol (R-04)
1-55	2,18	461,2	1	p-metoxifenol (R-04)
1-62	3,28	528,2	1	4-hidroxifenil-pirrolidin-1-il-metanona (R-04)
1-63	3,06	502,3	1	4-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida (R-04)
1-64	2,82	474,2	1	4-hidroxibenzamida (R-04)
1-65	3,24	516,2	1	4-hidroxi-N-isopropil-benzamida (R-04)
1-68	3,44	461,2	1	m-metoxifenol (R-04)
1-69	3,31	461,2	1	o-metoxifenol (R-04)
1-70	3,08	467,2	1	4-metoxiciclohexanol (R-04)
1-71	3,35	432,1	1	Fenol (R-04)
1-72	3,81	489,2	1	4-isopropoxifenol (R-04)
1-73	3,90	515,2	1	4-(trifluorometoxi)fenol (R-04)
1-74	3,49	489,3	1	3-hidroxibenzoato de metilo (R-04)
1-75	3,13	475,2	1	Ácido 3-hidroxibenzoico (R-04)
1-76	3,72	466,1	1	4-clorofenol (R-04)
1-85	2,82	488,1	1	3-hidroxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-88	1,89	493,2	1	Ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (R-04)
1-89	1,78	506,2	1	2-fluoro-4-hidroxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-91	3,41	488,1	1	2-hidroxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-93	2,10	506,2	1	3-fluoro-4-hidroxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-94	2,58	507,2	1	3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (R-04)
1-95	3,48	493,2	1	Ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (R-04)
1-110	2,69	518,3	1	4-hidroxi-2-metoxi-N-metilbenzamida (R-04)
1-114	2,78	549,2	1	3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (R-04)
1-115	2,60	515,2	1	3-(trifluorometoxi)fenol (R-04)
1-117	2,37	497,1	1	4-(difluorometoxi)fenol (R-04)
1-118	2,66	533,2	1	3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenol (R-04)
1-123	3,39	515,1	1	4-(trifluorometoxi)fenol (R-04)
1-126	1,71	488,1	1	4-hidroxi-2-N-metilbenzamida (R-04)
1-127	1,85	475,2	1	Ácido 4-hidroxibenzoico (R-04)

Ruta sintética 2a

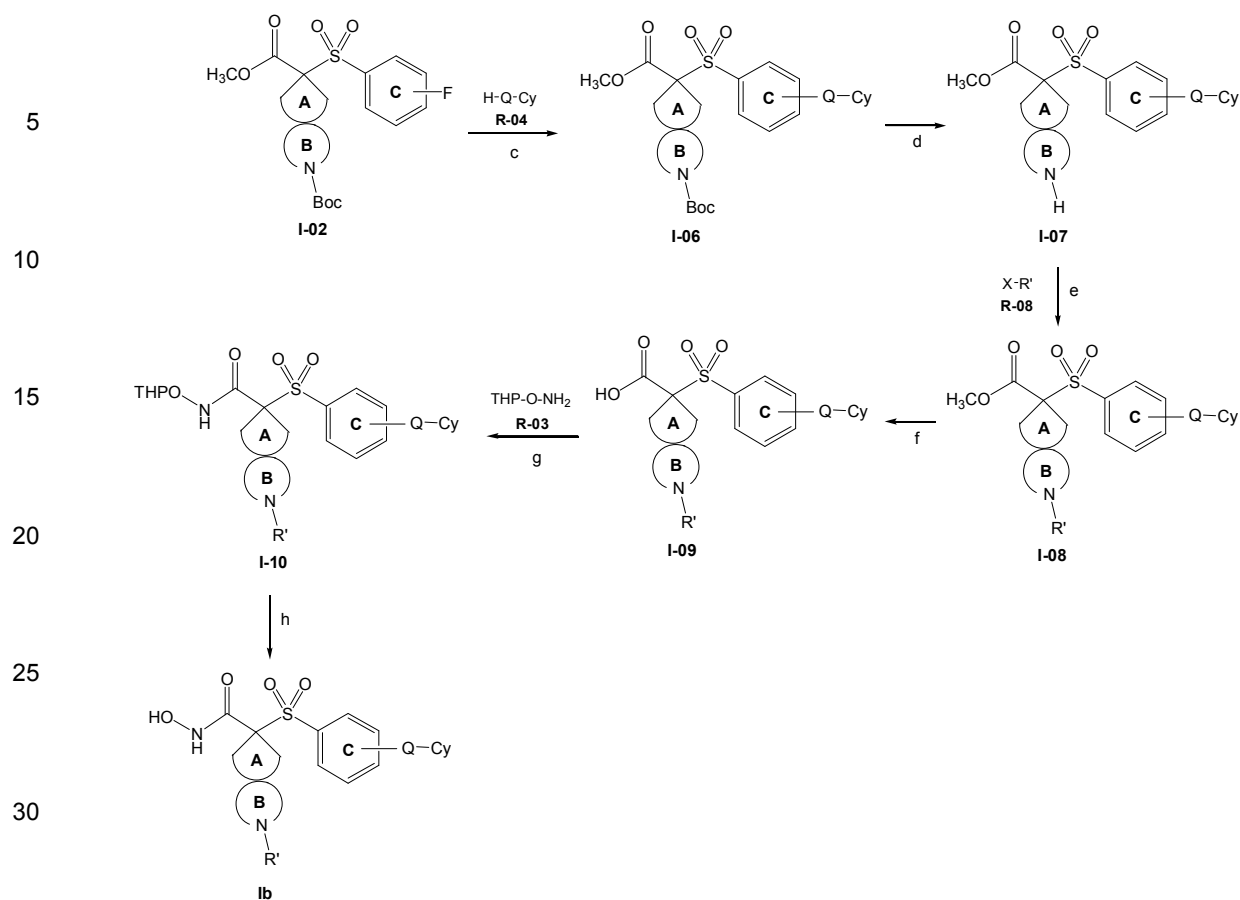
5

10

15

20

25



35 Condiciones: c. R-04 (1.5 - 3 eq), Cs₂CO₃ (2 - 3 eq), 12 horas a 90 °C; d. HCl in dioxane (4M), t.a.; e. K₂CO₃(2 eq), R-08 (1.5 eq) en ACN, t.a.; f. LiOH.H₂O (10 eq) en THF/MeOH/H₂O (3/3/2), t.a.; g. EDC.HCl (2 eq), HOBt (2 eq), THP-O-NH₂ (1.5 eq), NMM (3 eq) en DMF, t.a.; h.- HCl / Dioxane, t.a. durante 1 hora.

En el esquema anterior Q es O o S; X es halógeno; R' es una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituido; y Cy es fenilo o un heteroarilo de 5- a 6-miembros y puede estar opcionalmente sustituido.

Preparación del intermedio I-06a: éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-[4-(4-metoxifenoxi) fenilsulfonil]-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico

A una solución del compuesto I-02a (900 mg, 1,97 mmol) en DMF (120 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1,92 g, 5,9 mol) y 4-metoxifenol (490 mg, 3,95 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo que se purifica por cromatografía de columna (EA:PE = 1:30-1:5) para dar el compuesto I-06A (600 mg, 54,0%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 560 calc. de C₂₉H₃₇NO₈S.

Preparación del intermedio I-07a: éster metílico del ácido 3-[4-(4-metoxifenoxi) fenilsulfonil]-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico

Una solución del compuesto I-06a (500 mg, 0,89 mmol) en HCl/dioxano (4M, 6 mL) se agitó a t.a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto I-07a (500 mg, crudo). ESI-MS (M+1): 461 calc. de C₂₄H₂₉NO₆S.

Preparación del intermedio I-08a: éster metílico del ácido 3-[4-(4-metoxifenoxi) fenilsulfonil]-8-metil-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico

A una solución de intermedio I-07a (181 mg, 0,39 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió K₂CO₃ (107 mg, 0,78 mmol), MeI (28 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que el TLC mostrara que la mayor parte del material de partida se había consumido, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto crudo I-08a (110 mg, 59,7%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 588 calc. de C₂₆H₃₃NO₆S.

Preparación del intermedio I-09a: ácido 3-[4-(4-metoxifenoxi) fenilsulfonil]-8-metil-8-azaespiro [4,5] decano-3-carboxílico

A una solución de intermedio I-08 (110 mg, 0,23 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3/3/2, 8 mL) se añadió LiOH.H₂O (195 mg, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de que el TLC mostrara que la mayoría de los materiales iniciales se habían consumido completamente, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo I-09a (100 mg, 94,0%) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 460 calc. de C₂₄H₂₉NO₆S.

10 Preparación del intermedio I-10a: 3-[4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil]-8-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

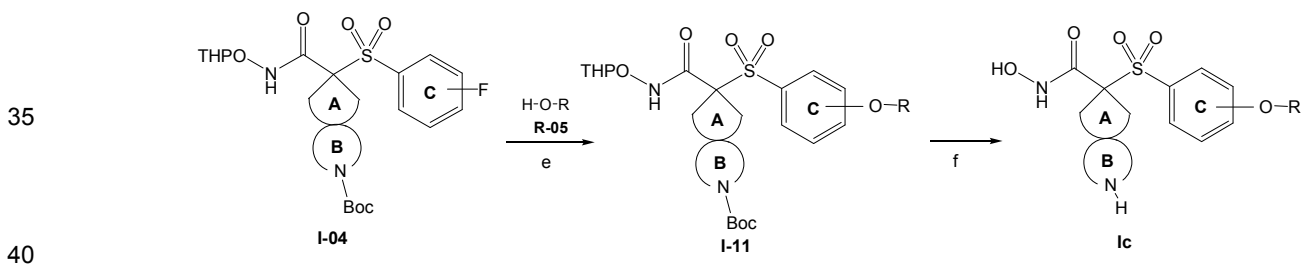
A una solución del intermedio I-09a (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (10 mL) se añadió EDCI (84 mg, 0,44 mmol), HOBT (59 mg, 0,44 mmol), THP-O-NH₂ (51,5 mg, 0,44 mmoles), NMM (66 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo que se purifica por cromatografía en columna (EA:PE = 1:50-1:4) para dar el compuesto I-10a (78 mg, 64,0%) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 559 calc. para C₂₉H₃₈N₂O₇S.

