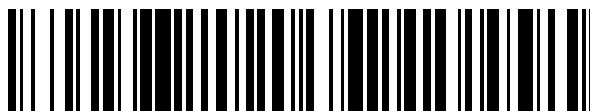


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 703**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/18** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01)  
**C07D 205/12** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/438** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2013 PCT/EP2013/061890**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2016 WO2013186159**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2013 E 13731049 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2861566**

54 Título: **Nuevos compuestos diazapirociocloalcano y azapirociocloalcano**

30 Prioridad:

**13.06.2012 EP 12171839**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.06.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HUNZIKER, DANIEL;  
MATTEI, PATRIZIO;  
MAUSER, HARALD;  
PRUNOTTO, MARCO y  
ULLMER, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 618 703 T3

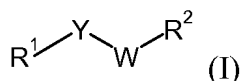
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 diazapirocicloalcano y azapirocicloalcano

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de autotaxina (ATX) que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y por tanto moduladores de niveles de LPA y señalización asociada, para la tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, colestáticas y otras formas de prurito crónico y el rechazo crónico y agudo de trasplante de órganos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)

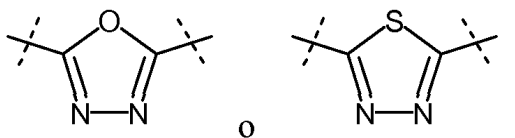


15 en los que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilcinquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y 10 benzofuran-2-ilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>

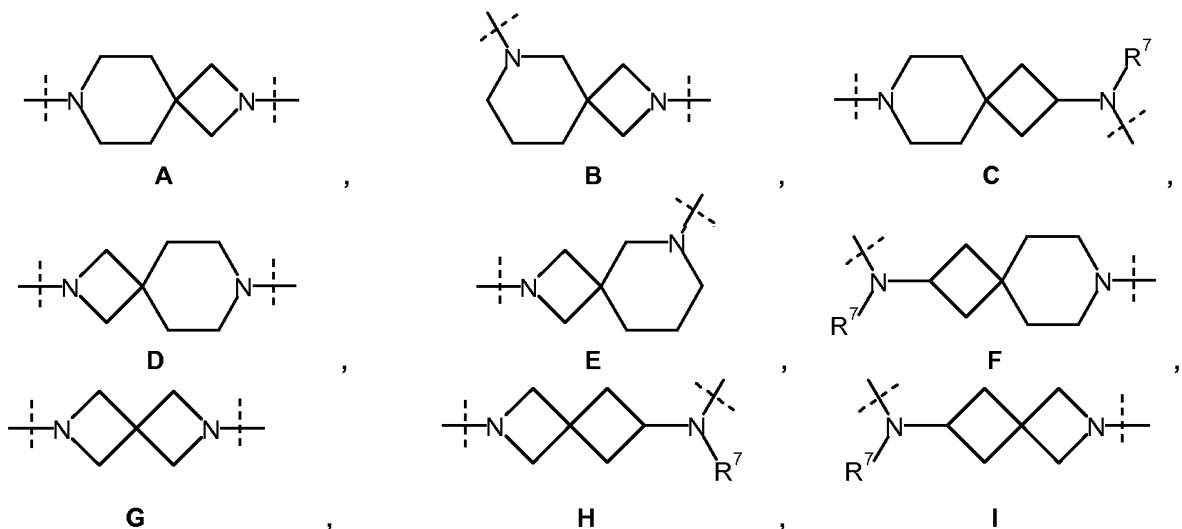
R<sup>2</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>, -C(O)-R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> o -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup>;

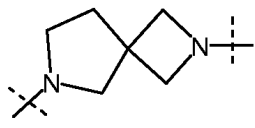
Y es -OC(O)-, -NR<sup>14</sup>C(O)-, -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-,



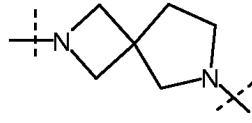
en el que en el caso que R<sup>1</sup> es fenilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o tiofenilalquenilo sustituido, entonces Y no es -OC(O)-;

W se selecciona de uno de los siguientes sistemas de anillos:

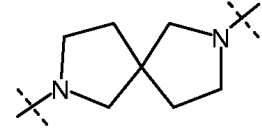




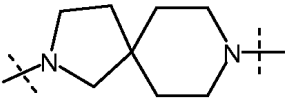
J



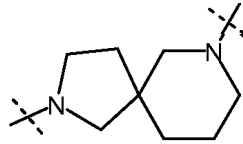
K



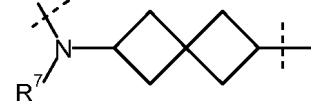
L



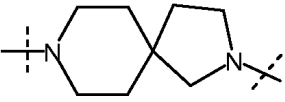
M



N



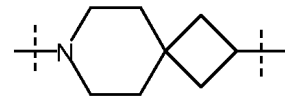
O



P



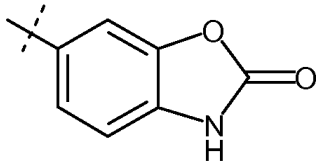
Q



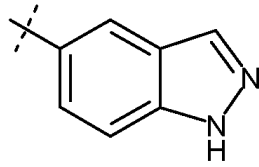
R

5 en el que en el caso que W es el sistema de anillo O, entonces  $R^2$  es  $-C(O)-NR^6R^3$ ;

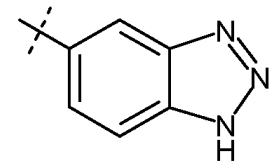
$R^3$  se selecciona de los siguientes grupos



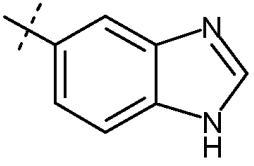
S



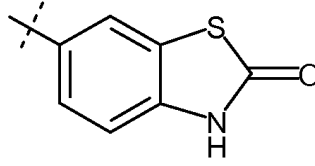
T



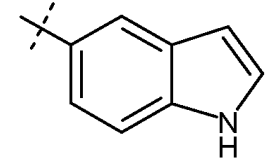
U



V

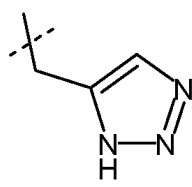


X

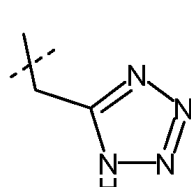


Z

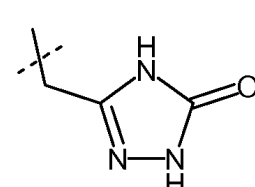
10



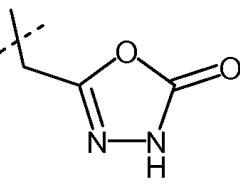
AA



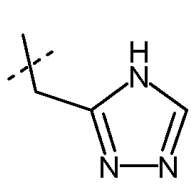
AB



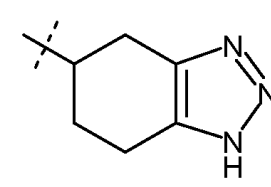
AC



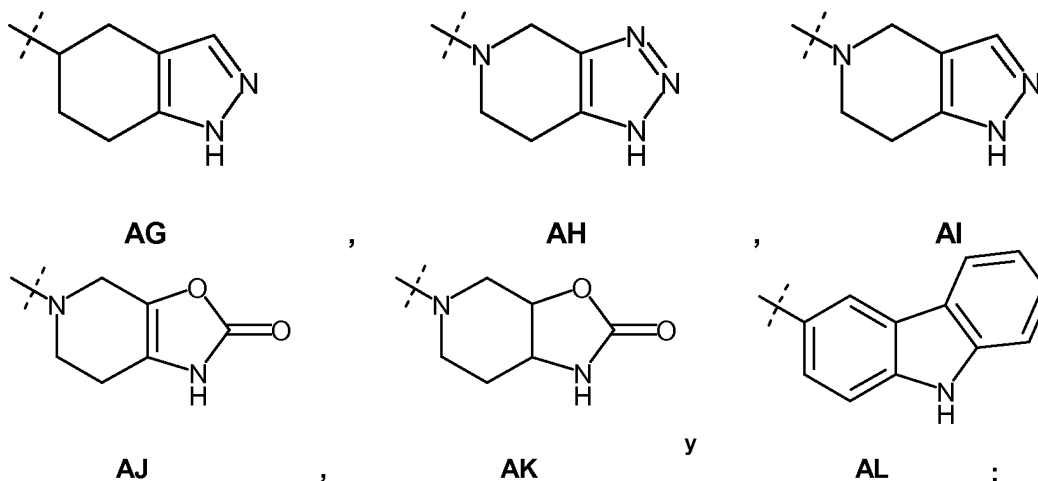
AD



AE



AF



o en ciertos compuestos individuales

5  $R^3$  es fenilo sustituido, piridinilo sustituido o tiofenilo sustituido, en el que fenilo sustituido, piridinilo sustituido y tiofenilo sustituido están sustituidos con  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ;

10  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

$R^6$ ,  $R^7$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;

15  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo;

20 N es cero, 1, 2 ó 3;

o sales farmacéuticamente aceptables.

25 La autotaxina (ATX) es una enzima secretada también llamada ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 o lisofosfolipasa D que es importante para convertir la lisofosfatidil colina (LPC) en la molécula de señalización bioactiva de ácido lisofosfatídico (LPA). Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de LPA están bien correlacionados con la actividad de ATX y por lo tanto se cree que ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Los primeros experimentos con un prototipo de inhibidor de ATX han demostrado que dicho compuesto es capaz de inhibir la actividad de síntesis de LPA en plasma de ratón. El trabajo realizado en los años setenta y principios de los ochenta ha demostrado que el LPA puede provocar una amplia gama de respuesta celular; incluyendo la contracción de las células musculares lisas, activación plaquetaria, proliferación celular, quimiotaxis y otros. El LPA media sus efectos a través de la señalización a varios receptores acoplados a proteína G (GPCR); los primeros miembros se denominaron originalmente receptores Edg (gen de diferenciación de células endoteliales) o genes de zona ventricular-1 (vzg-1), pero ahora se llaman receptores de LPA. El grupo prototípico ahora consta de LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 y LPA3/Edg-7. Recientemente, se han descrito tres receptores LPA adicionales LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5 que están más estrechamente relacionados con los receptores purinérgicos selectivos nucleotídicos que con los receptores prototípicos LPA1-3. El eje de señalización ATX-LPA está implicado en una amplia gama de funciones fisiológicas y fisiopatológicas, incluyendo, por ejemplo, la función del sistema nervioso, el desarrollo vascular, la fisiología cardiovascular, la reproducción, la función del sistema inmune, la inflamación crónica, la metástasis y la progresión del tumor Así como la obesidad y/o otras enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus. Por lo tanto, una mayor actividad de ATX y/o niveles incrementados de LPA, alteración de la expresión del receptor de LPA y respuestas alteradas a LPA pueden contribuir a la iniciación, progresión y/o aparición de un número de diferentes condiciones fisiopatológicas relacionadas con el eje ATX/LPA.

45 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de la autotaxina y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA).

50 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables inhiben la actividad de la

- autotaxina y por lo tanto inhiben la producción de LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que participa la actividad de ATX y/o la señalización de LPA, está implicada en la etiología o patología de la enfermedad o está asociada de otro modo con al menos un síntoma del
- 5 enfermedad. El eje ATX-LPA ha sido implicado, por ejemplo, en angiogénesis, inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades fibróticas, cáncer y metástasis y progresión de tumores, afecciones oculares, condiciones metabólicas tales como obesidad y/o diabetes mellitus, afecciones tales como colestáticas u otras formas del prurito crónico así como rechazo agudo y crónico del trasplante de órgano.
- 10 Los objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o
- 15 profilaxis de trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de ATX y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA), particularmente en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones respiratorias, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, colestáticos y otras formas de prurito crónico y el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales,
- 20 afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, condiciones del sistema nervioso, condiciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, condiciones metabólicas, colestáticas y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.
- 25 El término "alquenilo" indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente de 2 a 7 átomos de carbono con al menos un doble enlace. En realizaciones particulares, alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono con al menos un doble enlace. Ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo e isobutenilo. Un grupo alquenilo particular es etenilo.
- 30 El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en el que  $R'$  es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi.
- 35 El término alcoxialcoxi designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por otro grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.
- 40 El término "alcoxialcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alcoxialcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.
- 45 El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.
- 50 El término "alquilo" designa un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En realizaciones particulares, alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo, pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Un grupo alquilo más particular es metilo.
- 55 El término "alquilcarbonilo" designa un grupo de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en el que  $R'$  es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en el que  $R'$  es metilo o etilo. Los grupos alquilcarbonilo particulares incluyen grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en el que  $R'$  es metilo.
- 60 El término "alquilsulfonilo" designa un grupo de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en el que  $R'$  es un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en el que  $R'$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Particularmente, el grupo alquilsulfonilo incluye un grupo de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en el que  $R'$  es metilo.
- 65 El término "alquinilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 2 a 7 átomos de carbono que comprende uno, dos o tres enlaces triples. En realizaciones particulares, alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono que comprende uno o dos enlaces triples. Ejemplos de alquinilo incluyen etenilo, propinilo, prop-2-inilo,

isopropinilo y n-butinilo.

El término "amino" indica un grupo  $\text{-NH}_2$ .

5 El término "aminosulfonilo" indica un grupo  $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$ .

El término "carbonilo" indica un grupo  $\text{-C(O)-}$ .

10 El término "ciano" denota un grupo  $\text{-C}\equiv\text{N}$ .

El término "cicloalcoxi" indica un grupo de la fórmula  $\text{-O-R'}$ , en el que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

15 El término "cicloalcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo cicloalcoxi. Ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

20 El término "cicloalquilo" denota un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, cicloalquilo denota un grupo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo.

30 El término "cicloalquilalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

35 El término "cicloalquilalcoxialquilo" denota un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye por un grupo cicloalquilalcoxi. Ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

40 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo y ciclopentilbutilo. Ejemplos particulares de grupos cicloalquilalquilo son ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo y 2-ciclopropilbutilo.

45 El término "cicloalquilcarbonilo" de la fórmula  $\text{-C(O)-R'}$ , en el que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de la fórmula  $\text{-C(O)-R'}$ , en el que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilsulfonilo" indica un grupo de la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$ , en el que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo incluyen grupos de la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$ , en el que R' es ciclopropilo.

50 El término "haloalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi ha sido sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" designa un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletexi, trifluorodimetiletexi y pentafluoroetoxi. Un grupo haloalcoxi particular es trifluorometoxi.

55 El término "haloalcoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo haloalcoxi. Ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, fluoroetoximetilo, difluoroetoximetilo, trifluoroetoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoxietilo, trifluorometoxietilo, fluoroetoxietilo, difluoroetoxietilo, trifluoroetoxietilo, fluorometoxipropilo, difluorometoxipropilo, trifluorometoxipropilo, fluoroetoxipropilo, difluoroetoxipropilo y trifluoroetoxipropilo. Haloalcoxialquilo particular es 2,2,2-trifluoroetoxietilo.

60 El término "haloalquilo" denota un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por el mismo o diferentes átomos de halógeno. El término perhaloalquilo denota un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituidos por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo

y pentafluoroetilo. Un grupo haloalquilo particular es trifluorometilo.

El término "halógeno" y "halo" se usan indistintamente en este documento y denotan flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro, flúor y bromo.

En el caso de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, otro halógeno particular es cloro.

En el caso de R<sup>12</sup>, halógeno adicional es flúor.

El término hidroxí indica un grupo -OH.

El término hidroxialquilo denota un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxí. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxí-1-metil-etilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.

El término "fenoxí" designa un grupo de la fórmula -O-R', en el que R' es un fenilo.

El término "fenoxialquilo" designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo fenoxí. Ejemplos de grupos fenoxialquilo incluyen fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo. Un grupo alcoxialquilo particular es fenoximetilo.

El término "fenilalqueno" designa un grupo alqueno en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha sustituido por un fenilo. Un grupo fenilalqueno particular es fenileteno.

