

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 378**

51 Int. Cl.:
C07D 491/113 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08701212 .6**
96 Fecha de presentación: **03.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2104677**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.09.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE ESPIROPIPERIDINA-GLICINAMIDA.**

30 Prioridad:
12.01.2007 EP 07100486

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BISSANTZ, Caterina;
GOETSCHI, Erwin;
GRUNDSCHOBBER, Christophe;
MASCIADRI, Raffaello;
RATNI, Hasane;
ROGERS-EVANS, Mark y
SCHNIDER, Patrick**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

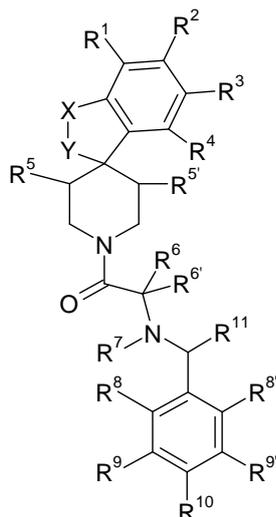
ES 2 376 378 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiropiperidina-glicinamida

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de espiropiperidina-glicinamida como antagonistas del receptor de la V1a, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de la ansiedad, de trastornos depresivos y de otras enfermedades.
- 10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

- 15 X e Y se eligen entre las combinaciones siguientes:
 X es CH₂ e Y es O,
 X es C=O e Y es O,
 X es O e Y es CH₂,
 X es NR⁷ e Y es C=O,
 20 X es NR⁷ e Y es CH₂ o
 X-Y es -C=C- o
 X-Y es -CH₂CH₂- o
 X es O e Y es C=O;
 R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o
 25 haloalcoxi C₁₋₆;
 R⁵ y R^{5'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;
 R⁶ y R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;
 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alqueno C₂₋₆;
 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre:
 30 hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN u OH,
 haloalquilo C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄,
 35 haloalcoxi C₁₋₄ o
 hidroxilo;
 R¹¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN, OH o halógeno,
 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ,
 40 en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son
 H,
 OH,
 alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido por OH,
 o un Rⁱ y un Rⁱⁱ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5
 45 eslabones,
 en el que m es un número de 0 a 4,
 en el que Rⁱⁱⁱ es

fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-C(O)-R^{iv}$,
en el que R^{iv} es

5 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por OH o CN,

alcoxi C_{1-6} ,

hidroxi,

fenilo, naftilo, bencilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones,

heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno

10 o más A,
 $-C(O)-NR^fR^g$, o

$-NR^hR^i$,

en los que R^f , R^g , R^h y R^i con independencia entre sí se eligen entre

hidrógeno,

15 alquilo C_{1-6} ,

fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

opcionalmente sustituidos por uno o más A,

A es halógeno, nitro, hidroxi, ciano, =O, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,

haloalcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos\ C_{1-6})-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -

20 NR^aR^b , $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$, $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_x-R^c$, $-(CH_2)_x-O-R^d$,

$-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$, $-(CH_2)_x-NR^aR^d$, $-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$, $-(CH_2)_x-C(O)R^e$, $-(CH_2)_x-NR^aS(O)_2R^e$ o $-(CH_2)_x$ -

$NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$, en los que:

x es un número de 0 a 4;

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

25 R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

R^e es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

en los que el fenilo, el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o el

30 cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c , R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos

halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ,

o uno de R^8 o R^9 junto con R^{11} y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 eslabones, opcional-

mente fusionado con un benzo,

cuyo benzo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C_{1-6} ,

35 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro, hidroxi o ciano,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos

40 que se describen en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas de reacción para los pasos

individuales ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos

comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se describen a continuación, por

métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del

45 receptor de la V1a. De modo más especial, los compuestos son antagonistas del receptor de la V1a.

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos, producido principalmente en el núcleo paraventricular del hipotá-

lamo. Se conocen tres receptores de vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la

50 proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, el músculo liso vascular, el pulmón, el útero y

los testículos; el receptor de la V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria; el receptor de la V2 se

expresa en los riñones, en los que regula la excreción de agua y media en los efectos antidiuréticos de la

vasopresina.