20 Preparación del compuesto 1-04: N-hidroxi-3-[4-(4-metoxifenoxi)-fenilsulfonil]-8-metil-8-azaespiro[4,5]decano-3-carboxamida

Una solución del intermedio I-10a (78 mg, 0,14 mmol) en HCl/dioxano (4 M/L, 10 mL) se agitó a ta durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo que se purificó por Prep-HPLC (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto puro 1-04 (14,7 mg, 22,0%) como un sólido amarillo pálido. Rt: 2,66, ESI-MS (M+1): 475 calc. para C₂₄H₃₀N₂O₆S.

25 Siguiendo la misma ruta sintética 2a, y utilizando los mismos reactivos que para el compuesto 1-04 a menos que se indique lo contrario en la siguiente tabla, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	LC-MS Método	Materiales de partida
1-02	2,59 y 2,74	489,3	1	Ácido 4-terc-butoxi-carbonil-4-azaspiro[5.5]-undecano-9-carboxílico (1)
1-28	2,56	517,2	1	1-chloropropan-2-ona (R-08)
1-29	2,52	519,2	1	2-bromoacetato de terc-butilo (R-08)
1-30	2,96	557,2	1	Bromuro de 3,3,3-trifluoropropilo (R-08)
1-31	2,80	503,2	1	1-Bromopropano (R-08)
1-32	2,79	501,3	1	Bromuro de ciclopropilo (R-08)
1-33	3,09	518,2	1	Cloruro metilcarbámico (R-08)
1-34	2,39	537,3	1	Iodobenceno (R-08)
1-35	2,26	538,3	1	2-Bromopiridina (R-08)
1-36	3,12	551,3	1	Bromuro de bencilo (R-08)
1-37	2,52	552,3	1	4-(Bromometil) piridina (R-08)
1-39	2,47	541,2	1	4-(Bromometil)-1H-imidazol (R-08)
1-58	3,21	503,2	1	Cloruro de acetilo (R-08)
1-124	3,53	555,2	1	Bromuro de ciclopropilo (R-08)

30 Ruta sintética 1b

Condiciones: e. R-05 (4 eq), NaH (4 eq), después 30 min a t.a., 12h a 90 °C; f.- HCl / Dioxane, t.a. durante 1 hora

45 En el esquema anterior R es una cadena de hidrocarburo que puede estar opcionalmente sustituida.

Preparación del intermedio I-11a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

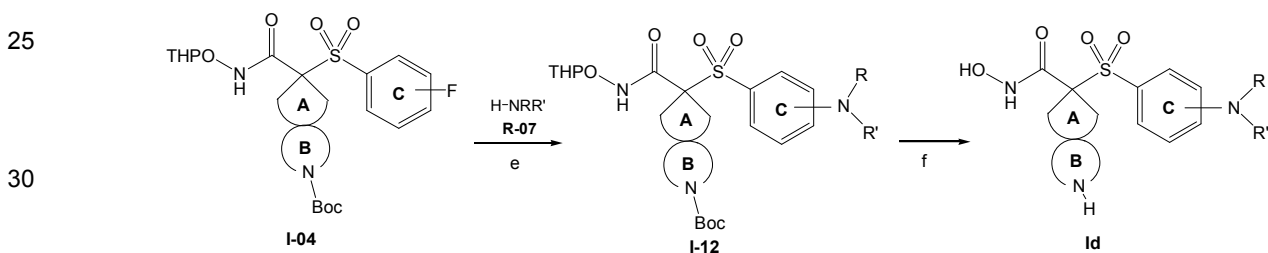
A una solución de 2-(piperidin-1-il) etanol (191 mg, 4 eq) en DMF (5 mL) se le añadió NaH (36 mg, 4 eq), a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió el intermedio I-04a (200 mg, 0,37 mmol), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 2:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo que se purificó mediante Prep-TLC (PE/AE=2:1) para dar puro intermedio I-11a (184 mg, 76,67%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 650 calc. para C₃₃H₅₁N₃O₈S.

Preparación del compuesto 1-11: N-hidroxi-3-(4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenilsulfonil)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Una solución de intermedio I-11a (180 mg, 0,277 mmol) en HCl/dioxano (5 mL) se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró para dar el producto crudo mediante Prep-HPLC (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto puro 01.11 (58.40 mg, 45,27%) como un sólido amarillo pálido. Rt: 2,14. ESI-MS (M+1): 466 calc. para C₂₃H₃₅N₃O₅S.

Siguiendo la misma ruta sintética 1b, y utilizando los mismos reactivos que para el compuesto 1-11 salvo indicación en contrario en la siguiente tabla, los siguientes compuestos se obtuvieron:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	LC-MS Método	Materiales de partida
1-05	2.80	425.2	1	3-metilbutan-1-ol (R-05)
1-10	2.50	466.2	1	1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (R-05)
1-18	3.67	437.2	1	Ciclohexanol (R-05)
1-20	3.50	445.2	1	alcohol bencílico (R-05)
1-92	2,65	451,2	1	Ciclohexilmetanol (R-05)
1-99	3,30	529,0	1	4-(trifluorometoxi)fenilmetanol (R-05)
1-100	2,96	446,1	1	Piridin-4-il-metanol (R-05)
1-108	1,98	502,3	1	4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (R-05)
1-112	2,57	435,1	1	1H-pirazol-4-il-metanol (R-05)
1-113	2,56	369,1	1	Metóxido de sodio (R-05)
1-130	2,97	529,2	1	4-(trifluorometoxi)fenilmetanol (R-05)

Ruta sintética 1c

Condiciones: e. R-07 (10 eq), 12h a 100 °C; f.- HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora

En el esquema anterior R' es R o H, y R es una cadena de hidrocarburo que puede estar opcionalmente sustituida.

Preparación del intermedio I-12a: 8-terc-butoxicarbonil-3-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenilsulfonil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Una solución de intermedio I-04a (100 mg, 0,185 mmol) y 4-metoxipiperidina (213 mg, 10 eq) se agitó a 100 °C durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 2:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo que se purificó por Prep-TLC (PE/AE 1:1) para dar puro intermedio I-12a (50 mg, 42,74%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 636 calc. para C₃₂H₄₉N₃O₈S.

Preparación del compuesto 1-16: N-hidroxi-3-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenilsulfonil]-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

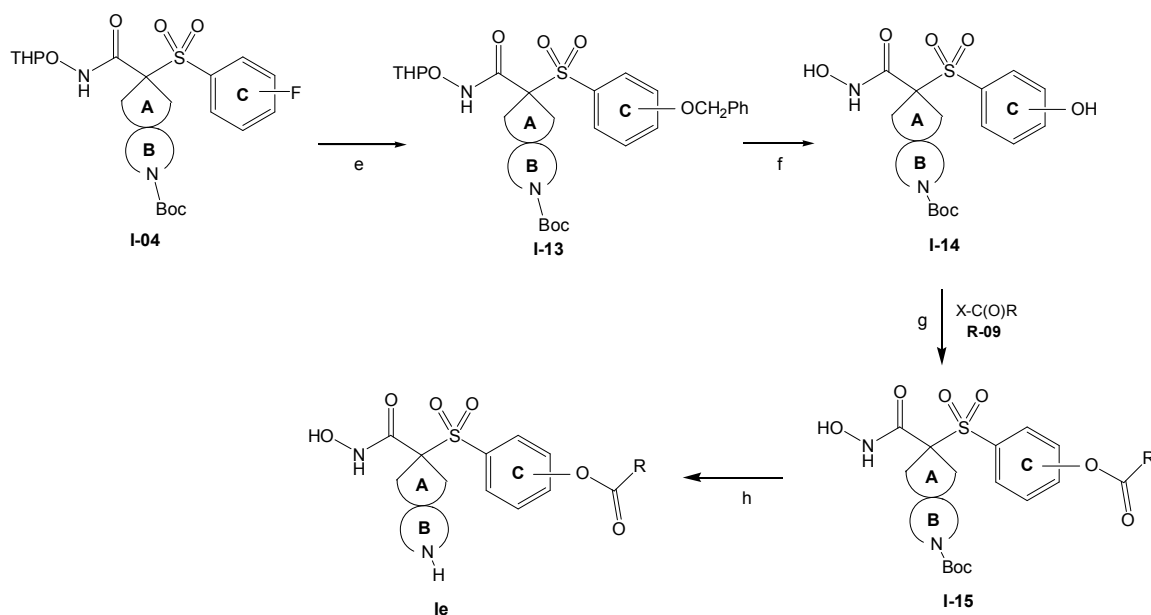
Una solución de intermedio I-12a (50 mg, 0,079 mmol) en HCl/dioxano (3 mL) se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró para dar el producto crudo que se purifica por Prep-HPLC (Procedimiento general, Método 1) para obtener

el compuesto puro 1-16 (25,0 mg, 69,44%) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 452 calc. para $C_{22}H_{33}N_3O_5S$.