El término "fenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un fenilo. Los grupos fenilalquilo particulares son bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Grupos fenilalquilo más particulares son bencilo, fenetil-1-ilo, fenetil-2-ilo y fenilpropilo. Otro grupo fenilalquilo particular es bencilo.

El término "fenilalquino" designa un grupo alquino en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquino ha sido sustituido por un fenilo. Un grupo fenilalquino particular es feniletino.

El término "fenilcicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo ha sido sustituido por un fenilo. Un grupo fenilcicloalquilo particular es fenilciclopropilo.

El término "piridinilalqueno" designa un grupo alqueno en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha sustituido por un piridinilo. Un grupo piridinilalqueno particular es piridinileteno.

El término "piridinilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido por un piridinilo. Los grupos piridinilalquilo particulares son piridinilmetilo, piridiniletilo y piridinilpropilo. Un grupo piridinilalquilo más particular es piridinilmetilo.

El término "piridinilalquino" indica un grupo alquino en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquino ha sido sustituido por un piridinilo. Un grupo piridinilalquino particular es piridiniletino.

El término "tiofenilalqueno" designa un grupo alqueno en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno ha sido sustituido por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalqueno particular es tiofenileteno.

El término "tiofenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un tiofenilo. Los grupos tiofenilalquilo particulares son tiofenilmetilo, tiofeniletilo y tiofenilpropilo. Un grupo tiofenilalquilo más particular es tiofenilmetilo.

El término "tiofenilalquino" designa un grupo alquino en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquino ha sido sustituido por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalquino particular es tiofeniletino.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y

terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, eanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en los compuestos progenitores in vivo. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de tiometilmetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos progenitores de fórmula general (I) in vivo, están dentro del alcance de esta invención.

El término grupo protector (PG) denota un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal manera que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con él en la química sintética. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el punto apropiado. Ejemplos de grupos protectores son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son el terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son el terc-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el terc-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa micromolar y es equivalente al símbolo  $\mu\text{M}$ .

La abreviatura uL significa microlitro y es equivalente al símbolo  $\mu\text{L}$ .

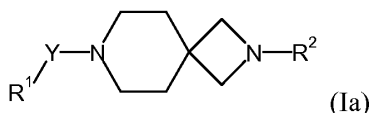
La abreviatura ug significa microgramo y es equivalente al símbolo  $\mu\text{g}$ .

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con el convenio Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describen en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describen en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Los sustituyentes Y y  $R^2$  están conectados respectivamente al lado izquierdo y al lado derecho del sistema anular W como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en el caso de que W sea A, entonces los compuestos de fórmula (I) como se describen aquí son de fórmula (Ia).



Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en donde  $R^1$  es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofurano-2-ilo están sustituidos con  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ .

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en este documento, en donde  $R^1$  es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo están sustituidos con



R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido, en donde fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido y fenilalquenilo sustituido están sustituidos con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

En una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es fenilalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido, en el que fenilalquilo sustituido y fenilalquenilo sustituido están sustituidos con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es 3,5-diclorobencilo, 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo, 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)bencilo o 3,5-diclorofeniletlenilo.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es fenilalquilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es 3,5-diclorobencilo, 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo o 3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)bencilo.

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es fenilalquenilo sustituido con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>1</sup> es 3,5-diclorofeniletlenilo.

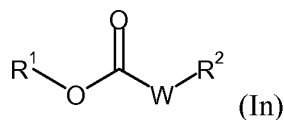
Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-R<sup>3</sup>.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que Y es -OC(O)- o -C(O)-, en el que R<sup>1</sup> es fenilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o tiofenilalquenilo sustituido, entonces Y no es -OC(O)-.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que Y es -OC(O)- y R<sup>1</sup> no es fenilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o tiofenilalquenilo sustituido.

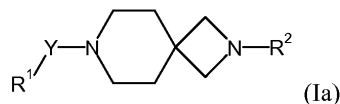
Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que Y es -C(O)-.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que Y es -C(O)-y de fórmula (In).

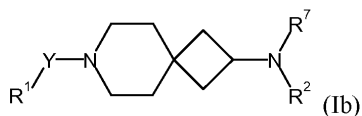


Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en donde W se selecciona de uno de los sistemas de anillos A, C, D, H, I, J, L, M, N, O, Q y R, en el caso que W sea uno de los sistemas de anillo M o N, entonces R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK y AL, y en el caso que W sea el sistema de anillo O, entonces R<sup>2</sup> es -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup>.

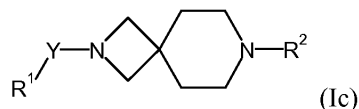
Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es A y de fórmula (Ia).



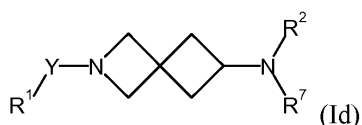
Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es C y de fórmula (Ib).



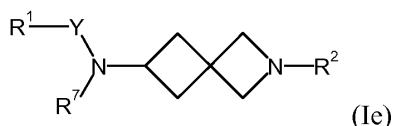
5 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es D y de fórmula (Ic).



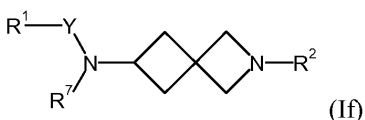
10 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que W es H y de fórmula (Id).



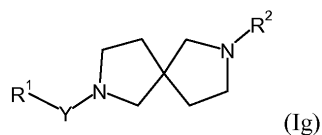
15 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es I y de fórmula (Ie).



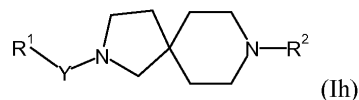
20 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es J y de fórmula (If).



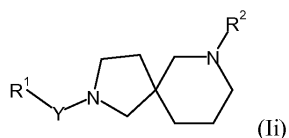
25 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es L y de fórmula (Ig).



30 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que W es M, R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK y AL y de fórmula (Ih).

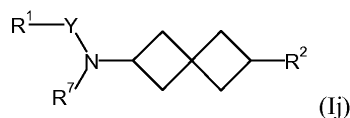


35 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es N, R<sup>3</sup> se selecciona de los grupos S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK y AL y de fórmula (Ii).

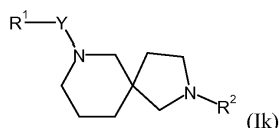


40

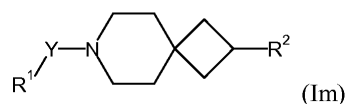
Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en donde W es O, R<sup>2</sup> es -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup> y de fórmula (Ij).



5 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es Q y de fórmula (Ik).



10 Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es R y de fórmula (Im).



15 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W se selecciona de uno de los sistemas de anillos A y H.

20 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que W es el sistema de anillos A.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC y AD.

25 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, U, X, AA y AF.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, U, X y AA.

30 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, U y AF.

35 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S y U.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H.

40 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>14</sup> son H.

45 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, ciano y alquilsulfonilo.

Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R<sup>8</sup> es H, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, ciano o alquilsulfonilo.

50 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí, en el que R<sup>8</sup> es haloalcoxi, halógeno o alquilsulfonilo.

También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>8</sup> es halógeno o alquilsulfonilo.

55 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en los que R<sup>9</sup> es H, alquilo, haloalquilo o halógeno.

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>9</sup> es alquilo, haloalquilo o halógeno.

5 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>9</sup> es haloalquilo o halógeno.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>10</sup> es H o halógeno.

10 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R<sup>10</sup> es H.

15 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que n es cero o 1.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

20 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-clorobencilo;

25 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-clorobencilo;

1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

1-(2-(4-amino-3-hidroxi-benzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

30 2-(4-amino-3-hidroxi-benzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo;

35 N-(2-(4-fenilbutanoil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo;

[2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de bencilo;

40 N-(2-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;

[2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3,5-dicloro-bencilo;

45 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-dicloro-bencilo;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro [3,4] octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

50 6-(4-amino-3-hidroxi-benzamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo;

55 2-(3-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo;

8-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi) bencilo;

60 (1H-benzotriazol-5-il)-[7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonyl]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-metanona;

2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

65 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo;

- 7-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- [2-(4-fenil-butiril)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico;
- 6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo;
- {2-[3-(3,5-dicloro-fenil)-propionil]-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico;
- 6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- [2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3,5-dicloro-bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2 (3H)-ona;
- 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (E)-1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)etanona;
- (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(3,5-diclorofenil)metanona;
- 6- {7-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-acriloil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil}-3H-benzooxazol-2-ona;
- (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(trans-2-(3,5-difluorofenil)ciclopropil)metanona;
- (7-(1H-benzo[d][12,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-cloro-1H-indol-2-il)metanona ;
- (7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-clorobenzofuran-2-il)metanona;
- (E)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-(3-(4-(trifluorometoxi) fenil)acriloil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida;
- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(3,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;
- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;
- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-N-(3,5-diclorobencil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxamida;
- (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(5-cloroisoindolin-2-il)metanona;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-3-fluorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (2,6-dicloropiridin-4-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,4-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5,6-dicloropiridin-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4-diclorobencilo;

- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (6-cloropiridin-3-il)metilo;
- 5 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-3-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 1-(3,5-diclorofenil)etilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-cloropiridin-3-il)metilo;
- 10 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-bromopiridin-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (4,6-dicloropiridin-2-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-4-fluorobencilo;
- 15 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-clorotiofen-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo;
- 20 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de(5-bromotiofen-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo;
- 7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 25 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4,6-triclorobencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-trifluorometoxi-bencilo;
- 30 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-trifluorometil-bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-ciano-bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-fluoro-bencilo;
- 35 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo;
- 40 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-metil-bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 45 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-2-(metilsulfonil)bencilo;
- 50 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-cloro-4-(metilsulfonil)bencilo;
- 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamoil)spiro[3.3]heptan-2-il-carbamato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo;
- 55 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-carbamoil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato 3,5-dicloro-bencilo;
- 60 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- También ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan de
- 65 2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo;

- 2-(4-sulfamoi benzoi)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 5 3-isopropil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi) benzonitrilo;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(4-cloro-isopropilfenoxi)etanona;
- 10 2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona;
- 1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 15 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3-clorofenil)2-in-1-ona;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ona;
- 20 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 25 2-(3a, 4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [4-(trifluorometil)fenil]metilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo;
- 30 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;
- 35 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi) bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) bencilo;
- 40 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi) bencilo;
- 45 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 50 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(trifluorometil) bencilo;
- 55 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil) bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 60 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi) bencilo;
- 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-[trifluorometoxi]fenil]metilo;
- 65 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;

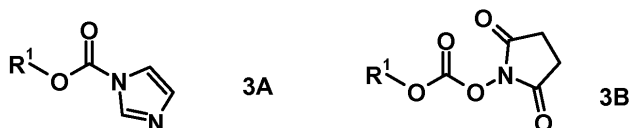
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (-)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 5 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (+)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 10 2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo (enantiómero A);
- 2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo (enantiómero B);
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I), tal como se describen aquí, se seleccionan de
- 2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 20 2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 25 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (E)-1-(2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 30 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;
- 35 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (+)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 También otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí se seleccionan de
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 45 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 50 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (E)-1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables
- Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describen aquí son un objeto de la invención.
- 60 La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por las personas expertas en la técnica. En el caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por métodos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica tales como por ejemplo, cromatografía
- 65



quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen la significación dada en este documento.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar a partir del precursor de amina H-W-R<sup>2</sup> (1) y reactivos apropiados, usando métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, la amina 1 se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula R<sup>1</sup>-OC(O)-Cl (2), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (3A), o con un derivado carbonato de succinimidilo de fórmula (3B), dando lugar a un compuesto de fórmula (I) en el que Y es -OC(O)-.



La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, p. ej. trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Los ésteres de cloroformiato 2 están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar a partir del correspondiente alcohol de fórmula R<sup>1</sup>-OH, mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno) por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los ésteres de imidazol-1-carboxilato 3A se sintetizan a partir de los correspondientes alcoholes de fórmula R<sup>1</sup>-OH, mediante reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Los ésteres de imidazol-1-carboxilato 3A típicamente no se aíslan sino que reaccionan directamente con las aminas 1 como se ha descrito anteriormente.

Los derivados de carbonato de succinimidilo 3B se sintetizan a partir de los correspondientes alcoholes de fórmula R<sup>1</sup>-OH, mediante reacción con carbonato de N, N'-disuccinimidilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, p. ej., trietilamina. Los derivados de carbonato de succinimidilo 3B típicamente no se aíslan sino que reaccionan directamente con las aminas 1 como se ha descrito anteriormente.

Los alcoholes de fórmula R<sup>1</sup>-OH están disponibles comercialmente o se pueden producir por el método descrito en el presente documento o conocido en la técnica.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula R<sup>1</sup>-N(R<sup>14</sup>)-C(O)-Cl (4), o, en el caso en que R<sup>14</sup> es H, con isocianato de Fórmula R<sup>1</sup>-NCO (5), dando lugar a un compuesto de fórmula (I) en el que Y es -NR<sup>14</sup>C(O)-.

Se sintetizan N-(clorocarbonil)aminas (4) a partir de las correspondientes aminas de fórmula R<sup>1</sup>-N(R<sup>14</sup>)H mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como se describe en la bibliografía.

Los isocianatos 5 están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas de fórmula R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol), como se describe en la bibliografía.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R<sup>1</sup>-COOH (6) que conduce al compuesto de fórmula (I), en el que Y es -C(O)-. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-hexafluorofosfato de N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

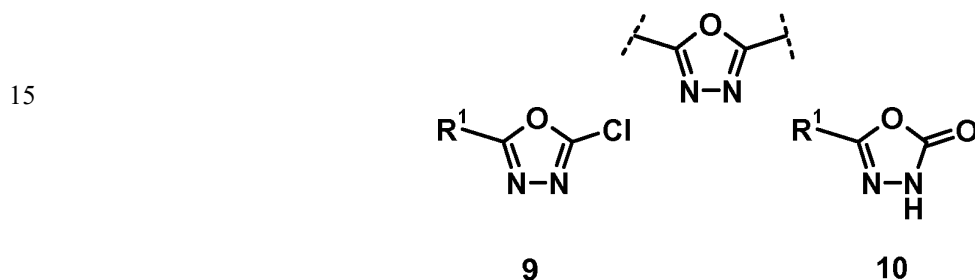
La amina 1 también puede hacerse reaccionar con reactivos acilantes adecuados, tales como cloruros de acilo de fórmula R<sup>1</sup>-COCl (7) para conducir a compuestos de fórmula (I) en el que Y es -C(O)-. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C.

Los ácidos carboxílicos (6) y los haluros de acilo (7) están disponibles comercialmente o se pueden preparar tal como se describe aquí o en la bibliografía.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula  $R^1-SO_2Cl$  (8), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en el que Y es  $-S(O)_2-$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p. ej., trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Los cloruros de sulfonilo (8) están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar como se describe aquí o en la bibliografía.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con un reactivo de cloro-oxadiazol adecuado de fórmula general 9, o con reactivo de oxadiazolona 10, dando lugar a un compuesto de fórmula (I), en el que Y es



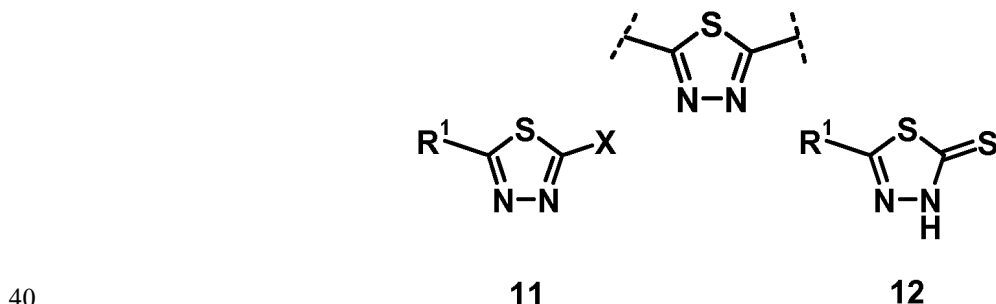
En el caso en que el compuesto s de fórmula (I) se produce a partir de la amina 1 y cloro-oxadiazol 9, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida, o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso en el que los compuestos de fórmula (I) se producen a partir de la amina 1 y oxadiazolona 10, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, y una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, tal como se describe en la bibliografía (Org. Lett., 2008, 10, 1755).