En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula con vasoconstricción, la glucogenólisis y la anti-

55 diuresis. En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y tiene una concentración elevada en la amí-

dala durante el estrés (Ebner, K., C.T. Wotjak y col., "Forced swimming triggers vasopressin release within the

amygdala to modulate stress-coping strategies in rats", Eur. J. Neurosci. 15(2), 384-8, 2002). El receptor V1a se

expresa extensamente en el cerebro y en especial en las zonas de limbo, por ejemplo la amígdala, el septo lateral y

60 el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. En efecto, el ratón knock-out

V1a muestra una reducción del comportamiento de ansiedad en la ensayo "plus-maze", en campo abierto y en la

jaula de luz-oscuridad (Bielsky, I.F., S.B. Hu y col., "Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in

Anxiety-like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice", Neuropsychopharmacology, 2003. La regulación

hacia valores bajos del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo puede

producirse además una reducción del comportamiento de ansiedad (Landgraf, R., R. Gerstberger y col., "V1

65 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination

abilities and anxiety-related behavior in rats", Regul. Pept. 59(2), 229-39, 1995).

El receptor de la V1a media también los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro, regulando centralmente la presión sanguínea y las pulsaciones cardíacas en el núcleo del tracto solitario (Michellini, L.C. y M. Morris, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise", Ann. N. Y. Acad. Sci. 897, 198-211, 1999). En la periferia induce la contracción de los músculos lisos vasculares y la inhibición crónica del receptor V1a mejora los parámetros hemodinámicos en ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen y col., "Chronic vasopressin V(1a) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats", Eur. J. Pharmacol. 449(1-2), 135-41, 2002).

Es, pues, un objeto de la presente invención el proporcionar compuestos que actúen como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a. Tales antagonistas son útiles como agentes terapéuticos en los estados de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos. Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C₁₋₆" denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo y similares. Un subgrupo preferido de alquilo C₁₋₆ es el alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1-4 átomos de carbono.

En la presente invención, el término "alquilenos" indica un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada. En concreto, "alquilenos C₁₋₆" denota un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, n-propileno, 2-metilpropileno y similares.

En la presente descripción, el término "alcoxi" o "alcoxi C₁₋₆" denota un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo C₁₋₆, ya definido antes. Los ejemplos de grupos alcoxi son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi y similares. Un subgrupo preferido de alcoxi C₁₋₆ y los grupos alcoxi todavía más preferidos son el metoxi y/o el etoxi.

En la presente descripción, el término "tioalquilo" y "tioalquilo C₁₋₆" indican el grupo R'-S-, en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes. El término "-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆" indica, pues, los restos -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en los que alquilo C₁₋₆ tiene el significado definido anteriormente. Además, el término "-(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆" indica restos del tipo -(CH₂)_x-S-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)-alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_x-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en los que x de -(CH₂)_x- es el número 0, 1, 2, 3 ó 4.

El término "alquilo C₁₋₆ sustituido por OH" es sinónimo de "hidroxialquilo C₁₋₆" y de "hidroxil-alquilo C₁₋₆" y significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término "alquilo C₁₋₆ sustituido por CN" o "ciano-alquilo C₁₋₆" y significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo CN.

El término "halógeno" o "halo" indica flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

El término "halo-alquilo C₁₋₆" que es sinónimo de "alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los halo-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los grupos halo-alquilo C₁₋₆ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

El término "halo-alcoxi C₁₋₆" que es sinónimo de "alcoxi C₁₋₆ sustituido por halógeno" significa un grupo alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alcoxi halogenados preferidos cabe mencionar al difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

El término "alqueno C₂₋₆" solo o en combinación, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y contiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alqueno preferidos son el etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo (alilo), buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, penten-3-ilo, penten-4-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, hexen-4-ilo y hexen-5-ilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

5 El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" significa un anillo aromático monovalente, de 5 ó 6 átomos en el anillo, los eslabones que forman el anillo contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás eslabones son átomos de carbono; son preferidos para ello uno, dos o tres heteroátomos y son más preferidos todavía uno o dos heteroátomos. El punto de unión de los restos heteroarilo monovalente deberá ser un átomo de carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Los heteroarilos de 5 ó 6 eslabones están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Estos sustituyentes opcionales incluyen a los sustituyentes descritos aquí, en particular los sustituyentes definidos como "A". Son también sustituyentes preferidos el halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆). Son preferidos en especial el halógeno, -CH₂OH y alquilo C₁₋₆.