5 Siguiendo la misma ruta sintética 1c, y utilizando los mismos reactivos que para el compuesto 1-16 salvo indicación en contrario en la siguiente tabla, los siguientes compuestos se obtuvieron:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	LC-MS Método	Materiales de partida
1-14	3,57	436,3	1	Cyclohexylamine (R-07)
1-61	1,99	354,2	1	Bencilamina (R-07)
1-67	2,51	444,3	1	Bencilamina (R-07)
1-77	3,00	466,3	1	4-metoxiciclohexanamina (R-07)
1-78	1,83	436,3	1	Ciclohexilamina (R-07)
1-79	2,15	436,3	1	Ciclohexilamina (R-07)
1-82	2,02	450,1	1	Ciclohexilmetanamina (R-07)
1-83	2,94	493,2	1	4-amino-N-metil-ciclohexanocarboxamida (R-07)
1-84	2,40	480,2	1	Ácido 4-aminociclohexanocarboxílico (R-07)
1-96	1,47	438,1	1	Tetrahidropiran-4-amina (R-07)
1-97	2,08	422,1	1	Ciclopentanamina (R-07)
1-103	2,58	528,2	1	4-(trifluorometoxi)fenil-metanamina (R-07)
1-104	1,56	501,2	1	4-(aminometil)-N-metilbenzamida (R-07)
1-105	3,30	502,2	1	4-(aminometil)benzoato de metilo (R-07)
1-106	1,75	488,2	1	ácido 4-(aminometil)benzoico (R-07)
1-109	3,65	472,2	1	4,4-difluorociclohexilamina (R-07)
1-125	2,20	486,2	1	(4-4-difluorociclohexil)metanamina (R-07)

Ruta sintética 1d



10

Condiciones: e. alcohol bencílico (4 eq), NaH (4 eq), después 30 min a t.a., 12 h a 90 °C; f.- Pd/C (0.5 g) en atmósfera H₂, t.a. durante 1 hora; g.- R-09 (1.2 eq), Et₃N (3 eq) en DCM, t.a. durante la noche; h.- HCl/Dioxane, t.a. durante 1 hora

15 En el esquema anterior R es una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituida, un anillo carbocíclico o heteroalifático opcionalmente sustituido, un fenilo o heteroarilo de 5- a 6-miembros opcionalmente sustituido.

Preparación del intermedio I-13a: 3-[4-(benzyloxi)fenilsulfonil]-8-terc-butoxicarbonil-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

A una solución de fenilmetanol (500 mg, 5eq) en THF (5 mL) se le añadió NaH (110 mg, 5EQ), a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió el intermedio I-04a (500 mg, 0,926 mmol), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 2:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo que se purificó por Prep-TLC (PE/AE 2:1) para dar puro intermedio I-13a (380 mg, 65,29%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 629 calc. para C₃₃H₄₄N₂O₈S.

Preparación del intermedio I-14a: 8-terc-butoxicarbonil-3-[4-hidroxifenilsulfonil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

A una solución del intermedio I-13a (380 mg, 0,605 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (0,5 g) a temperatura ambiente en atmósfera de H₂, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que la TLC (PE/AE 2:1) mostró que el material de partida se había consumido, se filtró entonces y el filtrado se concentró para dar el producto crudo I-14a (180 mg, 55,38%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS (M+1): 539 calc. para C₂₆H₃₈N₂O₈S.

Preparación del intermedio I-15a: 8-terc-butoxicarbonil-3-[4-(4-metoxibenzoiloxi)fenilsulfonil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

A una solución del intermedio I-14a (60 mg, 0,151 mmol) y Et₃N (46 mg, 3eq) en DCM (5 mL) se añadió 4-metoxibenzoilo (31 mg, 1,2eq) a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que el TLC (PE/AE 2:1) mostrara que el material de partida se había consumido, la mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto crudo que se purificó por Prep-TLC (PE/AE 2:1) para dar el compuesto puro I-15a (38 mg, 37,62%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M+1): 673 calc. de C₃₄H₄₄N₂O₁₀S.

Preparación del compuesto 1-26: N-hidroxi-3-[4-(4-metoxibenzoiloxi)fenilsulfonil]-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Una solución de intermedio I-15a (38 mg, 0,057 mmol) en HCl/dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró para dar el producto crudo por Prep-HPLC (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto puro I-26 (22 mg, 78,57%) como un sólido amarillo pálido. Rt: 2.71, ESI-MS (M+1): 489 calc. para C₂₄H₂₈N₂O₇S.

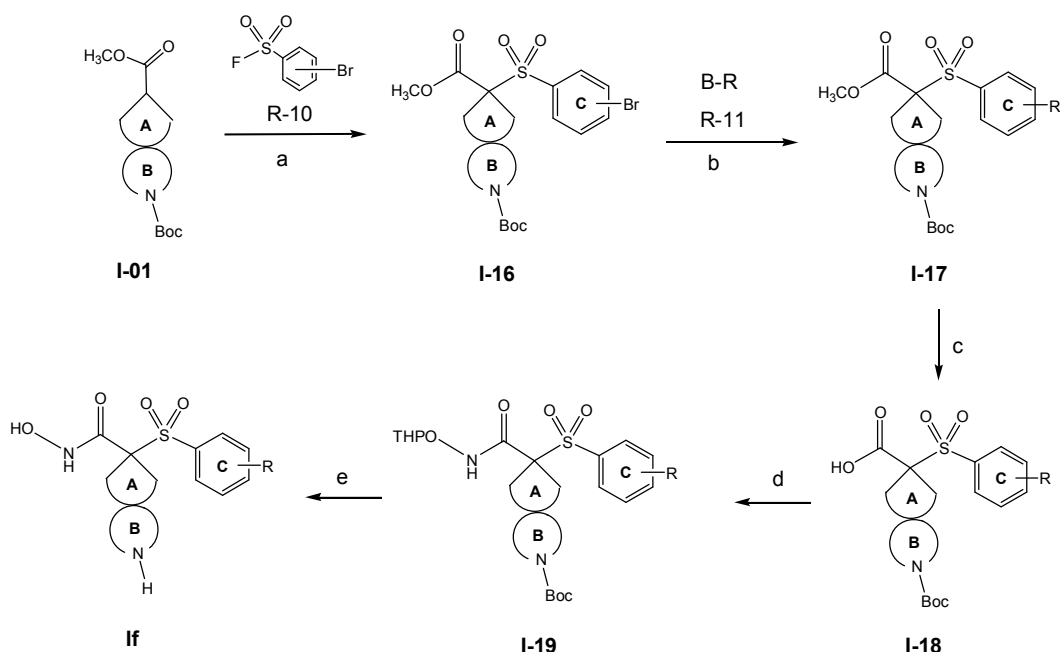
Preparación del compuesto 1-60: N-hidroxi-3-(4-hidroxifenilsulfonil)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxamida

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto 1-26, pero a partir del intermedio I-14a, se obtuvo el compuesto 1-60. Rt: 2,11, ESI-MS (M+1): 354 calc. para C₁₆H₂₂N₂O₅S.

Siguiendo la misma ruta sintética 1d, y usando los mismos reactivos que para el compuesto 1-26, a menos que se indique lo contrario en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	Método LC-MS	Materiales de partida
1-86	3,12	503,1	1	ácido 4-clorocarbonilbenzoico (R-09)
1-87	2,79	516,2	1	cloruro de 4-(metilcarbamoil)benzoilo (R-09)
1-98	2,47	465,3	1	cloruro de ciclohexanocarbonilo (R-09)
1-101	1,84	534,2	1	cloruro de 3-fluoro-4-(metilcarbamoil)benzoilo (R-09)
1-102	2,75	543,1	1	cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (R-09)
1-119	2,20	489,0	1	cloruro de 4-metoxibenzoilo (R-09)
1-120	2,61	543,1	1	cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (R-09)

Ruta sintética 1e



Condiciones: a. LDA (2,0 M) en THF, 1 hora a -78°C ; después, R-10 (1,2 eq), 1 hora a -78°C ; b. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 eq) y Na_2CO_3 (2 eq) en dioxano/ H_2O , t.a., durante la noche; c. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 eq) en THF/MeOH/ H_2O (3/3/2), t.a.; d. EDC.HCl (2 eq), HOBT (2 eq), THP-O-NH₂ (1,5 eq), NMM (3 eq) en DMF, t.a.; e.- HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora.

En el esquema anterior B es ácido borónico, ésteres boronato o sales trifluoroborato y R es fenilo o un heteroarilo con de 5 a 6 miembros o un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico con de 3 a 7 miembros o una cadena hidrocarbonada que puede estar opcionalmente sustituida.

10

Preparación del reactivo R-10a: fluoruro de 4-bromobenzenosulfonilo

A una solución de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (2,29 g, 9 mmol) en CH_3CN (45 ml) se añadieron KF (2,1 g, 36 mmol) y 18-corona-6 (0,5 g), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el reactivo R-10a (1,6 g, 74,4 %) en forma de un sólido amarillo pálido. ESI-MS ($M+1$): 239,2 calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrFO}_2\text{S}$.

15

Preparación del intermedio I-16a: Éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-bromofenilsulfonil)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

20

A una solución del compuesto I-01a (230 mg, 0,77 mmol) en THF (20 ml) se añadió LDA (0,6 ml, 2,0 M, 1,2 mmol) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 1 hora, el reactivo R-10a (214 mg, 0,9 mmol) se añadió a la solución, la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, y después la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Una vez que la TLC (PE/AE 5:1) mostró que se había consumido el material de partida, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con EA/PE= 100:1 a 10: 1) para dar el compuesto puro I-16a (150 mg, 38 %) en forma de un aceite amarillo pálido. ESI-MS ($M-55$): 459,9 calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_6\text{S}$.

25

Preparación del intermedio I-17a: Éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-(4-metoxifenil)fenilsulfonil)-8-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

30

A una suspensión del compuesto I-16a (50 mg, 0,1 mmol), y el ácido 4-metoxifenilborónico disponible en el mercado (20 mg, 0,13 mmol, R-11), en dioxano (10 ml)/ H_2O (2 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg) y Na_2CO_3 (22 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida mediante TLC prep. para dar el producto I-17a (52 mg, 95 %) deseado. ESI-MS ($M-55$): 488,0 calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{S}$.