Las oxadiazolonas 10 están comercialmente disponibles o se pueden producir como se describe en la sección experimental.

Los cloro-oxadiazoles 9 están comercialmente disponibles o pueden producirse a partir de las oxadiazolonas correspondientes, mediante reacción con un reactivo halogenante adecuado, por ejemplo, oxicloruro de fósforo y/o pentacloruro de fósforo, a temperaturas entre 60 °C y 120 °C.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con un reactivo halo-tiadiazol adecuado de fórmula general 11 (X = Cl o Br) o con el reactivo 12 de tiadiazolona, dando lugar a compuestos de (I) en los que Y es



En el caso en el que se producen compuestos de fórmula (I) a partir de la amina 1 y halo-tiadiazol 11, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N, N-dimetilformamida, o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso en el que los compuestos de fórmula (I) se producen a partir de la amina 1 y la tiadiazolona 12, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como etanol o N, N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, como se describe en la bibliografía.

Las tiadiazolionas 12 están comercialmente disponibles o pueden producirse como se describe en la bibliografía.

Los halotiadiazoles 11 están comercialmente disponibles o pueden producirse como se describe en la bibliografía.

Las aminas de fórmula general H-W-R<sup>2</sup> (1) se sintetizan a partir de precursores adecuadamente protegidos, PG-W-R<sup>2</sup> (13). Grupos protectores adecuados (PG) son terc-butoxicarbonil benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermediarios 13 se puede realizar usando métodos y reactivos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, en el caso en el que el PG sea benciloxicarbonilo opcionalmente sustituido, la desprotección puede realizarse por hidrogenación a presiones entre 1 bar y 100 bar, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C, en disolventes tales como metanol o etanol.

Alternativamente, en el caso en el que el PG sea terc-butoxicarbonilo, la desprotección se puede llevar a cabo en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.

Los carbamatos 13, en los que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q están representados por la estructura general PG-W-R<sup>2</sup> (13A). PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro-benciloxicarbonilo.

Los carbamatos 13A se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general PG-W-H (14) mediante reacción con reactivos apropiados, utilizando métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se hace reaccionar 14 con agentes alquilantes de fórmula general X-(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup> (15) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, dando lugar a 13A, en el que R<sup>2</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, R<sup>5</sup> es H y n es 1, la amina 14 se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general R<sup>4</sup>-C(O)-R<sup>3</sup> (16) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a 13A. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Alternativamente, la amina 14 se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R<sup>3</sup>-COOH (17), dando lugar a compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-R<sup>3</sup>. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-hexafluoro-fosfato de N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidiona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Alternativamente, la amina 14 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>Cl (18), dando lugar a compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -S(O<sub>2</sub>)-R<sup>3</sup>. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Alternativamente, la amina 14 se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula R<sup>3</sup>-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-Cl (19) que conduce a compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup>, o con isocianato de fórmula R<sup>3</sup>-NCO (20), dando lugar a compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> es H.

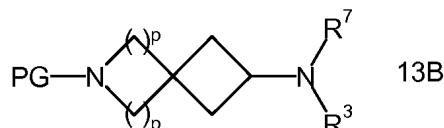
Alternativamente, la amina 14 se hace reaccionar con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina), en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a la correspondiente N-(clorocarbonil)amina de fórmula PG-WC(O)Cl (21), que después se hace reaccionar con una amina de fórmula HN(R<sup>6</sup>)R<sup>3</sup> (22), dando lugar a compuestos de fórmula 13A, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>3</sup>.

Las N-(clorocarbonil)aminas 19 se sintetizan a partir de las correspondientes aminas 22 mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno), como se describe en la bibliografía.

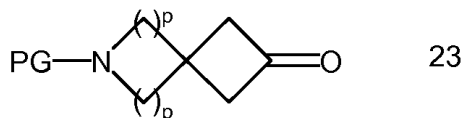
Los isocianatos 20 están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las correspondientes aminas de fórmula  $R^3-NH_2$ , mediante reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol), tal como se describe en la bibliografía .

5 Las aminas 14, los agentes alquilantes 15, los aldehídos/cetonas 16, los ácidos carboxílicos 17, los cloruros de sulfonilo 18 y las aminas 22 están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse como se describe en la sección experimental.

10 Los carbamatos 13 en los que W es C o H,  $R^2$  es  $-(CR^4R^5)_n-R^3$  y n es cero se representan por la fórmula general 13B, en el que p es 1 ó 2 y PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonil benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro benciloxicarbonilo.

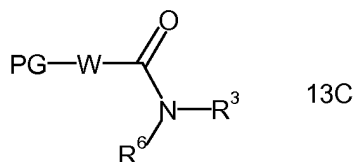


15 El compuesto 13B se produce a partir de la cetona 23, en el que p es 1 ó 2 mediante reacción con una amina de fórmula  $HN(R^7)R^3$  (24) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y 50°C.

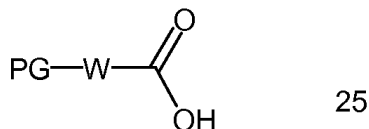


20 Las cetonas 23 y las aminas 24 están comercialmente disponibles o pueden prepararse como se describe en la sección experimental.

25 Los carbamatos 13 en W es O o R y  $R^2$  es  $-C(O)-N(R^6)R^3$  se representan por la fórmula general 13C.



30 La amida 13C se produce a partir del ácido carboxílico 25 mediante reacción de acoplamiento con una amina de fórmula  $HN(R^6)R^3$  (22).



35 La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, O-(benzotriazol-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiltilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino) piridina.

40 Los ácidos carboxílicos 25 están comercialmente disponibles o pueden producirse como se describe en la bibliografía.

45 Los compuestos de fórmula (I), en el que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general  $R^1-Y-W-H$  (26) mediante reacción con reactivos apropiados, utilizando métodos conocidos en la técnica.

50 Por ejemplo, una amina de fórmula 26 se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general  $X-(CR^4R^5)_nR^3$  (15) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o  $OSO_2CH_3$ , dando lugar a compuestos de fórmula (I), en el que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q y  $R^2$  es  $-(CR^4R^5)_nR^3$ . Esta reacción se lleva a cabo en un

disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

Alternativamente, una amina de fórmula 26 se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general  $R^4-C(O)-R^3$  (16) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a compuestos de fórmula (I) en el que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q,  $R^2$  es  $-(CR^4R^5)_nR^3$ ,  $R^4$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,  $R^5$  es H y n es 1. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Alternativamente, la amina 26 se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula  $R^3-COOH$  (17), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en el que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q y  $R^2$  es  $-C(O)-R^3$ . La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Alternativamente, la amina 26 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula  $R^3-SO_2Cl$  (18), llevando a que W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q y  $R^2$  es  $-S(O)_2-R^3$ . La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Alternativamente, se hace reaccionar una amina de fórmula 26 con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula  $R^3-N(R^3)-C(O)-Cl$  (19) que conduce a compuestos de fórmula (I), en el que  $R^2$  es  $-C(O)-NR^6R^3$ , o con isocianato  $R^3-NCO$  (20), dando lugar a compuestos de fórmula (I), en el que  $R^2$  es  $-C(O)-NR^6R^3$  y  $R^6$  es H.

Las aminas 26 se pueden sintetizar a partir de sus derivados de carbamato de terc-butilo de fórmula  $R^1-Y-W-C(O)O-C(CH_3)_3$  (27) por desprotección con carbamato. La desprotección se puede llevar a cabo en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.

Los carbamatos de terc-butilo 27 se pueden sintetizar a partir de un precursor de amina de fórmula  $H-W-C(O)O-C(CH_3)_3$  (28) y reactivos apropiados, utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se hace reaccionar una amina de fórmula 28 con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula  $R^1-OC(O)-Cl$  (2), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (3A) o con un derivado de carbonato de succinimidilo de fórmula (3B), que conduce a compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-OC(O)-$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Alternativamente, se hace reaccionar una amina de fórmula 28 con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula  $R^1-N(R^{14})-C(O)-Cl$  (4) que conduce a compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-NR^{14}C(O)-$ , o con un isocianato de fórmula  $R^1-NCO$  (5) que conduce a los compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-NR^{14}C(O)-$  y  $R^{14}$  es H.

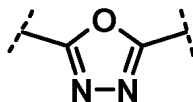
Alternativamente, la amina 28 se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula  $R^1-COOH$  (6) que conduce a compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-C(O)-$ . La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

La amina 28 también puede hacerse reaccionar con reactivos acilantes adecuados, tales como cloruros de acilo de fórmula  $R^1-COCl$  (7) para producir compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-C(O)-$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C.

Alternativamente, la amina 1 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula  $R^1-SO_2Cl$  (8),

dando lugar a compuestos de fórmula 27, en el que Y es  $-S(O_2)-$ . La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua, o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

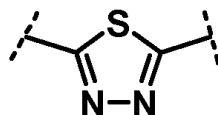
Alternativamente, la amina 28 se hace reaccionar con un reactivo de cloro-oxadiazol adecuado de fórmula general 9, o con reactivo de oxadiazolona 10, dando lugar a compuestos de fórmula 27, en el que Y es



En el caso en el que 27 se produce a partir de la amina 28 y cloro-oxadiazol 9, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N, N-dimetilformamida, o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso en el que 27 se produce a partir de la amina 28 y oxadiazolona 10, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, y una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, tal como se describe en la bibliografía (Org. Lett., 2008, 10, 1755).

Alternativamente, la amina 28 se hace reaccionar con un reactivo halo-tiadiazol adecuado de fórmula general 11 (X es Cl o Br) o con el reactivo 12 de tiadiazoltiona, dando lugar a compuestos de fórmula 27, en el que Y es

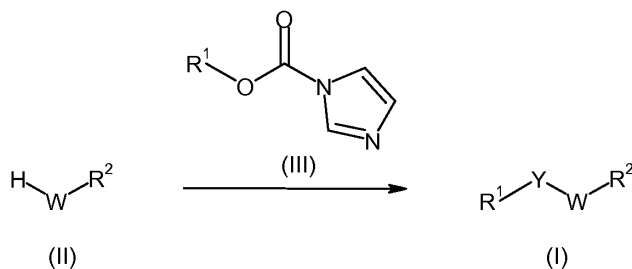


En el caso en el que 27 se produce a partir de la amina 28 y halotiadiazol 11, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N, N-dimetilformamida, o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso en el que 27 se produce a partir de la amina 28 y de la tiadiazoltiona 12, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como etanol o N, N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, como se describe en la bibliografía.

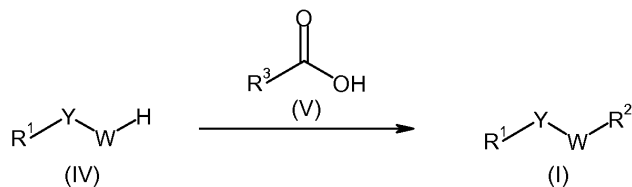
También una realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



o

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un compuesto de fórmula (V);



En el que en la etapa a) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y W son como se definen anteriormente, Y es -C(O)-y en el que en la etapa b) R<sup>1</sup> e Y son como se definen anteriormente, W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q y R<sup>2</sup> es -C(O)-R<sup>3</sup>.

5 En particular, en la etapa a), en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -78 °C y reflujo, particularmente entre -10°C y temperatura ambiente.

10 En particular, en la etapa b), en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura comprendida entre 0 °C y reflujo, particularmente entre temperatura ambiente y reflujo.

15 También un objeto de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso como una sustancia terapéuticamente activa.

20 Del mismo modo, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

25 Un objeto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, condiciones inflamatorias, condiciones del sistema nervioso, condiciones del sistema respiratorio, enfermedades vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, condiciones metabólicas, colestáticas y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

30 Las afecciones renales incluyen, pero no se limitan a, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria incluyendo enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés). Con mayor detalle, esto incluye disminución de la depuración de creatinina y disminución de la tasa de filtración glomerular, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, glomeruloesclerosis con expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa (particularmente nefropatía diabética y amiloidosis), trombosis focal de los capilares glomerulares (en particular microangiopatías trombóticas), necrosis fibrinoide global, lesiones isquémicas, nefrosclerosis maligna (como retracción isquémica, disminución del flujo sanguíneo renal y arteriopatía renal), hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o células extracapilares (crescentes) como en las entidades de nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas así como rechazo agudo y crónico de trasplante renal.

35 40 Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, congestión hepática, enfermedad hepática colestática incluyendo prurito, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo agudo y crónico de trasplante de hígado.

45 Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno de evacuación anormal y similares, así como enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma bronquial crónico.

50 Otras afecciones del sistema respiratorio incluyen, pero no se limitan a, otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis ocupacional y/o inducida por el medio ambiente, enfermedades sistémicas y vasculitis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), enfermedad vascular del colágeno, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos del almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

55 Las afecciones del sistema nervioso incluyen, pero no se limitan a, dolor neuropático, esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías periféricas y/o autonómicas (diabéticas) y similares.

60 Las enfermedades vasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tales como células miointimales hinchadas rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la adherencia vascular (tal como Rigidez, reducción de la adherencia ventricular y reducción del cumplimiento vascular), disfunción endotelial y similares.

65 Las afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, accidente cerebrovascular y otros daños vasculares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a fibrosis miocárdica y vascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis cutánea, esclerodermia y peritonitis encapsulante.

5 En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de fibrosis de órganos o piel.

En otra realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis tubulo-intersticial renal o glomerulosclerosis.

10 En otra realización, la enfermedad fibrótica es esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

El cáncer y las metástasis de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mesotelioma, glioma, carcinoma hepático, cánceres gastrointestinales y progresión y agresividad metastásica de los mismos.

15 Las enfermedades oculares incluyen, pero no se limitan a, retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), degeneración macular seca y húmeda asociada con la edad (DMAE), edema macular, oclusión arterial/venosa central, lesión traumática, glaucoma y me gusta.

20 Las condiciones metabólicas incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o profilaxis del prurito crónico colestático o no colestático.

25 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y afecciones agudas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

30 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas.

35 Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas.

40 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

45 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe aquí para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas.

50 También un objeto de la invención es un método para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

55 También un objeto de la invención es un método para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

60 En una realización particular, la afección renal se selecciona del grupo que consiste en lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, rechazo agudo de trasplante de riñón y nefropatía de aloinjerto crónica.

En otra realización particular, la afección renal es una lesión renal aguda.

En otra realización particular, la afección renal es enfermedad renal crónica.

65 En una realización particular adicional, la afección renal es nefropatía diabética.



En otra realización particular, la afección renal es el rechazo agudo de trasplante renal.

En otra realización particular, la afección renal es una nefropatía crónica del aloinjerto.

5 En una realización particular, la afección hepática es aguda y el rechazo crónico de trasplante de hígado

En una realización particular, la afección inflamatoria es artritis.

En una realización particular, la afección del sistema nervioso es el dolor neuropático.

10

En otra realización, la enfermedad fibrótica es la encapsulación de la peritonitis

En otra realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.

15 En otra realización, la enfermedad fibrótica es esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

También una realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrican de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos.

20 Procedimientos de ensayo

Producción de ATX humana de longitud completa, con y sin cola de His

25 Clonación de autotaxina (ATX-ENPP2): Se preparó cDNA a partir de RNA total de células hematopoyéticas humanas comerciales y se usó como molde en PCR de superposición para generar un ORF de ENPP2 humana de longitud completa con o sin una cola de 3'-6xHis. Estos insertos de longitud completa se clonaron en el vector pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). Se verificaron las secuencias de DNA de varios clones individuales. El DNA de un clon de longitud completa correcto se usó para transfectar células Hek293 para la verificación de la expresión de la proteína. La secuencia de la ENPP2 codificada se ajusta a la entrada Swissprot Q13822, con o sin la cola 6xHis C-terminal adicional.