15 El término "heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones" significa un anillo aromático bicíclico monovalente, de 9 ó 10 átomos en el anillo, los eslabones que forman el anillo contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás eslabones son átomos de carbono; son preferidos para ello uno, dos o tres heteroátomos y son más preferidos todavía uno o dos heteroátomos. El punto de unión de los restos heteroarilo monovalente deberá ser un átomo de carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones incluyen, pero no se limitan a: indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzooxazolilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo o pteridinilo. Los heteroarilos bicíclicos de 9 ó 10 eslabones preferidos son el benzofuranilo, el benzotienilo, el indolilo, el benzoimidazolilo, el indazolilo y el benzooxazolilo. El más preferido es el benzofuranilo. El grupo heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes. Estos sustituyentes opcionales incluyen a los sustituyentes descritos aquí, en particular los sustituyentes definidos como "A". Son también sustituyentes preferidos el halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆). Son preferidos en especial el halógeno, -CH₂OH y alquilo C₁₋₆.

30 El término "aromático" en el sentido anterior significa la presencia de un sexteto de electrones en el anillo, según la regla de Hückel.

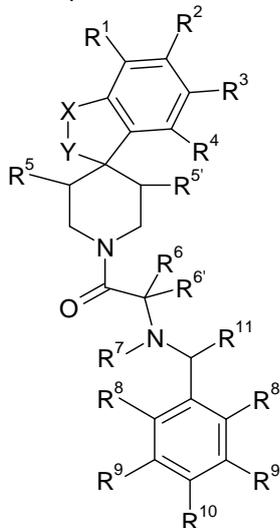
35 El término "heterocicloalquilo" significa un anillo saturado monovalente, que consta de un anillo formado por 3-7 átomos, con preferencia 4-6 átomos como eslabones del anillo, que incluyen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono, son preferidos uno, dos o tres heteroátomos y son especialmente preferidos uno o dos heteroátomos. Se da por supuesto que el número de heteroátomos depende del tipo de anillo, es decir, un heterocicloalquilo de 3-4 eslabones contiene con preferencia un heteroátomo; un heterocicloalquilo de 5-7 eslabones contiene con preferencia uno, dos o tres heteroátomos y con preferencia especial uno o dos heteroátomos. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo (sinónimo de tetrahidro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazidinilo, isoxazidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los heterocicloalquilos de 3 a 7 eslabones están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, definidos antes; en especial los definidos como "A". Además, los sustituyentes preferidos son el =O, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆). Son preferidos en especial el =O, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂.

55 El término "uno o más sustituyentes" indica que, en principio, cualquier posición del resto arilo (en particular del fenilo), heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo puede llevar un sustituyente de este tipo. El resto pentafluorfenilo puede mencionarse como ejemplo preferido. Sin embargo, en los anillos aromáticos de 5-6 eslabones son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. En los anillos heteroarilo bicíclicos de 9-10 eslabones, son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. En los anillos saturados de 5-6 eslabones son preferidos uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. En los anillos de 3-4 eslabones son preferidos uno o dos sustituyentes.

60 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares.

65 La invención abarca además a los isómeros ópticos individuales de los compuestos presentes así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

5 X e Y se eligen entre las combinaciones siguientes:

X es CH₂ e Y es O,

X es C=O e Y es O,

X es O e Y es CH₂,

X es NR⁷ e Y es C=O,

10 X es NR⁷ e Y es CH₂ o

X-Y es -C=C- o

X-Y es -CH₂CH₂- o

X es O e Y es C=O;

15 R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁵ y R^{5'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;

R⁶ y R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alqueno C₂₋₆;

20 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre:

hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄,

25 haloalcoxi C₁₋₄ o

hidroxi;