35

Preparación del intermedio I-18a: Ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-(4-metoxifenil)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

A una solución del compuesto 1-17a (52 mg, 0,096 mmol) en THF/MeOH/H₂O (3/3/2, 8 ml) se añadió LiOH.H₂O (42 mg, 10 eq). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h, una vez que la TLC (PE/AE 5:1) mostró que se habían consumido los materiales de partida completamente, después la mezcla se diluyó con agua y se ajustó a pH 3~4 con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para dar el producto crudo 1-18a (50 mg, ~100 %) en forma de un aceite amarillo pálido que se usó directamente en la etapa siguiente. ESI-MS (M-55): 473.9; calculado para C₂₈H₃₅NO₇S

10 Preparación del intermedio I-19a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-(4-metoxifenil)fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

A una solución del compuesto 1-18a (50 mg, 0,095 mmol) en DMF (15 ml) se añadió EDC.HCl (40 mg, 0,2 mmol), HOBT (27 mg, 0,2 mmol), THPONH₂ (24 mg, 0,2 mmol), NMM (40 mg, 0,4 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante TLC prep. para dar el reactivo 1-19a (45 mg, 72 %) en forma de un sólido amarillo pálido. ESI MS (M-139): 488,9; calculado para C₃₃H₄₄N₂O₈S.

Preparación del compuesto 1-41: N-hidroxi-3-(4-(4-metoxifenil)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

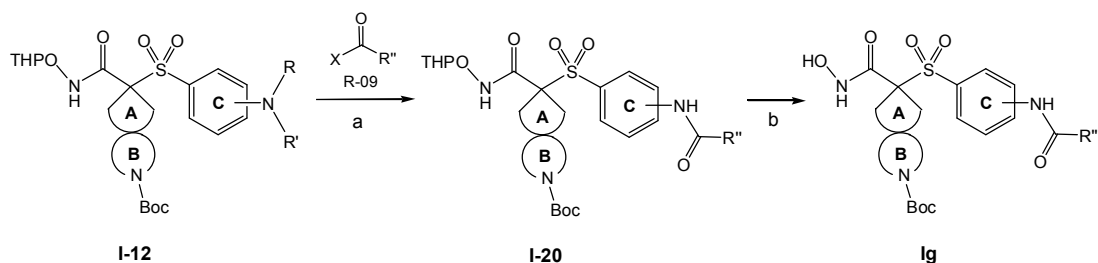
20 Una solución del intermedio 1-19a (45 mg, 0,072 mmol) en HCl/dioxano (10 ml, 2 N) se agitó a t.a. durante 2 h, y después se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC prep. dos veces (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto 1-41 puro (6,6 mg, 16,8 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M+1): 445.2 calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_5S$. El Rt es 2,01.

25 Siguiendo la misma ruta sintética 1e, y usando los mismos reactivos que para el compuesto 1-41, a menos que se indique lo contrario en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	Método LC-MS	Materiales de partida
1-66	2.26	429.2	1	1.3.2-Dioxaborolano, 4.4.5.5-tetrametil-2-(fenilmetil)- (R-11)

Ruta sintética 1f

30



Condiciones: a. R-09 (1,2 eq), Et₃N (2 eq) en DCM, t.a. durante la noche; b. HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora.

En el esquema anterior R y R' son hidrógeno, X es un halógeno y R'' es fenilo o un heteroarilo con de 5 a 6 miembros o un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico con de 3 a 7 miembros o una cadena hidrocarbonada que puede estar opcionalmente sustituida.

Preparación del intermedio I-20a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(4-(ciclohexanocarbonilamino)fenilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

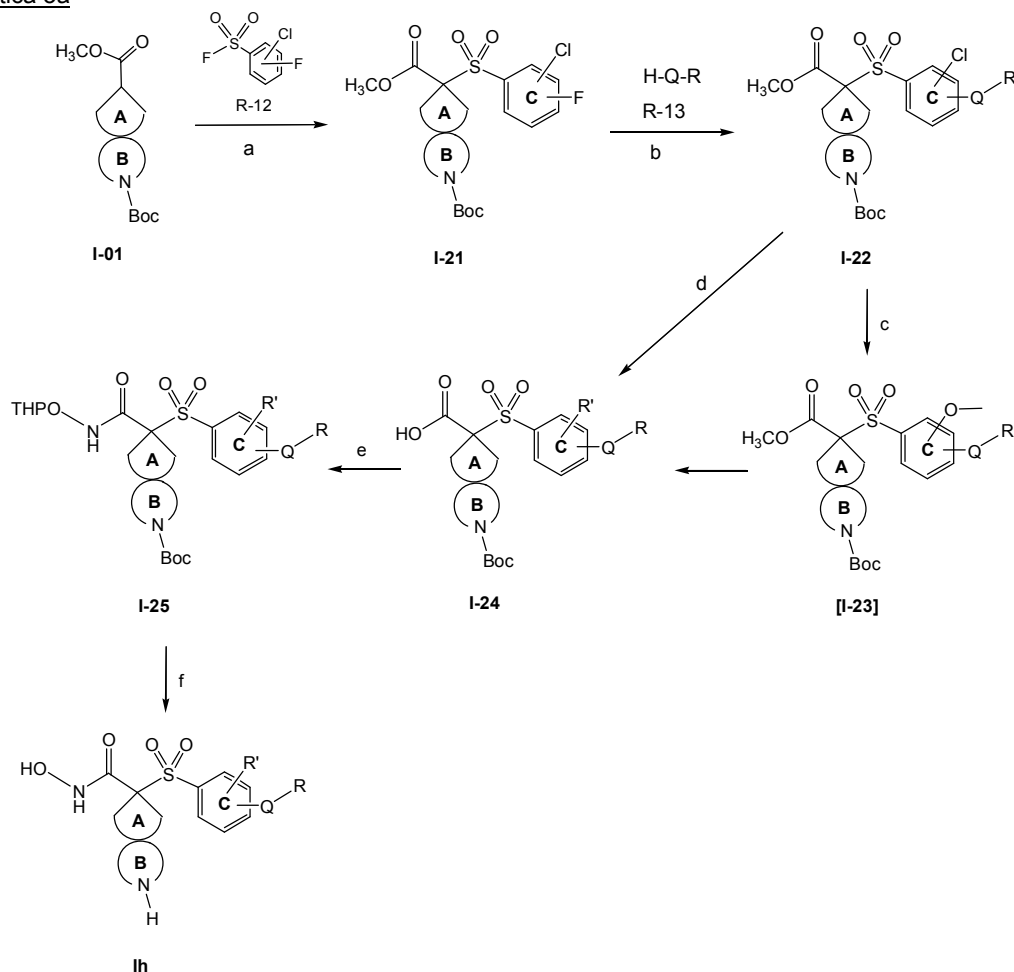
40 A una solución del compuesto 1-12c (80 mg, 0,149 mmol), intermedio obtenido para sintetizar 1-61 (siguiendo la ruta
sintética 1c) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (26,2 mg, 1,2 eq) y Et₃N (30,1 mg,
0,298 mmol), y después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Una vez que la TLC (PE/AE 5:1)
mostró que se había consumido el material de partida, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase
orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se
45 purificó mediante TLC prep. (PE/AE 5:1) para dar el intermedio 1-20a puro (65 mg, 67,50 %) en forma de un sólido
blanco. ESI-MS (M+1): 648,3 calculado para C₃₃H₄₉N₃O₈S.

Preparación del compuesto 1-81: N-hidroxi-3-(4-(ciclohexanocarbonilamino)fenilsulfonyl)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

50 Una solución del intermedio I-20a (65 mg, 0,1 mmol) en HCl/dioxano (3 ml, 2 N) se agitó a t.a. durante 1 h, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para

obtener el compuesto 1-81 puro (22,0 mg, 45,74 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M+1): 464,2 calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_5S$. El Rt es 1,89.

Ruta sintética 3a



5

Condiciones: a. LDA (1,20 M) en THF, 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; después, R-12 (1,2 eq), 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; b. R-13 (3 - 10 eq), NaH (0 - 3 eq) en THF, t.a. - reflujo durante la noche; c. CuI (2 eq), MeOH/MeONa (25 %, 20 eq) en DMF, 20 minutos a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$; d. LiOH.H₂O (10 eq) en THF/MeOH/H₂O (3/3/2), t.a.; e. EDC.HCl (2 eq), HOBT (2 eq), THP-O-NH₂ (1,5 eq), NMM (3 eq) en DMF, t.a.; f. HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora.

10

En el esquema anterior Q es O o NH, R es un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico con de 3 a 7 miembros o una cadena hidrocarbonada que puede estar opcionalmente sustituida y R' es halógeno o alcoxi.

Preparación del reactivo R-12a: fluoruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo

- 15 A una solución del cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo disponible en el mercado (7 g, 30 mmol) en CH₃CN (40 ml) se añadieron KF (7 g, 120 mmol) y 18-corona-6 (0,5 g), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el reactivo R-12a (4,2 g, 95,5 %) en forma de un sólido amarillo pálido. ESI-MS
- 20 (M+1): 213,2 calculado para C₆H₃ClF₂O₂S

Preparación del intermedio I-21a: Éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonil)-4-azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

- 25 A una solución del compuesto I-01a (743 mg, 2,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió LDA (4,2 ml, 1,2 M, 5 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, el reactivo R-12a (640 g, 3,0 mmol) se añadió a la solución, la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, y después la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Una vez que la TLC (PE/AE 5:1) mostró que se había consumido el material de partida, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con EA/PE= 100:1 a 10: 1) para dar el

intermedio puro I-21a (349 mg, 29 %) en forma de un aceite amarillo pálido. ESI-MS (M-55): 434,1 calculado para $C_{22}H_{29}ClFNO_6S$.