35 Fermentación ATX: La proteína recombinante se produjo por transfección transitoria a gran escala en biorreactores de tanque agitado controlado de 20 L (Sartorius). Durante el crecimiento celular y la transfección, la temperatura, la velocidad del agitador, el pH y la concentración de oxígeno disuelto se mantuvieron a 37 °C, 120 rpm, 7,1 y 30% de DO, respectivamente. Las células FreeStyle 293-F (Invitrogen) se cultivaron en suspensión en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) y se transfectaron a aprox. 1-1,5 x 10E6 células/ml con el DNA del plásmido anterior usando XtremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics) como agente complejante. Las células se alimentaron con una solución nutritiva concentrada (J. Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (página 193)) e inducidas mediante butirato sódico (2 mM) a las 72 h después de la transfección y se recogieron a las 96 h después de la transfección. La expresión se analizó mediante Western Blot, ensayo enzimático y/o cromatografía analítica de IMAC. Después de enfriar la suspensión de células a 4 °C en un intercambiador de calor de flujo continuo, la separación celular y la filtración estéril del sobrenadante se realizaron mediante filtración a través de unidades de filtro Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). El sobrenadante se almacenó a 4 °C antes de la purificación.

45 Purificación ATX: 20 litros de sobrenadante de cultivo se acondicionaron para ultrafiltración añadiendo Brij 35 a una concentración final de 0,02% y ajustando el pH a 7,0 usando HCl 1M. A continuación, el sobrenadante se microfiltró primero a través de un filtro PES de canal abierto Ultran-Pilot de 0,2 µm (Whatman) y después se concentró a 1 litro a través de un filtro PES de canal de pantalla Ultran-Pilot con MWCO de 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC, se añadió NiSO<sub>4</sub> a una concentración final de 1 mM. El sobrenadante clarificado se aplicó luego a una columna HisTrap (GE Healthcare) previamente equilibrada en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10%, CHAPS al 0,3%, NaN<sub>3</sub> al 0,02%. La columna se lavó por etapas con el mismo tampón que contenía imidazol 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. La proteína se eluyó posteriormente utilizando un gradiente lineal hasta 0,5 M de imidazol en 15 volúmenes de columna. Se reunieron las fracciones que contenían ATX y se concentraron utilizando una célula Amicon equipada con una membrana de filtro PES de 30 kDa. La proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión de tamaño Superdex S-200 de calidad para preparación (XK 26/100) (GE Healthcare) en 20 mM BICINE pH 8,5, 0,15 M NaCl, 10% glicerol, 0,3% CHAPS, 0,02% NaN<sub>3</sub>. El rendimiento final de proteína después de la purificación fue 5-10 mg de ATX por litro de sobrenadante de cultivo. La proteína se almacenó a -80 °C.

60

Ensayo de inhibición enzimática de ATX humana

65 La inhibición de ATX se midió mediante un ensayo de enfriamiento de fluorescencia usando un análogo de sustrato específicamente marcado (sustrato MR121). Para obtener este sustrato MR121, 6-amino-hexanoato de (R)-3-((2-[3-(2-[2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi)-propionilamino]-etoxi]-hidroxi-fosforilo]-2-hidroxipropilo BOC y TBS protegido (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) se marcó con fluoróforo MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-

carboxipropil)-11-etil-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidro-dipirido[3,2-b:2',3'-i]fenoxazin-13-ilo) sobre la amina libre del lado etanolamina y luego, después de la desprotección, posteriormente con triptofano en el lado del ácido aminohexanoico.

5 Se prepararon soluciones de ensayo como sigue:

Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Triton-X-100 al 0,01%, pH 8,0;

10 Solución ATX: Solución madre ATX (humana, marcada con His) (1,08 mg/ml en bicina 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10%, CHAPS al 0,3%, NaN<sub>3</sub> al 0,02%), diluida a 1,4-2,5x concentración final en tampón de ensayo;

Solución de sustrato MR121: solución madre de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 μM en DMSO), diluida a 2-5x concentración final en tampón de ensayo.

15 Se obtuvieron compuestos de ensayo (10 mM de solución madre en DMSO, 8 μl) en placas de muestra de 384 pocillos (Corning Costar n° 3655) y se diluyó con 8 μl de DMSO. Se prepararon diluciones seriadas en filas transfiriendo 8 μl de solución de cpd a la siguiente fila hasta la fila O. El compuesto y las soluciones de control se mezclaron cinco veces y se transfirieron 2 μl a placas de ensayo de 384 pocillos (Corning Costar n° 3702). A  
20 continuación, se añadieron 15 μl de solución ATX 41,7 nM (concentración final 30 nM), se mezclaron cinco veces y después se incubaron durante 15 minutos a 30 °C. Se añadieron 10 μl de solución de sustrato MR121 (concentración final 1 μM), se mezclaron 30 veces y después se incubaron durante 15 minutos a 30 °C. La fluorescencia se midió entonces cada 2 minutos durante 1 hora (placa Perkin Elmer: lector multimodo de visión);  
25 Intensidad luminosa: 2,5%; tiempo exp.: 1,4 segundos, Filtro: Fluo\_630/690 nm) y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de estas lecturas.

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)
1	0,015	2	0,026	10	3,438	12.27	0,14
1.01	2,401	2.1	0,038	11	1,287	12.28	0,138
1.02	0,129	2.2	0,0137	12	0,1305	12.29	0,0685
1.03	0,201	3	0,006	12.01	0,15	12.30	1,604
1.04	0,115	3.1	3,565	12.02	0,044	12.31	0,022
1.05	1,044	3.2	0,298	12.03	0,6225	12.32	0,044
1.06	0,107	3.3	0,059	12.04	0,017	12.33	0,013
1.07	4,14	3.4	0,0195	12.05	4,979	12.34	0,01
1.08	3,352	3.5	0,02	12.06	7,2435	12.35	0,0045
1.09	0,0505	3.6	0,067	12.07	0,3775	12.36	0,001
1.10	3,699	4	0,546	12.08	3,8335	12.37	0,001
1.11	0,155	5	0,007	12.09	1,6405	12.38	0,0025
1.12	0,035	5.1	0,061	12.10	0,291	12.39	0,005
1.13	5,426	5.2	0,0265	12.11	0,1685	12.40	0,0025
1.14	0,0737	6	0,026	12.12	0,3323	12.41	0,002
1.15	0,0645	6.1	0,362	12.13	3,5195	12.42	0,001
1.16	n.d.	6.2	0,298	12.14	0,2705	12.43	0,001
1.17	0,729	6.3	2,661	12.15	0,035	12.44	0,008
1.18	0,625	6.4	0,022	12.16	0,457	12.45	0,039
1.19	0,0395	6.5	3,216	12.17	0,0203	13	0,003
1.20	0,12	6.6	0,605	12.18	0,0535	13.01	0,001
1.21	0,821	6.7	3,928	12.19	2,147	14	0,023
1.22	0,015	6.8	0,091	12.20	5,64	14.01	0,0415
1.23	0,001	6.9	0,128	12.21	1,253	15A	0,016
1.24	0,012	6.10	0,826	12.22	0,439	15B	0,001
1.25	0,074	7	0,043	12.23	1,9113	16A	0,1
1.26	0,008	7.1	0,26	12.24	0,229	16B	0,009
1.27	0,041	8	0,178	12.25	0,092		
1.28	0,11	9	1,061	12.25	0,053		

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describen aquí tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,00001 μM y 1000 μM, compuestos particulares tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,0005 μM y 500 μM, otros compuestos particulares tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,0005 μM y 50 μM, los compuestos más particulares tienen valores de CI<sub>50</sub> entre 0,0005 μM y 5 μM. Estos resultados se han obtenido utilizando el ensayo enzimático descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por

ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de aerosoles nasales) Por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones de inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse, por ejemplo, como tales adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en amplios límites y, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, será apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden ser, por ejemplo, de las mismas cantidades. Sin embargo, quedará claro que el límite superior dado en este documento puede ser excedido cuando se demuestre que está indicado.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, los cuales no tienen carácter limitante.

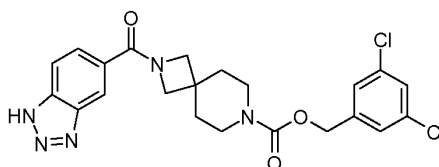
En el caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden separarse por métodos descritos en el presente documento o por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

### Ejemplos

Todos los ejemplos e intermediarios se prepararon bajo atmósfera de argón si no se especifica de otro modo. Abreviaturas: ac. = Acuoso; CAS-RN = Número de Registro de Chemical Abstracts Service; EM = espectro de masas; sat. = saturado.

#### Ejemplo 1

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



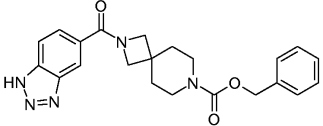
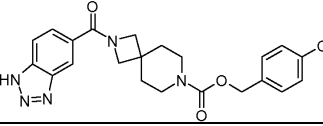
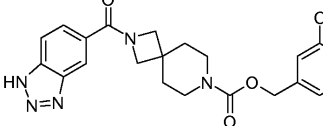
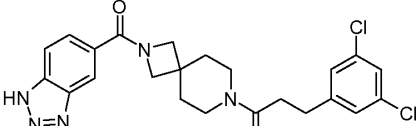
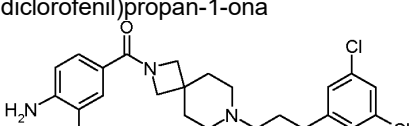
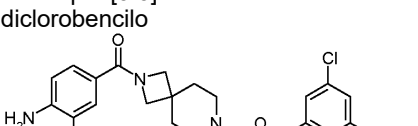
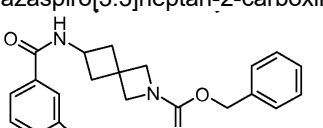
A una solución de clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonato-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.18; 30 mg, 82  $\mu$ mol), 4 metilmorfolina (41,5 mg, 410  $\mu$ mol) y ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (13 mg, 82  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-N,N',N'-tetrametiluronio (46,8 mg, 123  $\mu$ mol) a 0 °C. La solución amarilla transparente se agitó a temperatura ambiente, después de 2 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución sat. ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano en diclorometano/metanol/amoniaco acuoso al 25%

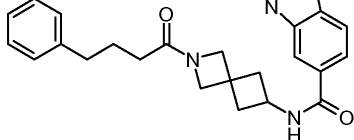
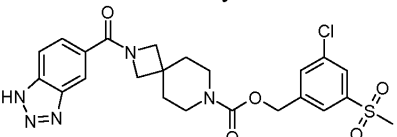
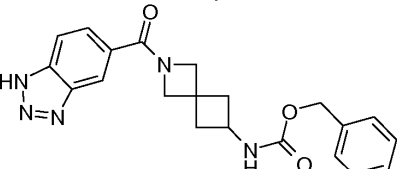
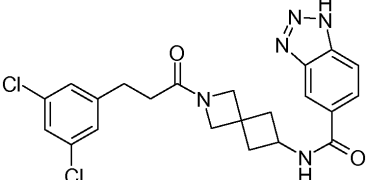
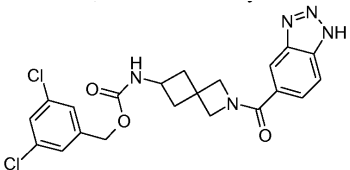
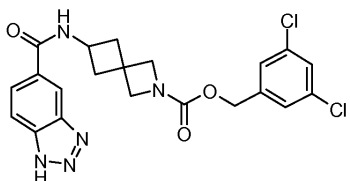
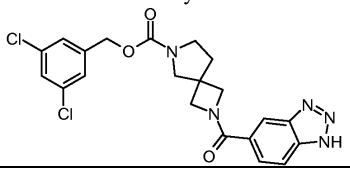
90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (22 mg, 57%). Espuma amarilla clara, EM: 474,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Los ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 1, reemplazando clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato y ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico, respectivamente, por el correspondiente reactivo de amina y reactivo de ácido carboxílico descrito en la Tabla 1.

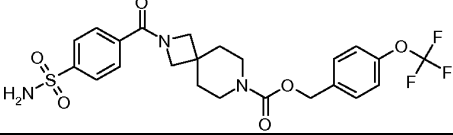
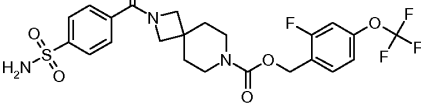
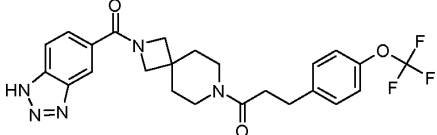
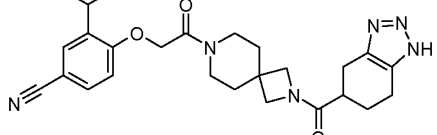
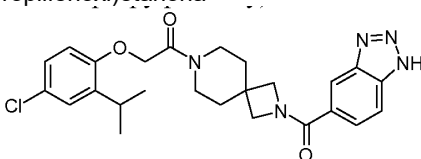
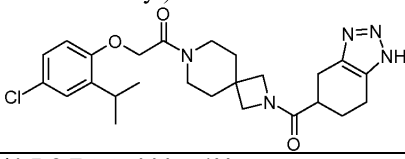
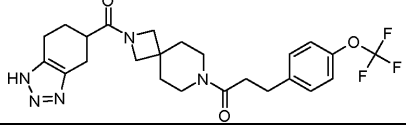
5

Tabla 1

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
1.01	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato (CAS-RN 1227382-15-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	406,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.02	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-clorobencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-clorobencilo (intermediario 1.17)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	440,3 (M+H)
1.03	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-clorobencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de metilo (intermediario 1.16)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	440,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.04	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona 	clorhidrato de 3-(3,5-dicloro-fenil)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)propan-1-ona (intermediario 1.3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	472,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.05	1-(2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona 	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)propan-1-ona (intermediario 1.3)	ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico	462,2 (M+H) <sup>+</sup>
1.06	2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de 3,5-diclorobencil-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.18)	ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico	464,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.07	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo 	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo (intermediario 1.21)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	392,2 (M+H) <sup>+</sup>

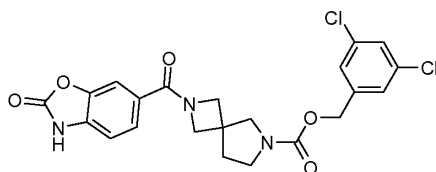
Nº	Nombre Sistemático	Reactivo amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
1.08	N-(2-(4-fenilbutanoil))-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida 	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-4-fenilbutan-1-ona (intermediario 1.7)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	404,2 (M+H) <sup>+</sup>
1.09	2-(1Hbenzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)encilo 	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)encilo (intermediario 1.15)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	518,4 (M+H) <sup>+</sup>
1.10	[2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato deencilo 	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato deencilo (intermediario 1.20)	ácido 1H-benzo[d]2,3]triazol-5-carboxílico	392,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.11	N-(2-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida 	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona (intermediario 1.6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	458,4 (M+H) <sup>+</sup>
1.12	[2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]carbamato de 3,5-diclorobencilo 	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.12)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,1 (M+H) <sup>+</sup>
1.13	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.19)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,3 (M+H)
1.14	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.14)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,4 (M+H) <sup>+</sup>

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
1.15	7-(1H-benzo[d]5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro [3.5]-nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.13)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	474,4 (M+H)
1.16	6-(4-amino-3-hidroxibenzamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico	450,4 (M+H) <sup>+</sup>
1.17	2-(4-sulfamoilbenzoi)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo (Intermediario 1.15)	ácido 4-sulfamoilbenzoico	556,4 (M+H) <sup>+</sup>
1.18	2-(3-sulfamoilbenzoi)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo (intermediario 1.15)	ácido 3-sulfamoilbenzoico	556,3 (M+H) <sup>+</sup>
1.19	8-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.10)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	488,4 (M+H)
1.20	7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 1.23)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	522,5 (M+H) <sup>+</sup>
1.21	(1H-benzotriazol-5-il)-(7-[2-(3-cloro-fenil)etanosulfonil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-metanona	7-(3-clorofenil-sulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (intermediario 3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	474,5 (M+H) <sup>+</sup>

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
1.22	2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo 	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 1.27)	ácido 4-sulfamoilbenzoico	528,5 (M+H) <sup>+</sup>
1.23	2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo 	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 1.28)	ácido 4-sulfamoilbenzoico	546,5 (M+H) <sup>+</sup>
1.24	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona 	1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermediario 1.30)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	488,6 (M+H) <sup>+</sup>
1.25	3-isopropil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi)benzonitrilo 	3-isopropil-4-(2-oxo-2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi)benzonitrilo (intermediario 5)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	477,6 (M+H) <sup>+</sup>
1.26	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)etanona 	2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona (intermediario 5.1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	482,4 (M+H) <sup>+</sup>
1.27	2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona 	2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona (intermediario 5.1)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	486,6 (M+H) <sup>+</sup>
1.28	1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona 	1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermediario 1.30)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	492,6 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplo 2

2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



5 A una solución de clorhidrato de 2,6-diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.14; 50 mg, 142  $\mu$ mol), 4-metilmorfolina (72 mg, 711  $\mu$ mol) y ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico (21,8 mg, 142  $\mu$ mol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, (64,9 mg, 171  $\mu$ mol) a 0° C. Después de 2 h se retiró el baño de hielo. Después de 4 h, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (52,3 mg, 313  $\mu$ mol). Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. de ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se cromatografió. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 52%). Goma de color amarillo claro, EM: 476,5 (M+H)<sup>+</sup>.