R¹¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN, OH o halógeno,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ,

30 en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son

H,

OH,

alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido por OH,

o un Rⁱ y un Rⁱⁱ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5

35 eslabones,

en el que m es un número de 0 a 4,

en el que Rⁱⁱⁱ es

fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7

eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente

40 sustituidos por uno o más A,

-C(O)-R^{iv},

en el que R^{iv} es

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por OH o CN,

alcoxi C₁₋₆,

45 hidroxi,

- fenilo, naftilo, bencilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 5 -C(O)-NR^fR^g, o
 -NR^hRⁱ,
 en los que R^f, R^g, R^h y Rⁱ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 10 opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 A es halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₆, -(alquilenilo C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenilo C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-O-R^d, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e, -(CH₂)_x-NR^aS(O)₂R^e o
 15 -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que:
 x es un número de 0 a 4;
 R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
 R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 20 R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
 en los que el fenilo, el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o el cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c, R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,
 25 o uno de R⁸ o R⁹ junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 eslabones, opcionalmente fusionado con un benzo,
 dicho benzo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxilo o ciano,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 30
- A continuación se describen ciertas formas de ejecución de la invención, teniendo en cuenta que la combinación de cada una de estas formas de ejecución con una cualquiera de las demás formas de ejecución está también comprendida dentro de la presente invención.
- 35 En ciertas formas de ejecución, R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
 En ciertas formas de ejecución, R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.
- 40 En ciertas formas de ejecución, R¹, R², R³ y R⁴ son en cada caso hidrógeno.
 En ciertas formas de ejecución, R¹, R², R³ y R⁴ son con independencia hidrógeno o halógeno.
 En ciertas formas de ejecución, R² es flúor y R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno.
- 45 En ciertas formas de ejecución, R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es cloro o bromo.
 En ciertas formas de ejecución, R¹, R², R³ y R⁴ son con independencia hidrógeno o metilo.
- 50 En ciertas formas de ejecución, R⁵ y R^{5'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo; con preferencia, R⁵ y R^{5'} son en cada caso hidrógeno.
 En ciertas formas de ejecución, R⁶ y R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo; con preferencia, R⁶ y R^{6'} son en cada caso hidrógeno.
- 55 En ciertas formas de ejecución, R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquilenilo C₂₋₆. En ciertas formas de ejecución, R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquilenilo C₂₋₆. Con preferencia, R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y con mayor preferencia, R⁷ es hidrógeno.
- 60 En ciertas formas de ejecución, R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o hidroxilo.
 En ciertas formas de ejecución, R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxilo.
- 65

En ciertas formas de ejecución, R^9 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e hidroxilo y R^8 y R^8 son hidrógeno.

5 En ciertas formas de ejecución, R^8 , R^8 , R^9 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, trifluormetilo, metoxi e hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución, R^8 , R^8 , R^9 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y trifluormetilo.

10 En ciertas formas de ejecución, R^9 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, metilo, etilo y trifluormetilo y R^8 y R^8 son hidrógeno.

15 En ciertas formas de ejecución, R^{11} tiene el significado definido anteriormente.

En ciertas formas de ejecución, R^{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por CN, OH o halógeno,

$-(CR^iR^j)_m-R^{iii}$,
en el que R^i y R^j con independencia entre sí son

20 H,
OH,

alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido por OH,
en el que m es un número de 0 a 4,

en el que R^{iii} es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó y eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones o

25 heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-C(O)-R^{iv}$,
en el que R^{iv} es

alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por OH o CN,

30 alcoxi C_{1-6} ,

hidroxilo,

fenilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó y eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están
opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-C(O)-NR^fR^g$,

en el que R^f y R^g con independencia entre sí se eligen entre

35 hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno o más A,

A es halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,

haloalcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquilenos C_{1-6})-O$ -haloalquilo C_{1-6} , -

40 $(CH_2)_x-NR^aR^b$, $-(CH_2)_x-C(O)NR^aR^b$, $-(CH_2)_x-S(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_x-R^c$, $-(CH_2)_x-O-R^d$, $-(CH_2)_x-S(O)_{0-2}-R^d$, $-(CH_2)_x-NR^aR^d$,

$-(CH_2)_x-C(O)-NR^aR^d$, $-(CH_2)_x-C(O)R^e$, $-(CH_2)_x-NR^aS(O)_2R^e$ o $-(CH_2)_x-NR^a(CH_2)_xC(O)R^e$, en los que:

x es un número de 0 a 4;

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

45 R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

R^e es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o
cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

dichos fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7

eslabones de R^c , R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C_{1-6} ,

50 alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

"A" puede tener además los significados que se definen a continuación.