Preparación del intermedio I-22a: Éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-
(ciclohexilamino)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

El intermedio I-21a (240 mg, 0,51 mmol) se disolvió en ciclohexilamina (505 mg, 5,1 mmol), R13a. La solución se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante TLC prep. para dar el compuesto I-22a (110 g, 38 %) en forma de un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M-55): 513; calculado para $C_{28}H_{41}ClN_2O_6S$.

Preparación del intermedio I-24a: Ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(ciclohexilamino)fenilsulfonil)-8-
azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

El compuesto I-22a (179 mg, 0,326 mmol), CuI (124,5 mg, 0,652 mmol) y MeOH/MeONa (25 %, 1,41 g, 6,52 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La solución se agitó a 110 °C durante 20 min. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante TLC prep. para dar el compuesto I-24a (160 mg, 88 %) en forma de un sólido amarillo pálido. La hidrólisis del éster metílico al ácido carboxílico correspondiente se produjo simultáneamente junto con la metoxilación; así pues, el compuesto I-23a no se aisló y el intermedio I-24a se obtuvo directamente a partir del I-22a. ESI-MS (M-55): 495,2; calculado para $C_{28}H_{42}N_2O_7S$.

Preparación del intermedio I-25a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-metoxi-4-(ciclohexilamino)fenilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-
piran-2-iloxi)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

A una solución del compuesto I-24a (160 mg, 0,29 mmol) en DMF (15 ml) se añadió EDC.HCl (112 mg, 0,58 mmol), HOBt (79 mg, 0,58 mmol), THPONH₂ (68 mg, 0,58 mmol), y NMM (88 mg, 0,87 mmol) a t.a.), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante TLC prep. para dar el intermedio I-25a (100 mg, 53 %) en forma de un sólido amarillo pálido. ESI-MS (M-139): 510,1; calculado para $C_{33}H_{51}N_3O_8S$.

Preparación del compuesto 1-90: N-hidroxi-3-(3-metoxi-4-(ciclohexilamino)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-
carboxamida

Una solución del compuesto I-25a (100 mg, 0,15 mmol) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a t.a. durante 2 h, después se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto 1-90 puro (39,7 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. ESI-MS (M+1): 466,1 calculado para $C_{23}H_{35}N_3O_5S$. El Rt es 2,48.

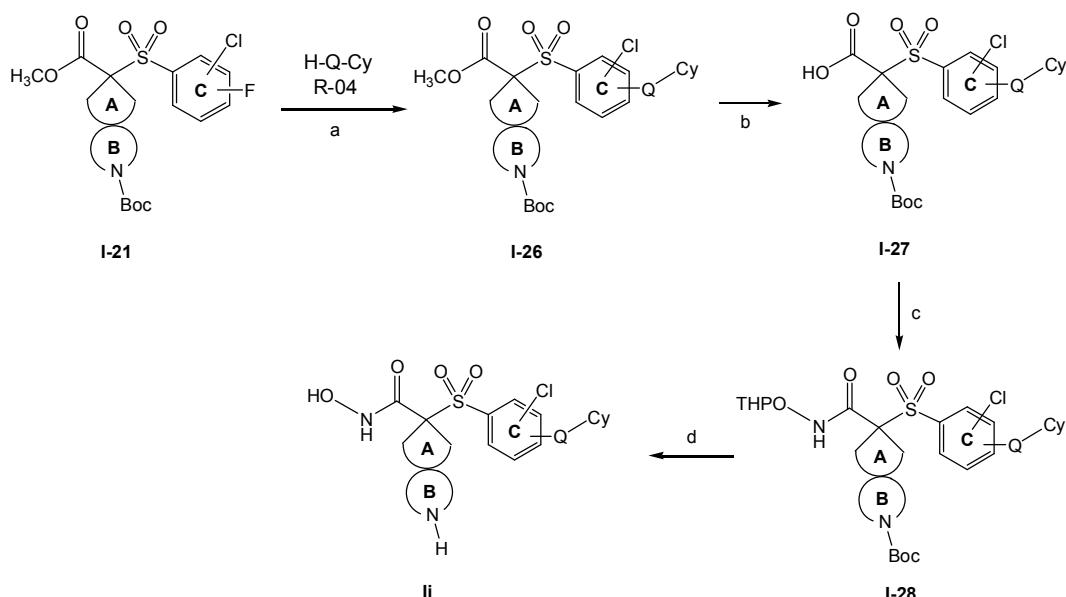
Preparación del compuesto 1-116: N-hidroxi-3-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 1-90 pero omitiendo la segunda y la tercera etapa (b y c) de la ruta sintética descrita anteriormente (3a), se obtuvo el compuesto 1-116. El Rt es 2,96, ESI-MS (M+1): 391,2 calculado para $C_{16}H_{20}ClFN_2O_4S$.

Siguiendo la misma ruta sintética 3a, y usando los mismos reactivos que para el compuesto 1-90, a menos que se indique lo contrario en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	Método LC-MS	Materiales de partida
1-80	2,26	470,1	1	Ciclohexilamina (R-13)
1-107	2,42	403,1	1	Trimetilsilanoato de sodio (R-13)
1-121	2,64	389,1	1	Trimetilsilanoato de sodio (R-13)
1-122	2,49	479,2	1	Alcohol bencílico (R-13)

Ruta sintética 3b



Condiciones: a. R-04 (1,5 – 3 eq), Cs_2CO_3 (2 – 3 eq), 12 horas a 90 °C; b. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 eq) en THF/MeOH/ H_2O (3/3/2), t.a.; c. EDC.HCl (2 eq), HOBT (2 eq), THP-O- NH_2 (1,5 eq), NMM (3 eq) en DMF, t.a.; d. HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora.

5

En el esquema anterior Q es O o S y Cy es fenilo o un heteroarilo con de 5 a 6 miembros y puede estar opcionalmente sustituido.

Preparación del intermedio I-26a: Éster metílico del ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

10

A una suspensión del compuesto I-21a (420 mg, 0,86 mmol) y p-metoxifenol (214 mg, 1,72 mmol), en DMF (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (700 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida mediante TLC prep. para dar el producto I-26a deseado (380 mg, 75 %). ESI-MS (M-55): 538,2 calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClINO}_8\text{S}$.

15

Preparación del intermedio I-27a: Ácido 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxílico

20

A una solución del compuesto I-26a (310 mg, 0,52 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (3/3/2, 16 ml) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (225 mg, 10 eq). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 4 h, una vez que la TLC (PE/AE 5:1) mostró que se habían consumido los materiales de partida completamente, la mezcla se diluyó entonces con agua y se ajustó a pH 3~4 con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC prep. para dar el producto I-27a deseado (120 mg, 40 %). ESI-MS (M-55): 524,2; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClINO}_8\text{S}$.

25

Preparación del intermedio I-28a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-píran-2-iloxi)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

30

A una solución del intermedio I-27a (120 mg, 0,21 mmol) en DMF (10 ml) se añadió EDC.HCl (81 mg, 0,42 mmol), HOBT (57 mg, 0,42 mmol), THPONH₂ (50 mg, 0,42 mmol), NMM (64 mg, 0,63 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua acuosa y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el producto crudo I-28a (160 mg, ~100 %) en forma de un aceite amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS (M-139): 539,2; calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClIN}_2\text{O}_9\text{S}$.

35

Preparación del compuesto 1-56: N-hidroxi-3-(3-cloro-4-(4-metoxifenoxi)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

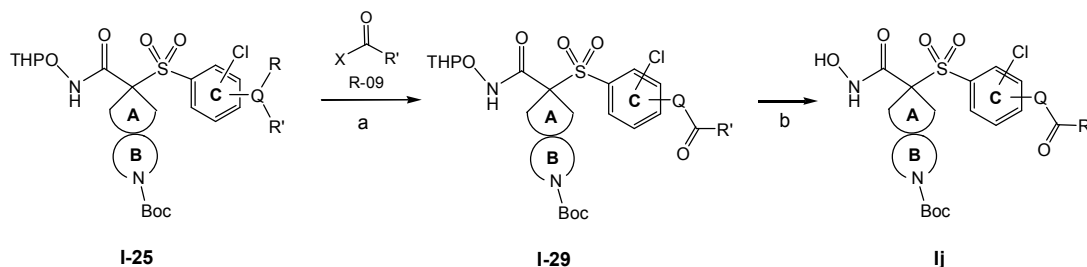
Una solución del intermedio I-28a (160 mg, ~0,21 mmol) en HCl/dioxano (10 ml, 1 N) se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto 1-56 puro (30,8 mg, 29,7 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M+1): 495,2 calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$. El Rt es 2,66.

40

Siguiendo la misma ruta sintética 3b, y usando los mismos reactivos que para el compuesto 1-56, a menos que se indique lo contrario en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	Método LC-MS	Materiales de partida
1-111	3,51	549,2	1	4-(trifluorometoxi)fenol (R-04)

5 Ruta sintética 3c



Condiciones: a. R-09 (1,2 eq), Et₃N (4 eq) en DCM, t.a. durante la noche; b. HCl / Dioxano, t.a. durante 1 hora.

- 10 En el esquema anterior Q es O o NH, R es hidrógeno, X es un halógeno y R' es fenilo o un heteroarilo con de 5 a 6 miembros o un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico con de 3 a 7 miembros o una cadena hidrocarbonada que puede estar opcionalmente sustituida.

Preparación del intermedio I-29a: 8-terc-butoxicarbonil-3-(3-cloro-4-(4-trifluorometoxi)benzoiloxi)fenilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

- 15 A una solución del compuesto I-25e (115 mg, 0,2 mmol), el intermedio obtenido para sintetizar 1-121 (siguiendo la ruta sintética 3a), y Et₃N (61 mg, 0,6 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota el cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo disponible en el mercado, R-09, (0,3 mmol) en DCM (5 ml) con agitación a 0 °C en atmósfera de N₂. La solución de mezcla se agitó a t.a. durante la noche. A la solución de mezcla se añadió agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante TLC prep. para dar el intermedio I-29a (40 mg, 26 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M-139): 621,1; calculado para C₃₄H₄₀ClF₃N₂O₁₀S.