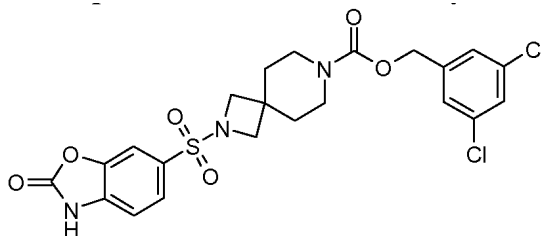
15 Los ejemplos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2, reemplazando clorhidrato de 2,6 diazaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 3,5 diclorobencilo por el correspondiente reactivo de amina descrito en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo amina	EM, m/e
2.1	2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)bencilo (intermediario 1.15)	534,4 (M+H) <sup>+</sup>
2.2	7-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.13)	490,5 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplo 3

20 2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzodioxazol-6-ilsulfonyl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



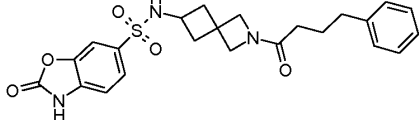
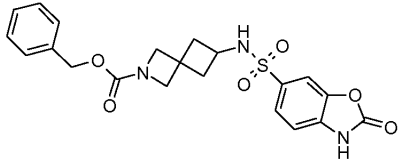
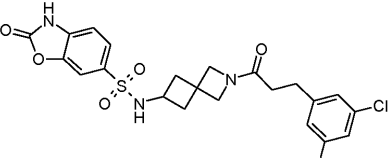
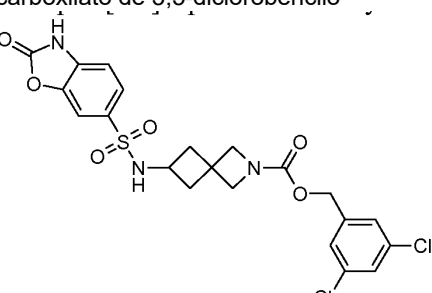
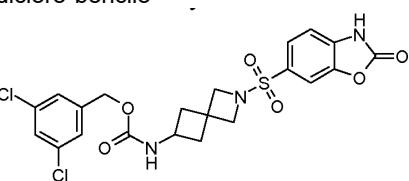
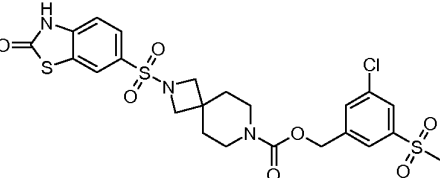
25 A una suspensión de clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (intermediario 1.18; 30 mg, 82  $\mu$ mol) y piridina (32 mg, 410  $\mu$ mol) en acetona (2 ml) se añadió cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonyl (18 mg, 78  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución sat. ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (16 mg, 37%). Sólido blanco, EM: 524,1 (M-H).

30 Los ejemplos 3.1 a 3.6 de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 3, reemplazando clorhidrato de 2,7 diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo y cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonyl, respectivamente, mediante el correspondiente reactivo de amina y el cloruro de sulfonyl descritos en la Tabla 3.

35



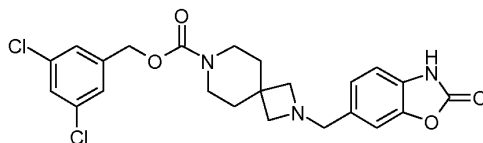
Tabla 3

Nº	Nombre sistemático	Reactivo de amina	Cloruro de sulfonilo	EM, m/e
3.1	2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)amida 	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-fenilbutan-1-ona (intermediario 1.7)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	456,3 (M+H)
3.2	6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo 	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de bencilo (CAS-RN 1211533-81-1)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	442,1 (MH) <sup>-</sup>
3.3	{2-[3-(3,5-diclorofenil)-propionil]-2-azaspiro[3.3]hept-6-il}-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfónico 	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona (intermediario 1.6)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	510,4 (M+H) <sup>+</sup>
3.4	6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	510,4 (MH) <sup>-</sup>
3.5	[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3,5-dicloro-bencilo 	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo (intermediario 1.12)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-sulfonilo	512,2 (M+H)
3.6	2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo (intermediario 1.15)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-sulfonilo	586,2 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplo 4

5

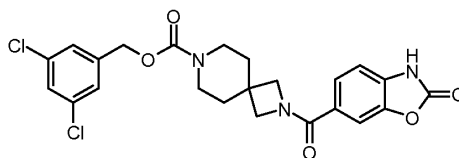
2-((2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



5 A una solución de color amarillo claro de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (intermediario 1.18, 44 mg, 121  $\mu\text{mol}$ ) y 2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0, 21 mg, 128  $\mu\text{mol}$ ) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (39 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) y ácido acético (11 mg, 182  $\mu\text{mol}$ ) a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución sat. ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoniaco acuoso al 25% 95:5:0,25) proporcionó el compuesto del título (12 mg, 21%). Espuma blanca, EM: 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

15 2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



20 A una solución amarilla de 2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.6; 50 mg, 108  $\mu\text{mol}$ ) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de N,N'-carbonildiimidazol (21,0 mg, 129  $\mu\text{mol}$ ) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en heptano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (36 mg, 68%). Sólido amarillo claro, EM: 490,2 (M+H)<sup>+</sup>.

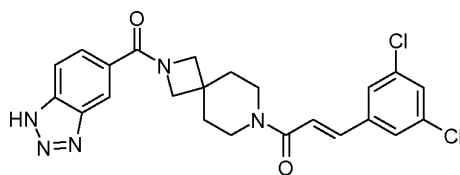
25 Los ejemplos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 5, sustituyendo el 2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por el correspondiente material de partida descrito en la Tabla 4.

30 Tabla 4

Nº	Nombre Sistemático	Material de partida	EM, m/e
5.1	6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	1-(2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona (ejemplo 1.5)	488,2 (M+H) <sup>+</sup>
5.2	6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	6-(4-amino-3-hidroxibenzamido)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	476,4 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplo 6

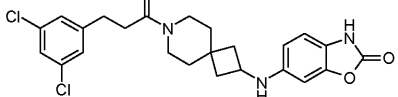
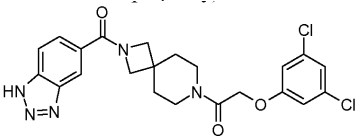
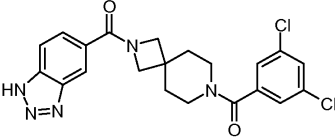
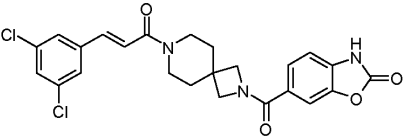
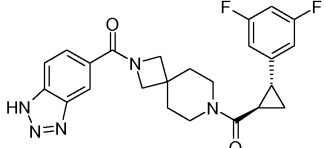
35 (E)-1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona

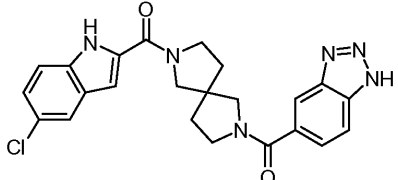
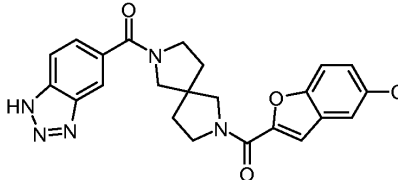
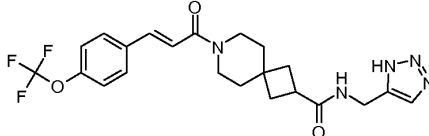
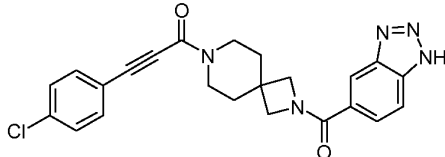
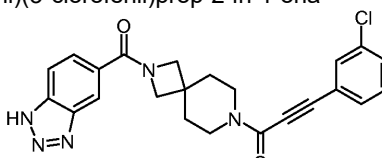


5 A una suspensión de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2; 50 mg, 162  $\mu$ mol), se añadió 4-metilmorfolina (82,2 mg, 812  $\mu$ mol) y ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrilico (35,3 mg, 162  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (61,8 mg, 162  $\mu$ mol) a 0 °C. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución sat. ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (72 mg, 94%). Espuma blanca, EM: 470,4 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Los ejemplos de la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 6, reemplazando el clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona y el ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrilico, respectivamente, mediante el correspondiente reactivo de amina y el reactivo de ácido carboxílico descrito en la Tabla 5.

Tabla 5

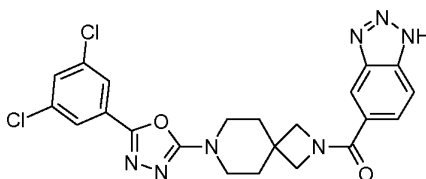
Nº	Nombre sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
6.1	6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 	diclorhidrato de 6-(7-azaspiro[3.5]nonano-2-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.11)	ácido 3-(3,5-diclorofenil)-propanoico	474,3 (M+H) +
6.2	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)etanaona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	ácido 2-(3,5-diclorofenoxi)-acético	474,4 (M+H) +
6.3	(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(3,5-diclorofenil)metanona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	ácido 3,5-diclorobenzoico	444,4 (M+H) +
6.4	6-{7-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-acriloil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil}-3H-benzooxazol-2-ona 	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrilico	486,3 (M+H) +
6.5	(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(trans-2-(3,5-difluorofenil)ciclo-propil)-metanona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	ácido trans-2-(3,5-difluorofenil)-ciclopropanocarboxílico (CAS-RN 705250-91-5)	452,5 (M+H) +

Nº	Nombre sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de ácido carboxílico	EM, m/e
6.6	(7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-cloro-1H-indol-2-il)metanona 	cloruro de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.1)	ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico	449,5 (M+H) +
6.7	(7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-clorobenzofuran-2-il)metanona 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.1)	ácido 5-clorobenzofurano-2-carboxílico	450,5 (M+H) <sup>+</sup>
6.8	(E)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida 	2,2,2-trifluoroacetato de N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida (intermediario 1.24)	(E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilico	464,5 (M+H) +
6.9	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	ácido 3-(4-clorofenil)propiónico (CAS-RN 3240-106)	434,4 (M+H) <sup>+</sup>
6.10	1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(3-clorofenil)prop-2-in-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	ácido 3-(3-clorofenil)propiónico (CASRN 7396-28-3)	434,4 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplo 7

(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(3,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona

5



A una solución de 5-(3,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (CAS-RN 129221-01-8, 50 mg, 216  $\mu$ mol) y N,N-diisopropiletilamina (140 mg, 1,08  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (2,8 ml) se le añadió clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2, 73,3 mg, 238  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. Después de 5 min. se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (107 mg, 238  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h y después se repartió entre

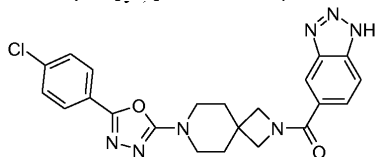
10

agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en acetato de etilo/metanol 19:1 para producir el compuesto del título (33 mg, 32%). Sólido blanco, EM: 484,5 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 El ejemplo de la Tabla 6 se preparó de acuerdo con el ejemplo 7, reemplazando el clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona y la 5-(3,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, respectivamente, mediante el correspondiente reactivo de amina y reactivo de oxadiazolona descrito en la Tabla 6.

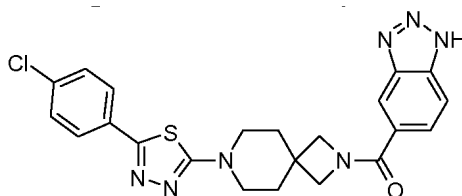
10 Tabla 6

Nº	Nombre sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de oxadiazolona	EM, m/e
7.1	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (CAS-RN 1711-61-1)	450,5 (M+H) <sup>+</sup>



Ejemplo 8

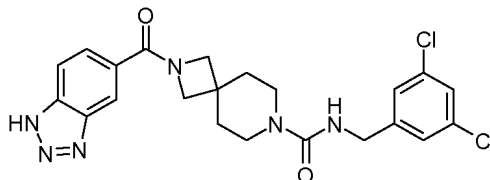
- 15 (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona



- 20 A una suspensión de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2; 40 mg, 130 μmol) en tolueno (3 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (79,1 mg, 520 μmol) y 2-bromo-5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol (53,7 mg, 195 μmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h y después se evaporó. Después de la cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 90:10:0,25), el producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución ac. al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (27 mg, 45%). Espuma amarillo claro, EM: 466,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 9

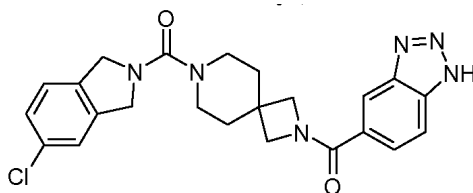
- 30 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-N-(3,5-diclorobencil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxamida



- 35 A una solución de (3,5 diclorofenil)metanamina (27,1 mg, 146 μmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N,N'-carbonyldiimidazol (24,9 mg, 154 μmol) a temperatura ambiente, después de 2h se añadieron trietilamina (59,2 mg, 585 μmol) y clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2; 45 mg, 146 μmol). La suspensión de color amarillo claro se calentó a reflujo durante 30 min. y después se repartió entre acetato de etilo y solución saturada ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 95:5:0,25 a 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (37 mg, 53%). Espuma blanca, EM: 473,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 10

(2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(5-cloroisindolin-2-il)metanona



5

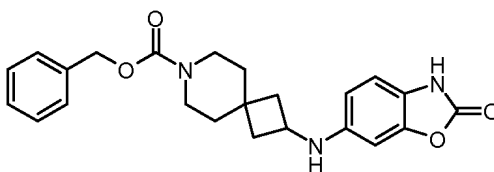
A una suspensión de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2; 40 mg, 130  $\mu$ mol) y N,N-diisopropiletilamina (50,4 mg, 390  $\mu$ mol) en diclorometano (4 ml) se le añadió cloruro de 5-cloroisindolina-2-carbonilo (CAS-RN 681483-91-0; 33,7 mg, 156  $\mu$ mol) a 0 °C. Después de 1 h se retiró el baño de hielo y la suspensión marrón claro se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 95:5:0,25 a 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (37 mg, 63%). Espuma amarillo claro, EM: 451,4 (M+H)+.