En $-(CR^iR^j)_m-R^{iii}$, R^i y R^j con independencia entre sí son H, OH, alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} ; o un R^i y un R^j
55 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 eslabones.

Son ejemplos de engarces $-(CR^iR^j)_m-$ los siguientes: $-CH_2-$, $-C(OH)H-$, $-C(OH)CH_3-$, $-C(CH_2OH)CH_3-$, $-CH(CH_3)-$,
 $C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ o
60 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$. Los engarces preferidos son $-CH_2-$, $-C(OH)H-$, $-C(OH)CH_3-$, $-C(CH_2OH)CH_3-$, $-CH(CH_3)-$ y
 $-C(CH_3)_2-$.

La variable m de $-(CR^iR^j)_m-R^{iii}$ es el número 0, 1, 2, 3 ó 4. Con preferencia, m es el número 0, 1 ó 2. Con mayor
preferencia, m es el número 0 ó 1.

En el caso de que R^{iii} sea fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones o
65 cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, m se elige entre los números 0, 1, 2, 3 y 4. Con preferencia, m es el número 0, 1 ó 2;
con mayor preferencia m es el número 0 ó 1.

En el caso de que R^{iii} sea heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones y m sea 0, el punto de unión del heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones es con preferencia un átomo de carbono. Con preferencia, el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^{iii} está unido mediante un átomo de carbono, con independencia de la naturaleza de m. Con preferencia, m es 1.

Si R^{iii} es fenilo, entonces el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes ya descritos antes. Estos sustituyentes opcionales comprenden a los sustituyentes definidos antes en el apartado "A". Son preferidos además los sustituyentes halógeno, hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), NH_2 , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NH(CH_2C(O)O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-NHS(O)_2$ -fenilo, $-NHS(O)_2$ (p-toluido), imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 4-metilpiperazinil-1-metilenilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$ y $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}). Son especialmente preferidos el halógeno, hidroxilo, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), NH_2 , $-NH(CH_2C(O)OC_2H_5)$, $-NHS(O)_2$ (p-toluido), 2-imidazolilo, 4-metilpiperazinil-1-metilenilo y morfolin-4-ilo.

Si R^{iii} de $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ es heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Los grupos heteroarilo de 5 ó 6 eslabones preferidos son pirazolilo, imidazolilo, tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, en particular 1,3-oxazol-2-ilo, 2-tienilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo o imidazol-2-ilo. Todos los restos mencionados están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito. Estos sustituyentes opcionalmente comprenden a los sustituyentes definidos como "A". Son preferidos además los sustituyentes halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$ o $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}). Son especialmente preferidos el halógeno, $-CH_2OH$ y alquilo C_{1-6} .

Si R^{iii} en $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ es un heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, entonces el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzooxazolilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo o pteridinilo. Los grupos heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 eslabones preferidos son benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo y benzooxazolilo. Es más preferido el benzofuranilo, en particular el 1-benzofuran-2-ilo. Todos los restos mencionados están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito. Estos sustituyentes opcionales comprenden a los sustituyentes definidos como "A". Son preferidos además los sustituyentes halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$ y $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}).

Si R^{iii} de $-(CR^iR^{ii})_m-R^{iii}$ es un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-tiofenilo (sinónimo de tetrahydro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo. Si R^{iii} es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces son preferidos el oxiranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo. Es más preferido el pirrolidin-2-ilo. Todos los restos mencionados están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito. Estos sustituyentes opcionales comprenden a los sustituyentes definidos como "A". Son preferidos además los sustituyentes $=O$, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, ciano-alquilo C_{1-6} , $-CH_2OCH_3$, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHS(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$ o $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}).