Preparación del compuesto 1-128: N-hidroxi-3-(3-cloro-4-(4-trifluorometoxi)benzoiloxi)fenilsulfonil)-8-azaespiro[4.5]decano-3-carboxamida

- 25 Una solución del intermedio I-29a (40 mg, 0,053 mmol) en HCl/dioxano (15 ml, 1 N) se agitó a t.a. durante 4 h, y después se concentró para dar el producto crudo que se purificó mediante HPLC prep. (Procedimiento general, Método 1) para obtener el compuesto 1-128 puro (11,2 mg, 37 %) en forma de un sólido amarillo. ESI-MS (M+1): 577,2 calculado para C₂₄H₂₄ClF₃N₂O₇S. El Rt es 2,96.

- 30 Siguiendo la misma ruta sintética 3c, y usando los mismos reactivos que para el compuesto 1-128, a menos que se indique lo contrario en la tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	R _t	[M+1] ⁺	Método LC-MS	Materiales de partida
1-129	2,60	523,2	1	cloruro de 4-metoxibenzoilo (R-09)

- 35 Los compuestos sintetizados se obtienen como mezclas racémicas. Los isómeros correspondientes se purifican mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) para obtener dos enantiómeros de cada uno de los compuestos racémicos.

Procedimiento de cromatografía de fluido supercrítico (SFC):

- 40 Los detalles sobre los métodos de separación mediante SFC preparativa usados son los siguientes:

Método 1:

- 45
- Instrumento: Thar SFC Pre-80
 - Columna: ChiralPak AD-H, 250 × 30 mm D.I.
 - Fase móvil: A para CO₂ y B para Etanol (0,1 % NH₃·H₂O)
 - Gradiente: B 50 %
 - Velocidad de flujo: 60 ml/min
 - Presión de retorno: 100 bar

- Temperatura de la columna: 40 °C
- Longitud de onda: 220 nm
- Tiempo de ciclo: ~ 20 min
- Preparación de la muestra: El compuesto se disolvió en etanol a ~ 12 mg/ml
- Inyección: 2,0 ml por inyección.

5

Método 2:

- Instrumento: SFC preparativa Mg II
- Columna: ChiralPak AD-H, 250 × 30 mm D.I.
- Fase móvil: A para CO₂ y B para Metanol (0,1 % NH₃•H₂O)
- Gradiente: B 50 %
- Velocidad de flujo: 40 ml/min
- Presión de retorno: 100 bar
- Temperatura de la columna: 38 °C
- Longitud de onda: 220 nm
- Tiempo de ciclo: ~ 20 min
- Preparación de la muestra: El compuesto se disolvió en metanol a ~ 13 mg/ml
- Inyección: 3,5 ml por inyección.

10

15

20 Método 3:

- Instrumento: SFC preparativa Mg II
- Columna: ChiralPak AD-H, 250 × 30 mm D.I.
- Fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (0,1 % NH₃•H₂O)
- Gradiente: B 35 %
- Velocidad de flujo: 55 ml/min
- Presión de retorno: 100 bar
- Temperatura de la columna: 38 °C
- Longitud de onda: 254 nm
- Tiempo de ciclo: ~ 8 min
- Preparación de la muestra: El compuesto se disolvió en metanol a ~ 5 mg/ml
- Inyección: 1,0 ml por inyección.

25

30

Tras la separación, las fracciones se secaron mediante un evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 40 °C para conseguir los isómeros deseados. Después, tras la concentración, se ensayó el exceso enantiomérico (e.e.) para ambos enantiómeros mediante los métodos de separación analítica descritos a continuación:

35

Método 1:

- Instrumento: SHIMADZU-20A UFLC
- Columna: ChiralPak AD-3, 100 × 4,6 mm
- Fase móvil: A para Hexano (0,1 % IPAm) y B para Etanol (0,05 % IPAm)
- Gradiente: B 40 %
- Velocidad de flujo: 1,0 ml/min
- Temperatura de la columna: 30 °C
- Longitud de onda: 220 nm

40

45

Método 2:

- Instrumento: SFC analítica Thar
- Columna: ChiralPak AD-H, 100 × 4,6 mm
- Fase móvil: A para CO₂ y B para Metanol (0,05 % DEA)
- Gradiente: B 50 %
- Velocidad de flujo: 2,0 ml/min
- Presión de retorno: 100 bar
- Temperatura de la columna: 35 °C
- Longitud de onda: 220 nm

50

55

Método 3:

- Instrumento: SFC analítica Thar
- Columna: ChiralPak AD-H, 250 × 4,6 mm
- Fase móvil: A para CO₂ y B para IPA (0,1 % Etanolamina)
- Gradiente: B 30 %
- Velocidad de flujo: 2,4 ml/min
- Presión de retorno: 100 bar
- Temperatura de la columna: 35 °C

60

- Longitud de onda: 220 nm

Tras la concentración. tal y como se ha notificado previamente, se usó LC-MS para ensayar la pureza de ambos enantiómeros. Después, se midió la densidad óptica a 20 °C usando el polarímetro Autopol V.

5

Se obtuvieron los siguientes isómeros tras la separación quiral:

Material de partida	Ejemplo	R _t (SFC)	Método SFC	e.e. mediante HPLC quiral (%)	Método HPLC quiral	Rotación óptica [α] _D
1-107	1-131	2,42	1	100	1	+ 19,59°
1-107	1-132	3,15	1	95,3	1	- 19,71°
1-08	1-133	2,98	2	100	2	+ 16,66°
1-08	1-134	5,88	2	100	2	- 17,10°
1-55	1-135	4,44	1	100	1	---
1-55	1-136	6,08	1	97,9	1	---
1-79	1-137	5,85	3	96,1	3	---
1-79	1-138	7,63	3	97,7	3	---

Efecto antifibrinolítico en la formación de coágulos de sangre entera y la lisis

10 La tromboelastometría es un método viscoelastométrico para probar la hemostasia en sangre entera. El TEM[®] mide las interacciones de los factores de coagulación, los inhibidores y los componentes celulares durante las fases de coagulación y lisis posterior a lo largo del tiempo. Las condiciones reológicas de este método imitan el flujo lento de sangre en las venas.

15 Método de detección:

Las muestras de sangre se obtuvieron entre las 8-9 a.m. de voluntarios sanos y ratones en tubos conteniendo solución de citrato (citrato de sodio 0,129 M, BD Vacutainer) y las pruebas ROTEM se realizaron siguiendo los detalles técnicos del analizador ROTEM[®] (Pentapharm GmbH, Munich, Alemania). Se utilizó una modificación de la prueba IN-TEM como se describe a continuación se utilizó para el examen de los efectos antifibrinolíticos de los

20 compuestos ensayados y su interacción con las plaquetas en la sangre citrada.

Kits: Prueba START-TEM como un reactivo de recalcificación (ref # 503-01) y prueba IN-TEM para la activación de la vía intrínseca de la coagulación (ref # 503-02).

Procedimiento:

25 En una cubeta y soporte pre-calentados se pipetearon 1 µL de Activador tisular del plasminógeno (*Tissue plasminogen activator*, tPA) (150.000 U/mL, Actylise), 20 µL del reactivo start-tem (CaCl₂), 20 µL del reactivo in-tem (activadores del sistema de coagulación), 3 µL de DMSO (control) o compuestos del estudio (CMs) en DMSO y se pipetearon 300 µL de sangre citrada pre-calentada. El soporte conteniendo la mezcla de la muestra se colocó inmediatamente en el canal apropiado. La medición se registró durante 60 minutos para permitir la formación del

30 coágulo y la lisis.

La Tabla 3 muestra los resultados en la sangre humana como concentración efectiva para retrasar el tiempo de lisis en un 50% (EC_{50LT}); donde, EC_{50LT} ≥ 25 µM (+), 10 µM ≤ EC_{50LT} < 25 µM (++), 1 µM ≤ EC_{50LT} < 10 µM (+++), EC_{50LT} < 1 µM (++++ a todas las concentraciones probadas (1000-0,2 µM).

35

Ejemplo	EC _{50LT}	Example	EC _{50LT}
TXA	+++	1-58	++++
1-01	++++	1-59	+
1-02	++	1-60	+
1-03	++++	1-21	++++
1-04	++++	1-41	+
1-05	++	1-43	++++
1-06	+	1-54	+++
1-07	++++	1-55	++++
1-08	++++	1-56	++++
1-09	++++	1-61	+
1-10	++++	1-62	++++
1-11	++++	1-63	+++
1-12	++	1-64	+
1-13	++++	1-65	+++
1-14	++++	1-66	+
1-15	+	1-67	++++

Ejemplo	EC _{50LT}	Example	EC _{50LT}
1-16	+++	1-68	+++
1-17	+++	1-69	+++
1-18	+++	1-70	++++
1-19	++++	1-71	+++
1-20	++++	1-72	+++
1-22	+++	1-73	++++
1-26	++++	1-74	+++
1-28	+++	1-75	+++
1-29	+++	1-76	+
1-30	++++	1-77	+++
1-31	++++	1-78	+
1-32	+++	1-79	++++
1-33	+	1-80	++++
1-34	+	1-81	++++
1-35	+++	1-82	++++
1-36	+++	1-83	+
1-37	+	1-84	++++
1-39	+	1-85	+++
1-86	++++	1-113	++++
1-90	+	1-117	++++
1-91	+	1-118	++++
1-92	+++	1-119	++++
1-93	+	1-120	+
1-94	+	1-121	+++
1-95	+	1-122	+
1-96	++++	1-123	++++
1-97	+++	1-124	+++
1-98	+	1-125	++++
1-99	++++	1-126	+
1-100	++++	1-127	++++
1-101	+++	1-128	+
1-102	+	1-129	+++
1-103	++++	1-130	+++
1-104	++++	1-131	++++
1-105	+	1-132	++++
1-106	++++	1-133	++++
1-107	++++	1-134	++++
1-108	++++	1-135	++++
1-109	+	1-136	++++
1-110	++++	1-137	++++
1-111	+	1-138	++++
1-112	++++		

Tabla 3

La tabla 4 muestra los resultados en sangre de ratones como la concentración efectiva que retrasa el tiempo de lisis en un 50% (EC_{50LT}); donde, EC_{50LT} ≥ 10 μM (+), 1 μM ≤ EC_{50LT} < 10 μM (++) , 1 nM ≤ EC_{50LT} < 1 μM (+++) y EC_{50LT} < 1 nM (++++) para todas las concentraciones probadas (1000-0,2 μM).