10

15

## Ejemplo 11

2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo



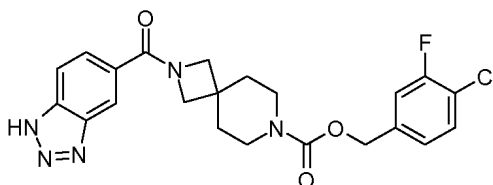
20

A una solución transparente incolora de diclorhidrato de 6-(7-azaspiro[3.5]nonano-2-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.11; 60 mg, 173  $\mu$ mol) e hidrogenocarbonato sódico (87,3 mg, 1,04 mmol, Eq: 6) en acetona (1 ml) y agua (1,00 ml) se le añadió cloroforniato de bencilo (31,1 mg, 173  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 95:5:0,25 a 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (7 mg, 10%). Espuma blanca, EM: 408,3 (M+H)+.

25

## Ejemplo 12

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-3-fluorobencilo



35

A una solución de (4-cloro-3-fluorofenil)metanol (18,3 mg, 114  $\mu$ mol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (19,4 mg, 119  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió trietilamina (46,0 mg, 455  $\mu$ mol) y clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2, 35 mg, 114  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h y después se repartió entre acetato de etilo y solución sat. ac. de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco acuoso al 25% 90:10:0,25) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 77%). Espuma blanca, EM: 458,5 (M+H)+.

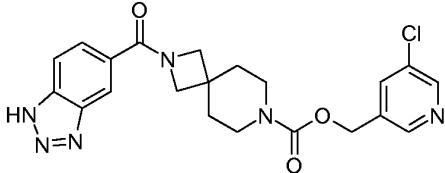
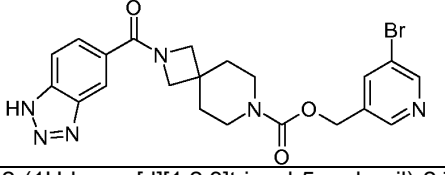
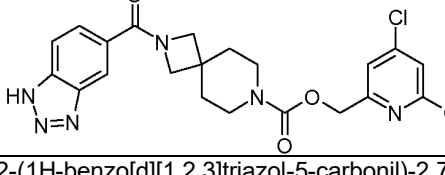
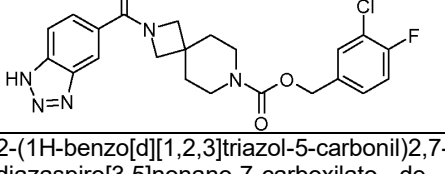
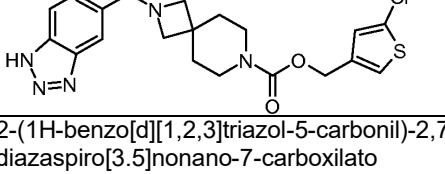
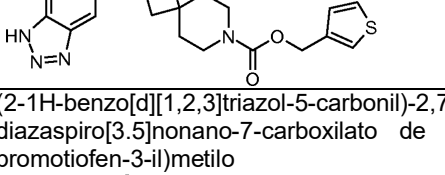
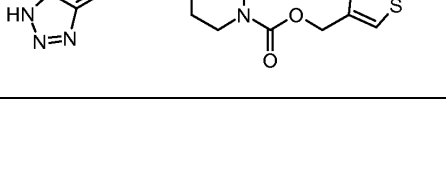
40

Los ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el ejemplo 12, reemplazando el clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona y el (4-cloro-3-fluorofenil)metanol respectivamente por el correspondiente reactivo de amina y el reactivo de alcohol bencílico descrito en la Tabla 7.

45

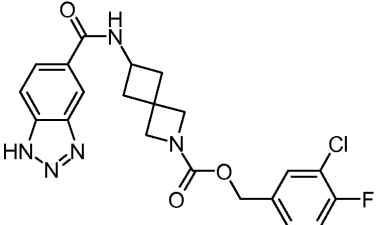
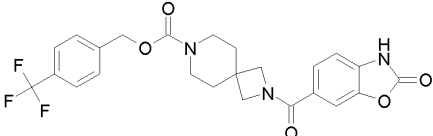
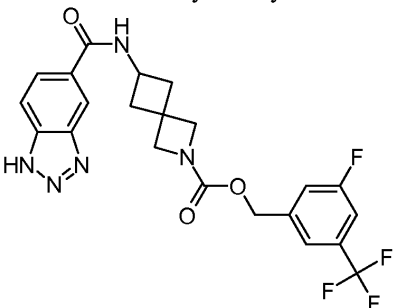
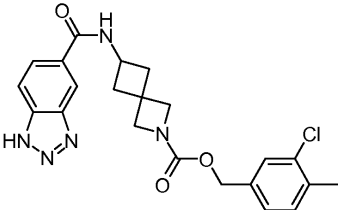
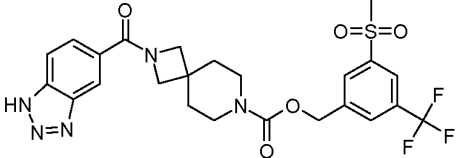
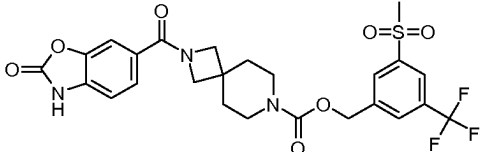
Tabla 7

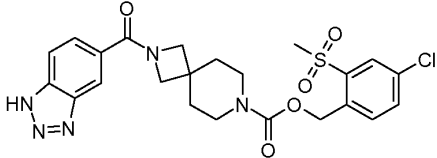
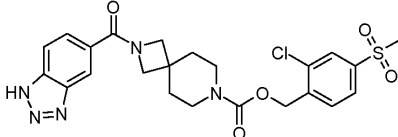
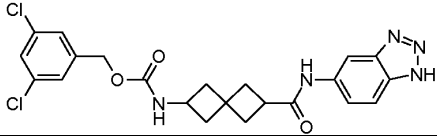
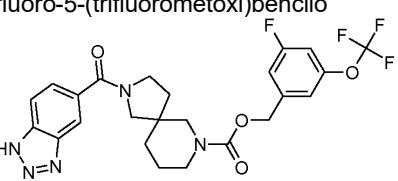
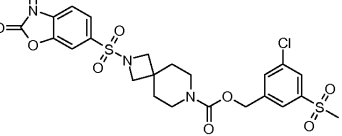
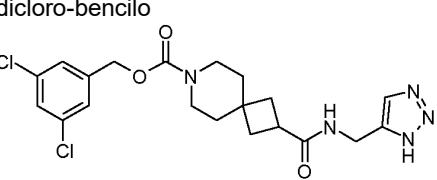
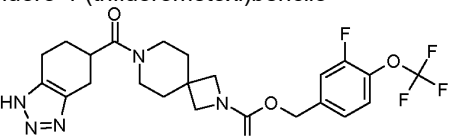
Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.01	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (2,6-dicloro-piridin-4-il)metilo	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(2,6-dicloro-piridin-4-il)metanol	475,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.02	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,4-diclorobencilo	clorhidrato de 1,1-benzo[d]1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (Intermediario 1.2)	(3,4-diclorofenil)-metanol	474,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.03	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5,6-dicloropiridin-3-il)metilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(5,6-dicloropiridin-3-il)metanol	475,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.04	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4-diclorobencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona	(2,4-diclorofenil)-metanol	474,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.05	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de(6-cloropiridin-3-il)metilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(6-cloro-piridin-3-il)metanol	441,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.06	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de4-cloro-3-(metilsulfonil)bencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(4-cloro-3-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermediario 2)	518,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.07	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 1-(3,5-diclorofenil)etilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (compuesto intermediario 1.2)	1-(3,5-dicloro-fenil)etanol	488,4 (M+H) <sup>+</sup>

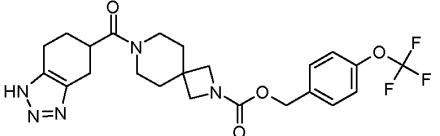
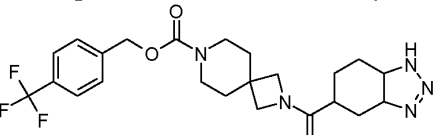
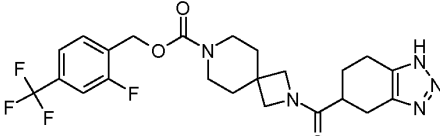
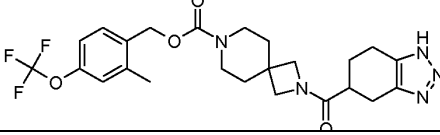
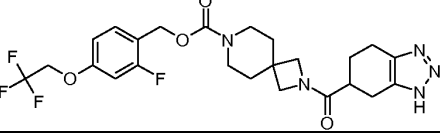
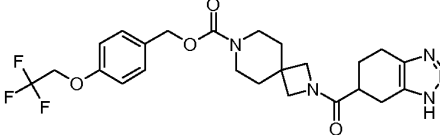
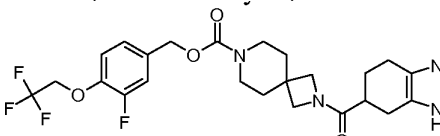
Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.08	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-cloropiridin-3-il)metilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(5-cloro-piridin-3-il)metanol	441,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.09	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-bromopiridin-3-il)metilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(5-bromopiridin-3-il)metanol	485,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.10	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (4,6-dicloropiridin-2-il)metilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]1,2,3triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(4,6-dicloro-piridin-2-il)metanol (CAS-RN 856163-79-6)	475,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.11	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-4-fluorobencilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (compuesto intermediario 1.2)	(3-cloro-4-fluorofenil)-metanol	458,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.12	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-clorotiofen-3-il)metilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(5-clorotiofen-3-il)metanol	446,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.13	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	tiofen-3-ilmetanol	412,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.14	(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-bromotiofen-3-il)metilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(5-bromotiofen-3-il)metanol	490,4 (M+H) <sup>+</sup>



Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.15	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(4-(trifluorometil)-fenil)-metanol	474,5 (M+H)
12.16	7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.1)	(3,5-diclorofenil)-metanol	474,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.17	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4,6-triclorobencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(2,4,6-triclorofenil)-metanol	506,4 (MH) <sup>-</sup>
12.18	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-trifluorometoxi-bencilo	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]-heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	(3-cloro-4-metilfenil)-metanol	508,6 (M-H) <sup>-</sup>
12.19	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-trifluorometilbencilo	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]-heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	(3-(trifluorometil)-fenil)-metanol	460,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.20	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]-heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	3-cloro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (CAS-RN 1021871-35-1)	451,4 (M+H) <sup>+</sup>

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.21	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-fluorobencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	(3-cloro-4-fluorofenil)-metanol	444,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.22	2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo 	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.8)	(4-(trifluorometil)-fenil)-metanol	490,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.23	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	(3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil)-metanol	478,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.24	6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-metilbencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida (intermediario 1.5)	(3-cloro-4-metilfenil)-metanol	440,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.25	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-fenil)-metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	552,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.26	2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo 	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.8)	(3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-fenil)-metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	568,4 (M+H) <sup>+</sup>

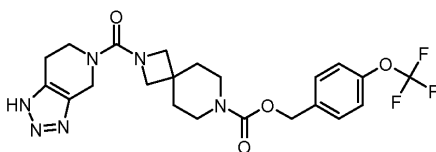
Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.27	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-2-(metilsulfonil)bencilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(4-cloro-2-(metilsulfonil)-fenil)-metanol (CAS-RN 773873-25-9)	518,3 (M+H) <sup>+</sup>
12.28	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-cloro-4-(metilsulfonil)bencilo 	clorhidrato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (intermediario 1.2)	(2-cloro-4-(metilsulfonil)-fenil)-metanol (CAS-RN 181300-40-3)	518,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.29	6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamoi)spiro[3.3]heptano-2-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de 6-amino-N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)spiro[3.3]heptano-2-carboxamida (intermediario 1.9)	(3,5-diclorofenil)-metanol	474,4 (M+H) <sup>+</sup>
12.30	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-il)metanona (intermediario 1.4)	(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol	522,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.31	2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo 	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-ilsulfonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.22)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)-fenil)-metanol (intermediario 2.1)	568,3 (MH) <sup>-</sup>
12.32	2-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-carbamoi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-dicloro-bencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida (intermediario 1.24)	(3,5-diclorofenil)-metanol	452,5 (M+H) <sup>+</sup>
12,33	7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.26)	(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 886498-99-3)	512,5 (M+H) <sup>+</sup>

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.34	7-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo 	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.26)	(4-(trifluorometoxi)-fenil)-metanol	494,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.35	2-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [4-(trifluorometil)fenil]metilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(4-(trifluorometil)-fenil)-metanol	478,6 (M+H) <sup>+</sup>
12.36	2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-metanol (CAS-RN 197239-49-9)	496,2 (M+H) <sup>+</sup>
12.37	2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-metil-4-(trifluorometoxi)-fenil]metilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(2-metil-4-(4-difluorometoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 261951-94-4)	508,2 (M+H) <sup>+</sup>
12.38	2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	526,8 (M+H) <sup>+</sup>
12.39	2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-ilo (4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 1020949-12-5)	508,6 (M+H) <sup>+</sup>
12.40	2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencilo 	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 1039931-47-9)	526,6 (M+H) <sup>+</sup>

Nº	Nombre Sistemático	Reactivo de amina	Reactivo de alcohol bencílico	EM, m/e
12.41	7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-bencilo	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.26)	(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	512,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.42	2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-bencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermediario 1.29)	(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)-metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	512,6 (M+H) <sup>+</sup>
12.43	2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona	(4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	494,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.44	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(trifluorometil)bencilo	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona (Intermediario 1.2)	(3-cloro-5-(trifluorofenil)-metanol	508,5 (M+H) <sup>+</sup>
12.45	2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]oxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-ilsulfonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermediario 1.22)	(3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	602,4 (MH) <sup>-</sup>

## Ejemplo 13

5 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo

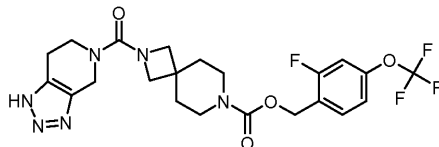


10 Se añadieron a temperatura ambiente una dispersión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 10,2 mg, 254  $\mu$ mol) y yoduro de sodio (6,35 mg, 42,4 mmol) a una solución de 4-(clorometil)4-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carboxamido)metil)-piperidin-1-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 3; 45 mg, 85  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por

cromatografía (gel de sílice, gradiente de heptano-acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol 19:1) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 30%). Espuma blanca, EM: 495,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 13.1

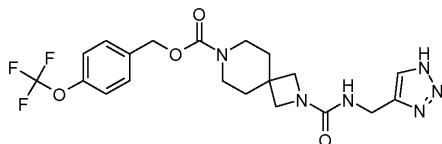
5 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo



10 El compuesto del título se produjo en analogía al ejemplo 13 a partir de 4-(clorometil)-4-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo, (intermediario 3,1). Espuma blanca, EM: 513,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14

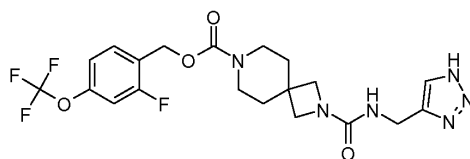
15 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [4-(trifluorometoxi)fenil]metilo



20 Se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de trifosgeno (29 mg, 97  $\mu$ mol) en acetato de etilo (5 ml) a una solución 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 1.27; 67 mg, 195  $\mu$ mol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (7 ml), después se añadieron clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (26,2 mg, 195  $\mu$ mol) y trietilamina (98,4 mg, 973  $\mu$ mol) a temperatura ambiente. Después de 25 15 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano-metanol) produjo el compuesto del título (35 mg, 38%). Espuma blanca, EM: 469,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14.1

30 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo

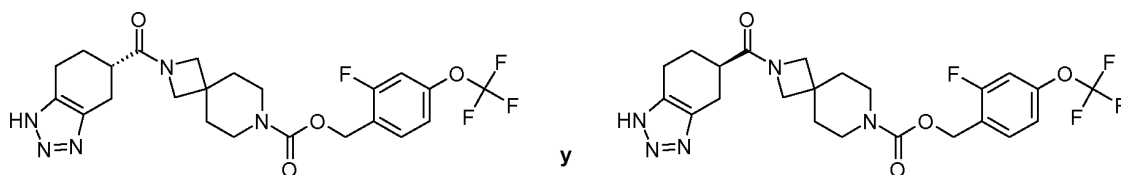


35 El compuesto del título se produjo en analogía al ejemplo 14 a partir de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo (intermediario 1.28) y clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina. Espuma blanca, EM: 487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplos 15A y 15B

40 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (-)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo y 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (+)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo

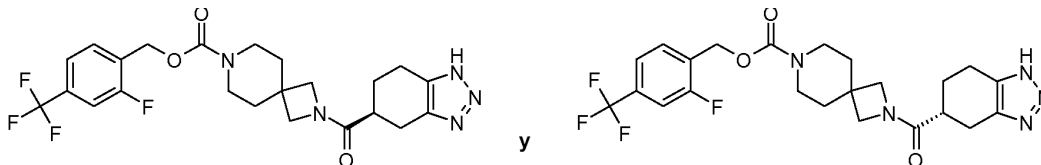
45



Se añadió 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)encilo racémico (ejemplo 12.36, 28 mg, 55  $\mu$ mol) mediante HPLC preparativa usando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como eluyente. Esto produjo el eluyente más rápido (-)-enantiómero (ejemplo 15A, 9 mg, 31%, espuma amarillo claro, EM: 512,5 (M+H)<sup>+</sup>) y el eluyente más lento (+)-enantiómero (ejemplo 15B, 10 mg, 34%, espuma amarillo claro, EM: 512,5 (M+H)<sup>+</sup>).