En ciertas formas de ejecución, R^{iv} tiene el significado definido anteriormente.

En ciertas formas de ejecución, R^{iv} es alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, fenilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A del modo descrito anteriormente.

En ciertas formas de ejecución, R^{iv} es alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, -O-bencilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A del modo aquí descrito.

Con preferencia, R^{iv} es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que está opcionalmente sustituido del modo aquí descrito.

5 Si R^{iv} es alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, fenilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, m es con preferencia el número 0, 1 ó 2.

Si R^{iv} es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, m es con preferencia el número 0, 1 ó 2, con mayor preferencia el 0.

10 Si R^{iv} es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. El fenilo y el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito.

15 Si R^{iv} es fenilo, naftilo, bencilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, entonces los sustituyentes opcionales preferidos son halógeno, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(alquilo C₁₋₆), NH₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NH(CH₂C(O)O-alquilo C₁₋₆), -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-fenilo, -NHS(O)₂-(p-toluilo), imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 4-metilpiperazinil-1-metilenilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆) o los sustituyentes que se indican específicamente en esta descripción.

25 Si R^{iv} es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo (sinónimo de tetrahidro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazidinilo, isoxazidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropirano. Los grupos heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones preferidos son los que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno, que está unido al grupo carbonilo de Rⁱⁱⁱ. Los ejemplos preferidos son azetidino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Todos los restos mencionados están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito. Estos sustituyentes opcionales comprenden a los sustituyentes definidos como "A". Son preferidos además los sustituyentes =O, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆). Son especialmente preferidos =O, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂ y -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂ o los sustituyentes que se indican específicamente en los ejemplos.

Si Rⁱⁱⁱ es -C(O)-NR^fR^g, entonces m es con preferencia el número 0, 1 ó 2, con mayor preferencia el 0 o el 1.

Si Rⁱⁱⁱ es -NR^fR^g, entonces m es con preferencia el número 1, 2 ó 3, con mayor preferencia el 1 o el 2.

40 Si R^f, R^g, R^h y/o Rⁱ son heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Los grupos heteroarilo de 5 ó 6 eslabones preferidos son isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; en particular piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, isoxazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo. Todos los restos mencionados están opcionalmente sustituidos del modo aquí descrito. En particular, estos sustituyentes opcionalmente comprenden a los sustituyentes definidos como "A"

50 "A" define a los sustituyentes opcionales de los grupos cíclicos de Rⁱⁱⁱ, a saber fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones; de los grupos cíclicos de R^{iv}, a saber fenilo, naftilo, bencilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones; y de R^f, R^g, R^h y Rⁱ, a saber fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones.

55 "A" se define como halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -(alquilenilo C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenilo C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-O-R^d, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e, -(CH₂)_x-NR^aS(O)₂R^e o -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que x es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; con preferencia 0, 1 ó 2;

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

60 R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

R^e es alquilo C₁₋₆,

65 alcoxi C₁₋₆,

fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

- 5 “A” es con preferencia halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e o -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que x es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; con preferencia x es 0 ó 1, R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
15 fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

- Los sustituyentes A preferidos para los anillos aromáticos son halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e o -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que x es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; con preferencia x es 0 ó 1, R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, en donde fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c, R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
20
25
30

Los sustituyentes A preferidos para los anillos saturados son los descritos para los anillos aromáticos y además =O.

- 35 En ciertas formas de ejecución de la invención, uno de R⁸ o R^{8'} junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 eslabones, opcionalmente fusionado con benzo, en el que el benzo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxilo y ciano. Con preferencia, uno de R⁸ o R^{8'} junto con R¹¹ forman un fluoreno, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxilo y ciano.
40 Con preferencia, R¹¹ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆ o -(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ, en el que Rⁱ, Rⁱⁱ y Rⁱⁱⁱ tienen los significados definidos anteriormente.