Ejemplo	EC _{50LT}
TXA	+++
1-03	++++
1-07	++++
1-08	+++
1-14	+++
1-62	++++
1-73	++

Tabla 4

Como puede observarse en las tablas anteriores (Tablas 3 y 4), los compuestos de la invención muestran un retraso significativo en el tiempo de lisis, en la mayoría de los casos superiores al caso de TXA.

Efecto antifibrinolítico in vivo (ensayo de sangrado de cola)

El tiempo de sangrado fue evaluado en ratones C57Bl6 de tipo salvaje de 2 meses de edad ($n = 10$) mediante la eliminación de la punta de la cola. Los ratones (20-25 g) fueron anestesiados con isoflurano al 2,5% y se mantuvieron a 37 °C en cojines de calefacción. La eficacia hemostática se evaluó en 2 modelos, el modelo tradicional de sangrado y el modelo de sangrado hiperfibrinolítico.

El modelo tradicional de sangrado consistía en una inyección intraperitoneal de diferentes compuestos (4 mg/ratón, 160 mg/kg) disueltos en 2% de carboximetilcelulosa o vehículo. Treinta minutos después de la inyección, 5 mm de la punta de la cola fueron eliminados mediante una hoja de bisturí y la punta de la cola bañada en 1 mL de solución salina estéril a 37 °C. El tiempo hasta el cese de la hemorragia se midió hasta 30 min. El tiempo de sangrado se define como el intervalo entre la transección inicial y el cese visual del sangrado. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

	n=10	n=10	n=10
	Vehículo	1-01	1-02
Tiempo de sangrado (s)	66.6±19.4	31.0±3.6*	39.2±4.7

* $p < 0.05$ vs vehículo

Tabla 5

El modelo de sangrado hiperfibrinolítico, consistía en la inyección de 0,5 mg/kg de tPA en el plexo ocular para prolongar el tiempo de hemorragia debido a la fibrinólisis excesiva. En primer lugar, la vena femoral se expuso y canuló con un catéter de poliuretano relleno de suero salino (microcánula 72-9030, aparato Harvard) para la administración de los agentes. El catéter se conectó a una bomba de jeringa (AL-1000, WPI) para la infusión de 200 μ L (10% bolus, 90% perfusión durante 40 minutos) de los agentes ensayados. Entonces, el tPA (0,5 mg/kg) se inyectó en el plexo ocular y cinco minutos después de la administración de tPA se inyectó la administración de una solución salina o los diferentes compuestos a través del catéter femoral para asegurar una distribución sistémica de todos los agentes. Los compuestos de referencia, TXA y aprotinina, se administraron a 300 y 10 mg/Kg, respectivamente; sin embargo, todos los compuestos de la invención se administraron a 1 mg / Kg. Cinco minutos más tarde, 5 mm de la punta de la cola fueron eliminados mediante una hoja de bisturí y la punta de la cola fue bañada en 1 mL de solución salina estéril a 37 °C.

Se definió el tiempo de sangrado como el intervalo entre las transecciones iniciales y el cese visual del sangrado, que se midió hasta los 30 minutos. Se asignó un valor de 30 min a aquellos animales que sangraron durante un tiempo mayor al de observación. La Tabla 6 muestra los resultados del tiempo de sangrado (BT); en la que $BT \geq 20$ minutos (+), 10 minutos $\leq BT < 20$ minutos (++) , 5 minutos $\leq BT < 10$ minutos (+++) y $BT < 5$ minutos (++++). El tiempo de sangrado se determinó en ratones de tipo silvestre (C57/Bl6), siendo $n \geq 10$ para el compuesto ensayado; por tanto el BT se dio como un valor medio - en el caso de la solución salina, el BT se dio como la media $\pm$ ESM.

Example	BT
Saline	28.9±0.7
TXA	+++
Aprotinin	+++
1-03***	+++++
1-07	++
1-08	++++**++
1-14	++++**++
1-20	++
1-26	++
1-55	++++**++
1-62	+++
1-73	++++**++
1-79	+++
1-80	++++*
1-82	+++
1-96	+++
1-99	++++**++

Example	BT
1-102	++*
1-107	+++**
1-108	++++**††
1-112	+++**
1-113	+++**
*p<0.05; **p<0.01 vs saline; *** compuesto administrado a 10 mg/Kg; †p<0.05; ††p<0.01 vs TXA	

Tabla 6

Tal como se muestra en la Tabla 6, los compuestos de la invención ensayados muestran una reducción muy significativa del tiempo de sangrado en comparación con el control o el TXA. En todos los casos la dosis de los compuestos ensayados fue inferior a las dosis de TXA o de aprotinina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA APLICACIÓN

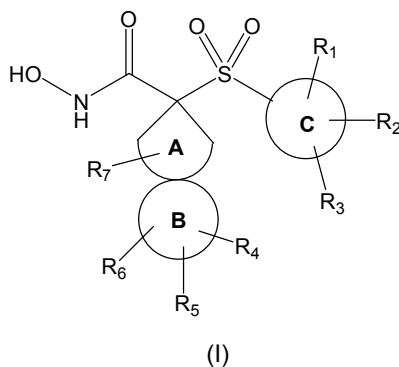
- 10 Green and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, Wiley, 3rd ed. 1999, Chapter 2, pp. 17-200 and Chapter 5, pp. 369-451.

D. Bouyssi et al., "Rearrangement of oxaspiroheptanes to cyclohexanones mediated by lithium iodide", Synlett 2000, vol. 5, pp. 749-751.

- 15 Osamu Kitagawa et al., "Stereoselective Iodine Atom Transfer [3 + 2] Cycloaddition Reaction with Alkenes Using Unsymmetrical Allylated Active Methine Radicals", The Journal of Organic Chemistry 2004, vol. 69, pp. 2607-2610.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable



20 donde

A y B forman un sistema de anillo espirocíclico donde el átomo espiro que conecta A y B es un átomo de carbono y en donde

- 25 A es un anillo conocido monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; o alternativamente

A es un sistema conocido de anillo policíclico de 6- a 18-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado, o parcialmente aromático; y

30

B es un anillo conocido monocíclico de 4- a 7-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado;

C es un fenilo o un anillo heteroaromático conocido de 5- a 6-miembros;

35

R₁-R₃ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -CN, R^a, -OR^a, -OC(Y)R^a, -OC(Y)OR^a, -OC(Y)NR^bR^a, -OSO₂OR^a, -NR^bR^a, -NR^bC(Y)R^a, -NR^bC(Y)OR^a, -NR^bC(Y)NR^bR^a, -NR^bS(O)₂R^a, -NR^bSO₂NR^bR^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)OR^a, -SO₂R^a, -SO₂(OR^a), -SO₂NR^bR^a, -SC(Y)NR^bR^a, -C(Y)R^a, -C(Y)OR^a, -C(Y)NR^bR^a, -C(Y)NR^bOR^a, y -C(O)NR^bSO₂R^a;

40

R₄-R₇ se seleccionan independientemente entre halógeno, -NO₂, -CN, R^c, -OR^c, -NR^dR^c, -NR^dC(Y)R^c, -NR^dC(Y)OR^c, -NR^dC(Y)NR^dR^c, -NR^dS(O)₂R^c, -NR^dSO₂NR^dR^c, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -SO₂R^c, -SO₂R(OR^c), -SO₂NR^dR^c, -SC(Y)NR^dR^c, -C(Y)R^c, -C(Y)OR^c, -C(Y)NR^dR^c, -C(Y)NR^dOR^c, y -C(O)NR^dSO₂R^c;

- 45 R^a es un alquilo (C₁-C₁₂) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e y/o un Cy¹; o alternativamente R^a es Cy²;

donde Cy¹ y Cy² están independientemente opcionalmente sustituidos con: un Cy³ y/o uno o más sustituyentes R^e, y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) saturados o insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^e y/o un Cy³; y

- 50 donde cualquier Cy³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^e y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^e;

cada R^a y R^b son independientemente H o R^a;

- 55 R^c y cada R^d se seleccionan independientemente entre H, Cy⁴, y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy⁵;

donde Cy⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h; y

donde Cy⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C₁-C₆) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h;

60

cada R^e se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -CN, -OR^f, -OC(Y)R^f, -OC(Y)OR^f, -OC(Y)NR^gR^f, -NR^gR^f, -NR^gC(Y)R^f, -NR^gC(Y)OR^f, -NR^gC(Y)NR^gR^f, -NR^gS(O)₂R^f, -NR^gSO₂NR^gR^f, -SR^f, -S(O)R^f, -S(O)OR^f, -SO₂R^f,

$-\text{SO}_2(\text{OR}^f)$, $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^f$, $-\text{SC}(\text{Y})\text{NR}^g\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{Y})\text{OR}^f$, $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^g\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{Y})\text{NR}^g\text{OR}^f$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{SO}_2\text{R}^f$;

R^f y cada R^g se seleccionan independientemente entre H, Cy^6 , y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy^7 ;