Ejemplos 16A y 16B

2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (S)-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo y 2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (R)-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo



2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo racémico (ejemplo 12.36, 35 mg, 71  $\mu$ mol) se separó por HPLC preparativa usando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como eluyente. Esto produjo el enantiómero de elución más rápida (ejemplo 16A, 2 mg, 5%, espuma amarillo claro, EM: 496,2 (M+H)<sup>+</sup>) y el enantiómero de elución más lenta (ejemplo 16B, 3 mg, 8%: 496,2 (M+H)<sup>+</sup>).

Intermediarios

Procedimiento general A: acoplamiento de amida, método 1

A una solución de la amina spirocíclica (material de partida 1, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron ácido carboxílico (material de partida 2, 1,05 mmol), 4-metilmorfolina (4 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno, se concentró al vacío, y se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25% 90:10:0,25 para proporcionar el intermediario amida como un sólido, espuma o aceite incoloro.

Procedimiento general B: reacción del cierre del anillo

A una suspensión de color amarillo clara del derivado 4-amino-3-hidroxibenzamida (1 mmol, obtenido de acuerdo con el procedimiento general A) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió gota a gota una solución de N,N'-carbonildiimidazol (1,2 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se trituró en heptano/acetato de etilo 1:1 para producir el intermediario 2,3-dihidrobenzo[d]oxazol en forma de un sólido blanco.

Procedimiento general C: acoplamiento de amida, método 2

Una solución del ácido carboxílico (material de partida 1, 1 mmol), amina (material de partida 2, 1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,3 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se recogió en tolueno, se concentró al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente de diclorometano-metanol, produciendo el intermediario de amida como una espuma blanquecina.

Procedimiento general D: aminación reductora

A una solución de color amarillo claro de la cetona (material de partida 1, 1 mmol) d amina (material de partida 2, 1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (1,5 mmol) y ácido acético (1,5 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, después de 15 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo/heptano 4:1 para producir el intermediario de amina secundaria como un sólido blanco.

## Procedimiento general E: síntesis de carbamato, método 1

5 A una solución del alcohol bencílico (material de partida 2, 1 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (1,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, seguida por la adición de la amina spirocíclica (material de partida 1, 1 mmol) y trietilamina (1 mmol). Después de 18 h la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente heptano/acetato de etilo, produciendo el intermediario carbamato de bencilo como un aceite incoloro.

## 10 Procedimiento general F: síntesis de carbamato, método 2

15 Se añadió el éster de cloroformiato (material de partida 2, 1,2 mmol) a una solución de la amina spirocíclica (material de partida 1, 1 mmol) y N-etildiisopropilamina (3 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de 2 h se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, usando un gradiente de heptano-acetato de etilo, produciendo el intermediario carbamato de bencilo como un aceite incoloro.

## 20 Procedimiento general G: N-sulfonilación

25 A una solución o suspensión de la amina spirocíclica (material de partida 1, 1 mmol) y trietilamina (3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió una solución de cloruro de sulfonilo (material de partida 2, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y después de 16 h la mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró opcionalmente en heptano/acetato de etilo 1:1 para producir el intermediario sulfonamida.

## Procedimiento general H: desprotección Boc, método 1

30 El producto de carbamato de terc-butilo del procedimiento general A, B, C, D, E, F o G (100 mg) se combinó con solución de cloruro de hidrógeno (5 M a 6 M en 2-propanol, 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se precipitó a partir de acetato de etilo para proporcionar el intermediario 1 como la sal de clorhidrato.

## 35 Procedimiento general I: desprotección Boc, método 2

40 Se añadió ácido trifluoroacético (10 mmol) a temperatura ambiente a una solución del producto de carbamato de terc-butilo del procedimiento general A, B, C, D, E, F o G (1 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se concentró a vacío para producir el intermediario 1 como la sal de trifluoroacetato.

## Procedimiento general J: desprotección Boc, método 3

45 Se añadió ácido trifluoroacético (10 mmol) a temperatura ambiente a una solución del producto de carbamato de terc-butilo del procedimiento general A, B, C, D, E, F o G (1 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. 2 M de hidróxido sódico y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el intermediario 1 como la base libre.

## Intermediarios 1

50 Los productos intermediarios 1.1-1.25 y 1.26 a 1.30 se prepararon a partir del material de partida 1 y del material de partida 2 de acuerdo con uno o más de los procedimientos generales A-G (etapa 1), seguido de desprotección Boc de acuerdo con los procedimientos generales H-J (etapa 2).

Nº	Nombre sistemático	Material de partida 1	Material de partida 2	EM, m/e	Procedimiento general	
					Etapas 1	Etapas 2
1.1	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-il)metanona	2,7-diazaspiro [4.4]-nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-49-8)	1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico	272,4 (M+H) <sup>+</sup>	A	H
1.2	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[3.5]2-il)metanona	2,7-diazaspiro [3.5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico	272,5 (M+H) <sup>+</sup>	A	H



ES 2 618 703 T3

Nº	Nombre sistemático	Material de partida 1	Material de partida 2	EM, m/e	Procedimiento general	
					Etapas 1	Etapas 2
1.3	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-il)propan-1-ona	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	ácido 3-(3,5-diclorofenil)-propanoico	327,2 (M+H) <sup>+</sup>	A	H
1.4	2,2,2-trifluoro acetato de (1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)(2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-il)metanona	2,7-diazaspiro[4.5]-decano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-61-4)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico	286,5 (M+H) <sup>+</sup>	A	I
1.5	2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo [d]-[1,2,3]triazol-5-carboxamida	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1211586-09-2)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico	370,6 (M-H)	A	I
1.6	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de terc-butilo (CAS-RN 1118786-85-8)	ácido 3-(3,5-diclorofenil)-propanoico	313,1 (M+H) <sup>+</sup>	A	J
1.7	1-(6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)4-fenilbutan-1-ona	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de terc-butilo (CAS-RN 1118786-85-8)	ácido 4-fenilbutanoico	259,1 (M+H) <sup>+</sup>	A	J
1.8	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	2,7-diazaspiro [3.5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7)	ácido 4-amino-3-hidroxi-benzoico	288,4 (M+H) <sup>+</sup>	A, después B	H
1.9	2,2,2-trifluoroacetato de 6-amino-N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-il)spiro[3.3]heptano-2-carboxamida	ácido 6-(terc-butoxi-carbonilamino)-spiro[3.3]heptano-2-carboxílico (CAS-RN 1087798-38-6)	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5 amina	272,4 (M+H) <sup>+</sup>	C	I
1.10	clorhidrato de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-39-6)	(3,5-diclorofenil)-metanol	343,4 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.11	trihidrocloruro de 6-(7-azaspiro[3.5]-nonano-2-ilamino)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	7-terc-butoxicarbonil-7-azaspiro[3.5]nonano-2-ona (CAS-RN 203661-69-2)	6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona	274,3 (M+H) <sup>+</sup>	D	H
1.12	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1211586-09-2)	(3,5-diclorofenil)-metanol	315,4 (M+H) <sup>+</sup>	E	J
1.13	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7)	(3,5-diclorofenil)-metanol	329,4 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.14	clorhidrato de 2,6-diazaspiro[3.4]-octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	2,6-diazaspiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 885270-84-8)	(3,5-diclorofenil)-metanol	315,4 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.15	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metil-sulfonil)bencilo	2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)-fenil)metanol (intermediario 2.1)	373,4 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.16	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-carboxilato de 3-clorobencilo	2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-NR-236406-55-6)	(3-clorofenil)-metanol	295,3 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.17	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-carboxilato de 4-clorobencilo	2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-NR-236406-55-6)	(3-clorofenil)-metanol	295,3 (M+H) <sup>+</sup>	E	H

Nº	Nombre sistemático	Material de partida 1	Material de partida 2	EM, m/e	Procedimiento general	
					Etapa 1	Etapa 2
1.18	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	2,7-diazaspiro[3.5]-nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	(3,5-diclorofenil)-metanol	329,1 (M+H) <sup>+</sup>	E	H
1.19	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	2-azaspiro[3.3]heptano-6-ilcarbamato de terc-butilo (CAS-RN 1118786-85-8)	carbonoclorhidrato de 3,5-diclorobencilo (CAS-RN 1175526-48-3)	315,4 (M+H) <sup>+</sup>	F	J
1.20	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de bencilo	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1211586-09-2)	cloroformato de bencilo	247,3 (M+H) <sup>+</sup>	F	J
1.21	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo	2-azaspiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de terc-butilo (CAS-RN 1118786-85-8)	cloroformato de bencilo	247,2 (M+H) <sup>+</sup>	F	J
1.22	clorhidrato de 6-(2,7-diazaspiro [3.5]-nonano-2-ilsulfonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	2,7-diazaspiro [3.5]-nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7)	cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-sulfonilo	360,3 (M+H) <sup>+</sup>	G	H
1.23	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluoro-metoxi)bencilo	2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-61-4)	(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	377,5 (M+H) <sup>+</sup>	E	I
1.24	2,2,2-trifluoroacetato de N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-azaspiro[3.5]nonato-2-carboxamida	ácido 7-(terc-butoxicarbonil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxílico (CAS-RN 873924-12-0)	clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina	250,5 (M+H) <sup>+</sup>	C	I
1.25	7-(3-clorofenetil-sulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	cloruro de 2-(3-clorofenil)-etanosulfonilo	329,4 (M+H) <sup>+</sup>	G	J
1.26	2,2,2-trifluoroacetato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona	2,7-diazaspiro[3.5]nonato-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	276,5 (M+H) <sup>+</sup>	A	I
1.27	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)-bencilo	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	(4-(trifluorometoxi)fenil)-metanol	345,1 (M+H) <sup>+</sup>	E	J
1.28	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-bencilo	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	363,5 (M+H) <sup>+</sup>	E	J
1.29	clorhidrato de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metadona	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	276,5 (M+H) <sup>+</sup>	A	H
1.30	1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)propan-1-ona	2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)propanoico	343,5 (M+H) <sup>+</sup>	A	J

Intermediario 2

## (4-Cloro-3-(metilsulfonyl)fenil)metanol

A una solución de ácido 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoico (500 mg, 2,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió lentamente solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 5,33 ml, 5,33 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó después de 2 h y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición cuidadosa de metanol (4 ml), la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente acetato de etilo/heptano 1:1 en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (455 mg, 97%). Goma incolora, EM: 238,0 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Intermediario 2.1

## (3-Cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol

El compuesto del título se produjo en analogía con el intermediario 2 a partir de ácido 3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzoico (CAS-RN 151104-63-1). Sólido blanco, EM: 221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermediario 3

## 4-(clorometil)-4-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)benzilo

Se añadieron trietilamina (20,3 mg, 200 μmol) y carbonato de N,N'-disuccinimidilo (51,3 mg, 200 μmol) a una solución de 4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (38,5 mg, 200 μmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h y media se añadieron clorhidrato de N-((4-(clorometil)piperidin-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida (intermediario 4, 70 mg, 200 μmol) y trietilamina (40,6 mg, 401 μmol), después de 65 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de heptanoetilo, luego diclorometano/metanol 19:1) para producir el compuesto del título (50 mg, 46%). Sólido blanco, EM: 531,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermediario 3.1

## 4-(clorometil)-4-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzilo

El compuesto del título se produjo en analogía con el intermediario 3 a partir de clorhidrato de N-((4-(clorometil)piperidin-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxamida (intermediario 4) y (2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1240257-07-1). Sólido blanco, EM: 549,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermediario 4

## Clorhidrato de N-((4-(clorometil)piperidin-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida

## Etapa 1: 2-(clorocarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución incolora de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 896464-16-7; 300 mg, 1,33 mmol) y piridina (315 mg, 3,98 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió gota a gota, durante un periodo de 5 min, una solución de trifosgeno (157 mg, 530 μmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución ac. 2 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (290 mg, 72%), que se usó directamente en la siguiente etapa.

## Etapa 2: 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución incolora de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 123 mg, 987 μmol) y N, N-diisopropiletilamina (255 mg, 1,97 mmol) en N, N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió una solución de 2-(clorocarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (285 mg, 987 μmol) en diclorometano (8 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 18 h la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y Solución sat. ac. de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de heptano-acetato de etilo, luego diclorometano/metanol 19:1) produjo el compuesto del título (212 mg, 56%). Espuma amarilla clara, EM: 321,5 (M+H-isobuteno)<sup>+</sup>.

Etapa 3: clorhidrato de N-((4-(clorometil)piperidin-4-il)metil)-6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxamida

5 Se añadió solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 2,4 ml, 12 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (208 mg, 553  $\mu$ mol) en 2-propanol (4 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo (5 ml) y etanol (3 gotas), después de 30 min el precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (200 mg, 100%). Sólido blanco, EM: 313,5 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Intermediario 5

3-Isopropil-4-(2-oxo-2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi)benzoniitrilo

15 Etapa 1: 7-(2-(2-bromoacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 236406-55-6; 500 mg, 2,21 mmol) y trietilamina (291 mg, 2,87 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió cloruro de 2-bromoacetilo (348 mg, 2,21 mmol), después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 16 h y se repartió entre agua helada y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (531 mg, 68%). Goma de color marrón claro, EM: 247,4 (M-Me<sub>3</sub>COCO+H)<sup>+</sup>.

25 Etapa 2: 7-(2-(4-ciano-2-isopropilfenoxi)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

Se añadió carbonato de cesio (375 mg, 1,15 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 7-(2-(2-bromoacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 576  $\mu$ mol) y 4-hidroxi-3-isopropilbenzoniitrilo (CAS-RN 46057-54-9; 92,8 mg, 576  $\mu$ mol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de heptano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (197 mg, 78%). Espuma blanca, EM: 372,6 (M-isobuteno+H)<sup>+</sup>.