- 45 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-a), en la que X es CH₂ e Y es O y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-b), en la que X es C=O e Y es O y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- 50 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-c), X es O e Y es CH₂ y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-d), X es NR⁷ e Y es C=O y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- 55 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-e), X es NR⁷ e Y es CH₂ y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

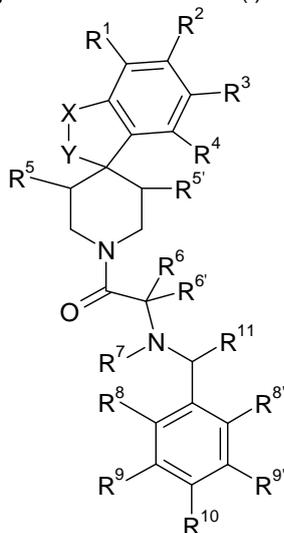
- 60 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-f), X-Y es -C=C- y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-g), X-Y es -CH₂CH₂- y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

- 65 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I-h), X es O e Y es C=O y de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

Las formas preferidas de ejecución de la presente invención son los de compuestos I-a, I-b, I-c, I-e, I-f o I-g, son especialmente preferidos los compuestos de las fórmulas I-a o I-b.

La invención abarca además una forma de ejecución de la fórmula (I)



- 5 en la que
 X e Y se eligen entre las combinaciones siguientes:
 X es CH₂ e Y es O,
 X es C=O e Y es O,
 10 X es O e Y es CH₂,
 X es NR⁷ e Y es C=O,
 X es NR⁷ e Y es CH₂ o
 X-Y es -C=C- o
 X-Y es -CH₂CH₂- o
 15 X es O e Y es C=O;
 R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi;
 R⁵ y R^{5'} con independencia entre sí son hidrógeno;
 R⁶ y R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;
 20 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquenilo C₂₋₆;
 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre:
 hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN u OH,
 25 haloalquilo C₁₋₄,
 alcoxi C₁₋₄,
 haloalcoxi C₁₋₄ o
 hidroxi;
 R¹¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, OH o halógeno,
 30 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ,
 en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son
 H,
 OH,
 alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido por OH,
 35 en el que m es un número de 0 a 4,
 en el que Rⁱⁱⁱ es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 -C(O)-R^{iv},
 en el que R^{iv} es
 40 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por OH o CN,
 alcoxi C₁₋₆,
 hidroxi,
 fenilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están
 opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 45 -C(O)-NR^fR^g,
 en el que R^f y R^g con independencia entre sí se eligen entre
 hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

opcionalmente sustituidos por uno o más A,

A es halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,

5 haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-O-R^d,

-(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e, -(CH₂)_x-NR^aS(O)₂R^e o -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que:

x es un número de 0 a 4;

10 R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

15 en los que el fenilo, el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o el cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c, R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,

o uno de R⁸ o R⁹ junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 eslabones, opcionalmente fusionado con un benzo,

20 en donde benzo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxilo o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos preferidos de la invención son los que se describen explícitamente en los ejemplos.

25

Los compuestos más preferidos de la invención son:

(RS)-N-[(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

N-[(+)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

N-(difenilmetil)-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

30 (RS)-N-[(3-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3,4-diclorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(2,4-diclorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-{fenil[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

35 (RS)-N-{(4-fluorfenil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-[fenil(pirimidin-2-il)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-[fenil[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(4-clorofenil)(4-fluorfenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-[fenil(2-tienil)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

40 (RS)-N-[[4-(difluorometoxi)fenil](fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(4-fluorfenil)(2-tienil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(2R)-N-(4-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida,

(RS)-N-[(3-metilfenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

45 (RS)-N-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-4-cloro-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino](fenil)metil]fenol,

(RS)-4-metil-N-{2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)metil]fenil}benceno-sulfonamida,

(RS)-N-[[2-(1H-Imidazol-2-il)fenil](fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

50 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]etanol,

(1RS,2RS)-1-(4-clorofenil)-1-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-piridin-2-ilpropan-2-ol,

1-(4-clorofenil)-1-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-piridin-3-ilpropan-2-ol,

55 1-(4-clorofenil)-1-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-piridin-4-ilpropan-2-ol,

(RS)-N-[(3-clorofenil)(piridin-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3-clorofenil)(1,3-tiazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3-clorofenil)[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