- 5 donde Cy^6 es opcionalmente sustituido con: un Cy^7 , y/o uno o más sustituyentes R^h , y/o uno o más grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) saturados o insaturados opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^h y/o un Cy^7 ; y donde cualquier Cy^7 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^h ;

- 10 cada R^h se selecciona independientemente entre halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $-\text{NR}^i\text{R}^i$, $-\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $-\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, $-\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$, $-\text{NR}^i\text{SO}_2\text{NR}^i\text{R}^i$, $-\text{SR}^i$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{SO}_2\text{R}^i$, $-\text{SO}_2(\text{OR}^i)$, $-\text{SO}_2\text{NR}^i\text{R}^i$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{OR}^i$;

cada R^i es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- 15 Y es O, S, o NR^g ;

Cy^1 , Cy^2 , Cy^4 y Cy^6 son independientemente un sistema conocido de anillo unido a través de C o N seleccionado entre anillo monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; fenilo;

- 20 anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros; y sistema de anillo policíclico de 6- a 18-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático;

Cy^3 , Cy^5 y Cy^7 son independientemente un sistema conocido de anillo unido a través de C o N seleccionado entre anillo monocíclico de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado; fenilo; y

- 25 anillo heteroaromático de 5- o 6-miembros;

donde en los anillos carbocíclicos todos los miembros del anillo son átomos de carbono; y en los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos uno o más miembros del anillo se seleccionan entre N, O, y S; y donde en todos los anillos saturados o parcialmente insaturados uno o dos miembros de los anillos son opcionalmente $\text{C}(\text{O})$ y/o

- 30 $\text{C}(\text{NH})$ y/o $\text{C}[\text{N alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)]$.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un anillo monocíclico conocido de 3- a 8-miembros carbocíclico o heterocíclico o un sistema de anillo bicíclico conocido carbocíclico o heterocíclico de 6- a 10-miembros.

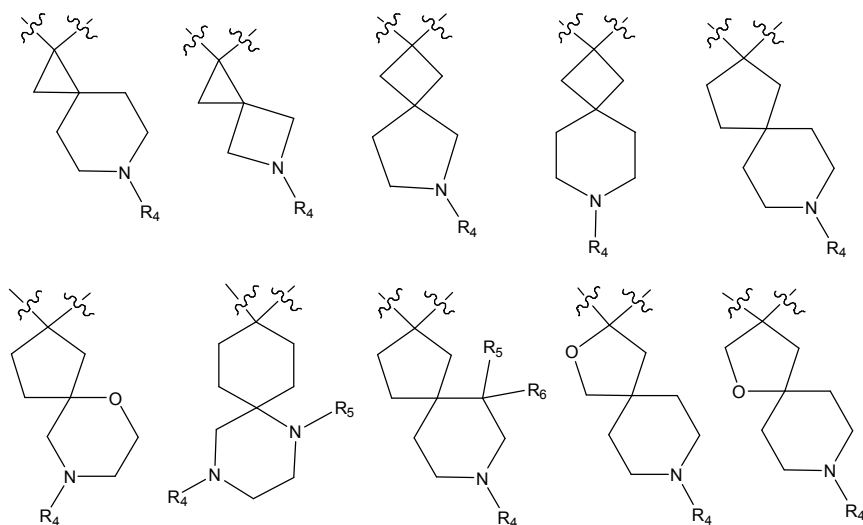
35

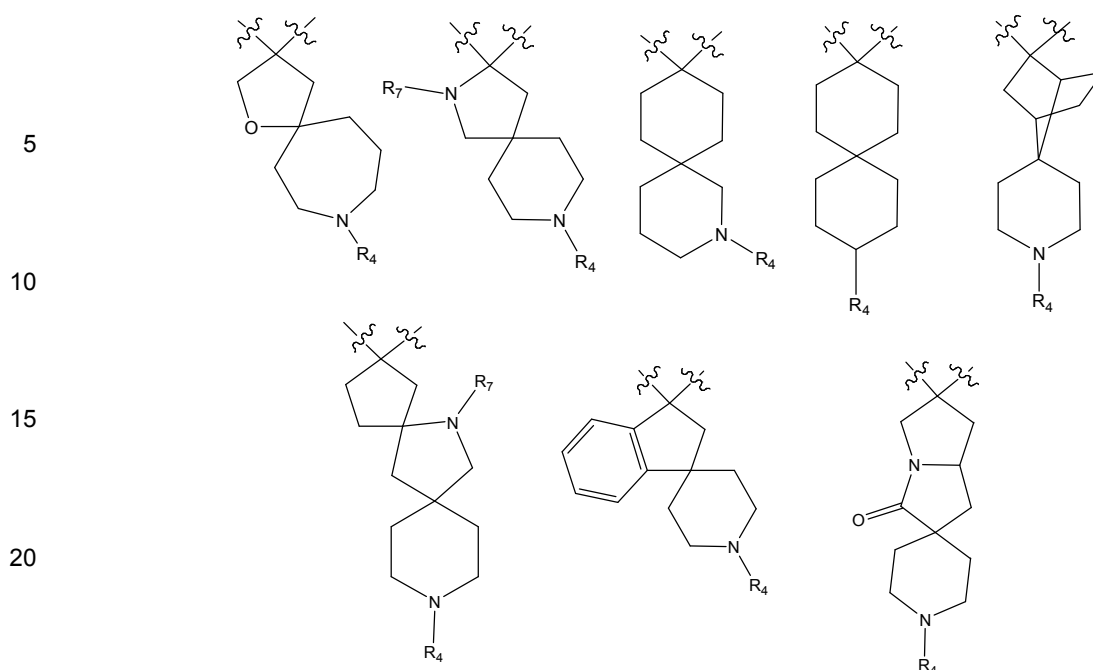
3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, donde A es un anillo monocíclico seleccionado entre un anillo carbocíclico de 3- a 6-miembros y un anillo heterocíclico de 5- a 6-miembros.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde B es un anillo monocíclico de 6- a 7-miembros carbocíclico o heterocíclico.

40

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde A y B forman un sistema de anillo espirocíclico seleccionado del grupo que consiste en:





25 6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde C es fenilo.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde en R_1 - R_3 , R^f y cada R^g son seleccionados independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

30 8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde en R_1 - R_3 , Cy^1 y Cy^2 están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre R^e y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido; y Cy^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^h y alquilo (C_1 - C_6) saturado o insaturado opcionalmente sustituido.

35 9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R_1 - R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^a , $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^a$, $-NR^bR^a$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)OR^a$, $-NR^bC(O)NR^bR^a$, $-NR^bS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^a$, y $-C(O)NR^bOR^a$.

40 10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R_4 - R_7 se seleccionan independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-CN$, R^c , $-OR^c$, $-NR^dR^c$, $-NR^dC(O)R^c$, $-NR^dC(O)OR^c$, $-NR^dC(O)NR^dR^c$, $-NR^dS(O)_2R^c$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^dR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, y $-C(O)NR^dR^c$.

45 11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, R^a , $-OR^a$, y $-NR^bR^a$; y R_5 - R_7 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, R^c , $-OR^c$, y $-NR^dR^c$, donde R^a , R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

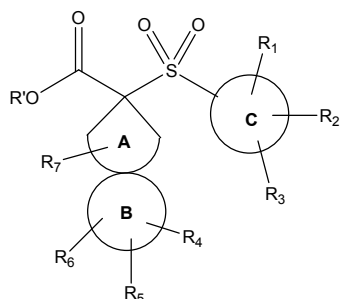
50 12. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

55 13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable para su uso como un medicamento.

60 14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o bien del compuesto de

fórmula (I) o de su sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable para su uso como agente antifibrinolítico y antihemorrágico.

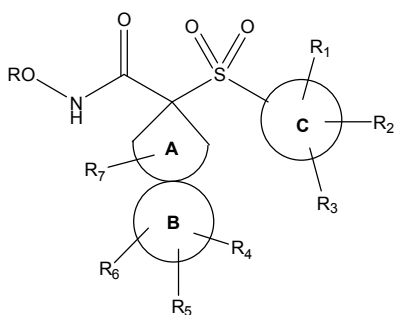
15. Un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde A, B, C, R₁-R₇ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y R' es H o un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), bencilo, p-metoxifenilo, trimetilsililo y [2-trimetilsilil]etoxi]metilo (SEM), con la condición de que el compuesto (III) es distinto de 7-metoxycarbonil-7-fenilsulfonil-2-oxaspiro[2.4]heptano y del éster metílico del ácido (2S*, 4R*)-2-fenilsulfonil-4-yodometil-6,11-dioxaspiro[4,6]undecano-2-carboxílico; o

un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde A, B, C, R₁-R₇ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, y R es un grupo protector de ácido hidroxámico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-2-iloxi (THP), bencilo, 1-naftilmetilo y dimetiloxibencilo (DMB).

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- US 3868411 A [0008]
- US 4483867 A [0009]
- US 2002099035 A1 [0009]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- T. W. GREEN ; P. G. M. WUTS. Protective Groups in Organic Chemistry. Wiley, 1999, 17-200 [0061]
- T. W. GREEN ; P. G. M. WUTS. Protective Groups in Organic Chemistry. Wiley, 1999, vol. 5, 369-451 [0063]
- D. BOUYSSI et al. Rearrangement of oxaspiroheptanes to cyclohexanones mediated by lithium iodide. *Synlett*, 2000, vol. 5, 749-751 [0064] [0190]
- OSAMU KITAGAWA et al. Stereoselective Iodine Atom Transfer [3 + 2] Cycloaddition Reaction with Alkenes Using Unsymmetrical Allylated Active Methine Radicals. *The Journal of Organic Chemistry*, 2004, vol. 69, 2607-2610 [0064] [0190]
- GREEN ; P. G. M. WUTS. Protective Groups in Organic Chemistry. Wiley, 1999, vol. 2, 17-200 [0190]
- PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY. vol. 5, 369-451 [0190]

15