35 Etapa 3: 3-Isopropil-4-(2-oxo-2-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi)benzoniitrilo

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (500 mg, 4,4 mmol) a una solución de 7-(2-(4-ciano-2-isopropilfenoxi)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de etilo (188 mg, 440  $\mu$ mol) en diclorometano (5 ml). Después de 4 h la mezcla de reacción se basificó con solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 47%). Espuma amarilla clara, EM: 328,6 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 5.1

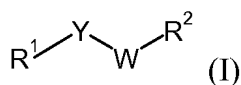
45 2-(4-Cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona

El compuesto del título se produjo en analogía con el intermediario 5, reemplazando 4-hidroxi-3-isopropilbenzoniitrilo en la etapa 2 por 4-cloro-2-isopropilfenol. Goma de color amarillo claro, EM: 337,5 (M+H)<sup>+</sup>.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5

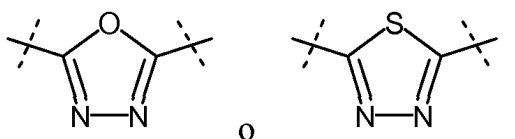


en los que

10  $R^1$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilcincquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, tiofenilalcinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y 10 benzofuran-2-ilo sustituido con  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$

15  $R^2$  es  $-(CR^4R^5)_n-R^3$ ,  $-C(O)-R^3$ ,  $-S(O)_2-R^3$  o  $-C(O)-NR^6R^3$ ;

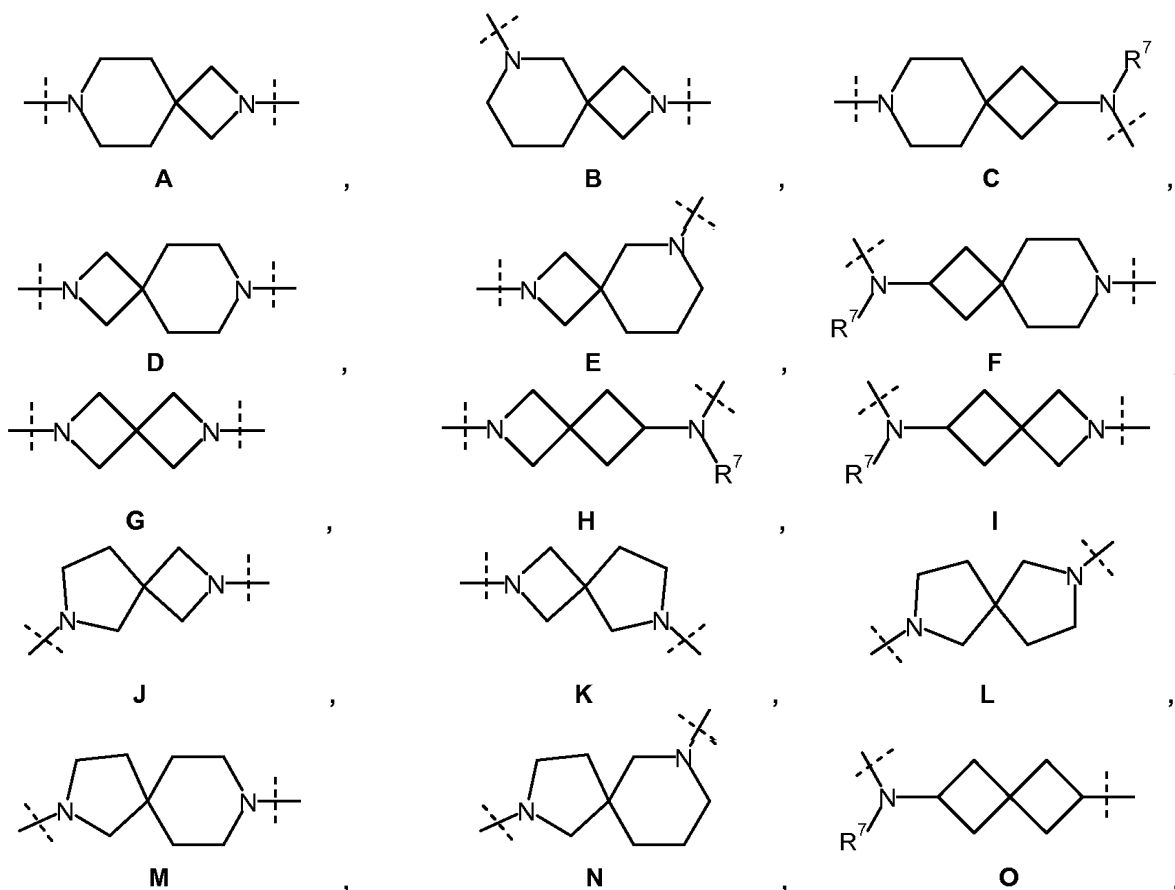
20 Y es  $-OC(O)-$ ,  $-NR^{14}C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,

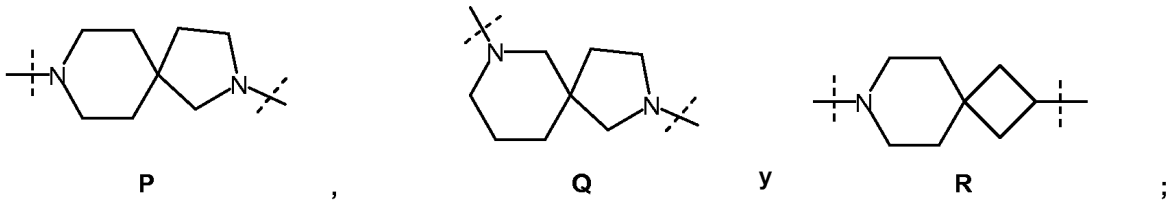


25 en el que en el caso que  $R^1$  es fenilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o tiofenilalquenilo sustituido, entonces Y no es  $-OC(O)-$ ;

W se selecciona de uno de los siguientes sistemas de anillos: GB / 22.07.2015

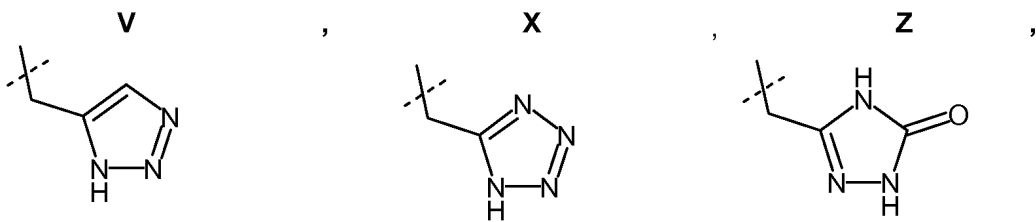
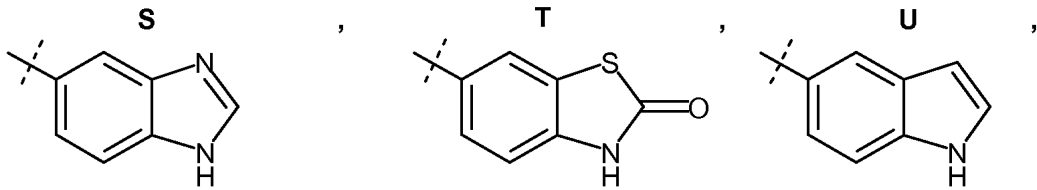
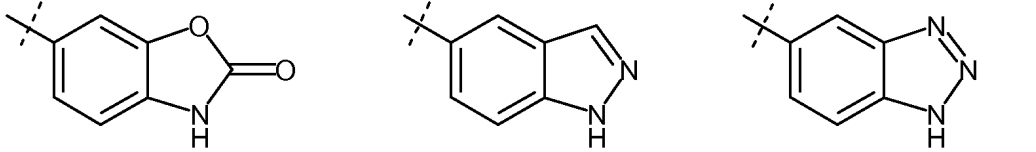
30



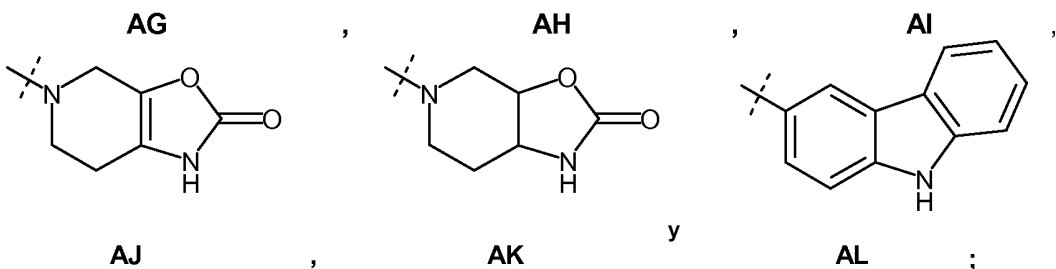
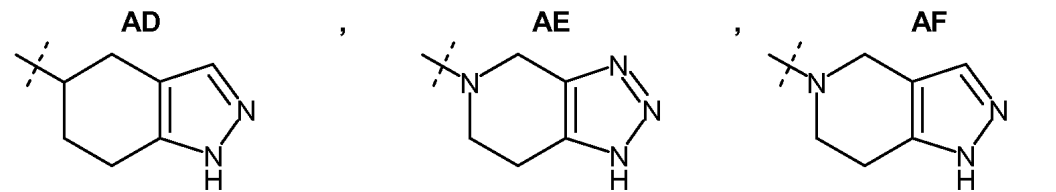
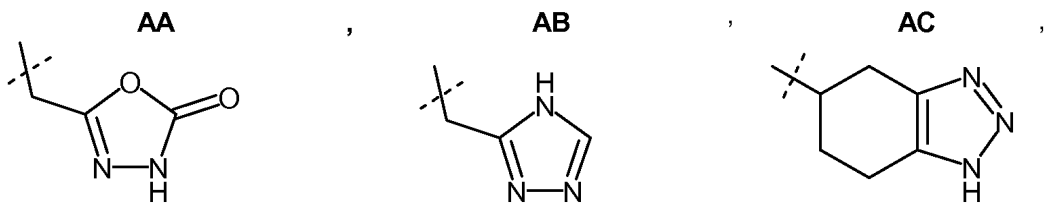


en el que en el caso que W es el sistema de anillo O, entonces  $R^2$  es  $-C(O)-NR^6R^3$ ;

5  $R^3$  se selecciona de los siguientes grupos



10



$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;

5 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, en el que aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo;

N es cero, 1, 2 ó 3;

o sales farmacéuticamente aceptables.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo están sustituidos con R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R<sup>2</sup> es -C(O)-R<sup>3</sup>.

25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es -OC(O)- y R<sup>1</sup> no es fenilalquenilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o tiofenilalquenilo sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es el sistema de anillos A.

30 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre los grupos S, U y AF.

35 7. Un compuesto seleccionado de

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo;

40 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-clorobencilo;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-clorobencilo;

45 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

1-(2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

2-(4-amino-3-hidroxibenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

50 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo;

N-(2-(4-fenilbutanoil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;

55 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;

[2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de bencilo;

N-(2-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;

60 [2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3,5-dicloro-bencilo;

6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-dicloro-bencilo;

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,6-diazaspiro [3,4] octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

65 7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

- 6-(4-amino-3-hidroxibenzamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(3-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 8-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[7-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-metanona;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,6-diazaspiro [3,4] octano-6-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 7-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- [2-(4-fenil-butiril)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico;
- 6-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de bencilo;
- {2-[3-(3,5-dicloro-fenil)-propionil]-2-azaspiro[3.3]hept-6-il}-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfónico;
- 6-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonamido)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- [2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonil)-2-azaspiro[3.3]hept-6-il]-carbamato de 3,5-dicloro-bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencoditiazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-((2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2 (3H)-ona;
- 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (E)-1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 6-(7-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)etanona;
- (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(3,5-diclorofenil)metanona;
- 6- {7-[(E)-3-(3,5-dicloro-fenil)-acriloil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carbonil}-3H-benzooxazol-2-ona;
- (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(trans-2-(3,5-difluorofenil)ciclopropil)metanona;
- (7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-cloro-1H-indol-2-il)metanona ;
- (7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)(5-clorobenzofuran-2-il)metanona;
- (E)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-7-(3-(4-(trifluorometoxi) fenil)acriloil)-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxamida;
- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(3,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;
- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;



- (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(7-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il)metanona;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-N-(3,5-diclorobencil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxamida;
- 5 (2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)(5-cloroisindolin-2-il)metanona;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilamino)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo;
- 10 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-3-fluorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (2,6-dicloropiridin-4-il)metilo;
- 15 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,4-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5,6-dicloropiridin-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4-diclorobencilo;
- 20 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (6-cloropiridin-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-3-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 1-(3,5-diclorofenil)etilo;
- 25 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-cloropiridin-3-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-bromopiridin-3-il)metilo;
- 30 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (4,6-dicloropiridin-2-il)metilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-4-fluorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (5-clorotiofen-3-il)metilo;
- 35 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de tiofen-3-ilmetilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de(5-bromotiofen-3-il)metilo;
- 40 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo;
- 7-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2,4,6-triclorobencilo;
- 45 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-trifluorometoxi-bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-trifluorometil-bencilo;
- 50 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-5-ciano-bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-fluoro-bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo;
- 55 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo;
- 6-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de 3-cloro-4-metil-bencilo;
- 60 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 65 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-cloro-2-(metilsulfonil)bencilo;

- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-cloro-4-(metilsulfonil)bencilo;
- 5 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamoil)spiro[3.3]heptan-2-il-carbamato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de 3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 10 2-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-carbamoil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato 3,5-dicloro-bencilo;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 8. Un compuesto seleccionado de
- 2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 2-(4-sulfamoilbenzoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 20 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 3-isopropil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etoxi)benzonitrilo;
- 25 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-2-(4-cloro-isopropilfenoxi)etanona;
- 2-(4-cloro-2-isopropilfenoxi)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)etanona;
- 30 1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3-clorofenil)2-in-1-ona;
- 35 1-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ona;
- 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 40 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 2-(3a, 4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [4-(trifluorometil)fenil]metilo;
- 45 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo;
- 50 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo;
- 55 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo;
- 60 7-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 65 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;

- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 5 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(trifluorometil)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 10 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 15 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 4-[trifluorometoxi]fenil]metilo;
- 2-((1H-triazol-4-ilmetil)carbamoil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;
- 20 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (-)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (+)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 25 2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo (enantiómero A);
- 30 2-[4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo (enantiómero B);
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de
- 35 2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 40 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 45 (E)-1(2-(1-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;
- 50 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metilo;
- 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (+)-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo;
- 55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8, seleccionado de
- 60 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;
- 65 2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-cloro-5-(metilsulfonil)bencilo;

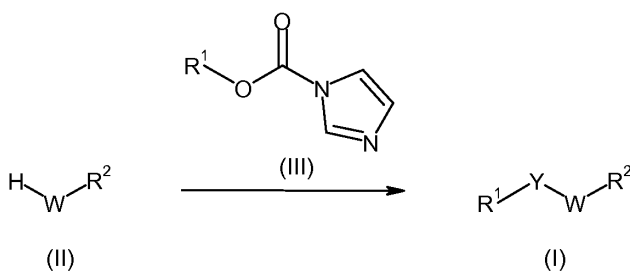
2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(E)-1-(2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;

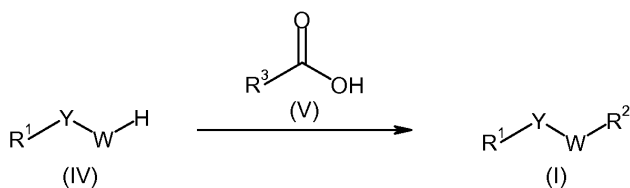
5 2-(1H-benzod[1,2,3]triazol-5-carbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de 3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 11. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende



15 b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un compuesto de fórmula (V);



20 en el que en la etapa a) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y W son como se ha definido en la reivindicación 1, Y es -C(O)- y en el que en la etapa b) R<sup>1</sup> e Y son como se ha definido en la reivindicación, W es A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, P o Q y R<sup>2</sup> es -C(O)-R<sup>3</sup>.

25 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

30 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

35 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de la reivindicación 11.