60 (RS)-N-[(3-clorofenil)(1,3-oxazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]azetidín-3-ol,

(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenil-N-piridin-2-ilacetamida,

(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenil-N-pirazin-2-ilacetamida,

N,N-dimetil-4-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]piperazina-1-sulfonamida,

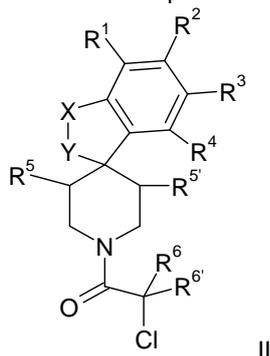
65 (2R)-N-isoxazol-3-il-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida,

1'-[N-(difenilmetil)glicil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona y N-(difenilmetil)-N-metil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina.

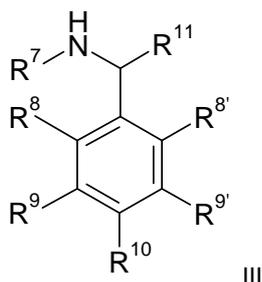
5 La invención abarca también los compuestos de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h), para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.

10 La invención abarca también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) o (I-h). La composición farmacéutica puede comprender además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En cierta forma de ejecución, el compuesto de la invención de la fórmula general (I) puede obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

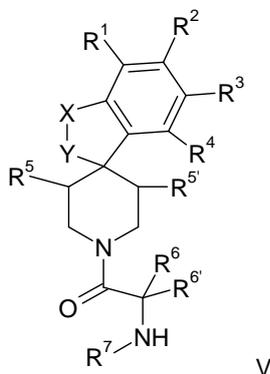


15 con un compuesto de fórmula (III):

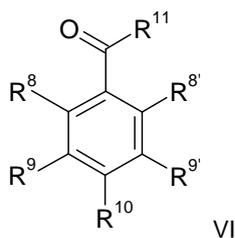


20 para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que de R¹ a R^{6'}, de R⁸ a R¹¹, X e Y tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

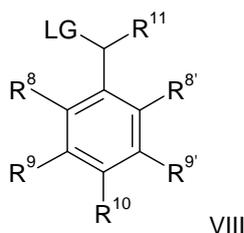
En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (V)



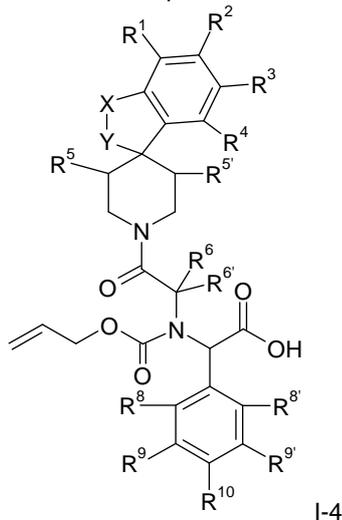
25 con un compuesto de la fórmula (VI)



o con un compuesto de la fórmula (VIII)



- 5 en la que LG es un grupo saliente, con preferencia halógeno, -OSO₂Me u -OSO₂C₆H₄CH₃, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que de R¹ a R⁶, de R⁸ a R¹¹, X e Y tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 10 En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-4)



- 15 con una amina HNR^fR^g y posterior eliminación catalizada con paladio del grupo aliloxicarbonilo para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que de R¹ a R⁶, de R⁸ a R¹¹, R^f, R^g X e Y tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y R⁷ es hidrógeno.

Estos procesos se describen con más detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales.

- 20 Los compuestos de la fórmula I aquí descrita se obtienen con arreglo a las variantes de proceso descritas anteriormente y en los siguientes esquemas de 1 a 8. Los materiales de partida y los compuestos intermedios descritos en la sección de los ejemplos son productos comerciales o compuestos ya conocidos o que pueden derivarse de la bibliografía química.
- 25 Se emplean las abreviaturas siguientes:
 HBTU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 THF: tetrahidrofurano
 DCM: diclorometano
- 30 DMF: N,N-dimetilformamida
 BOC: t-butiloxicarbonilo
 TMS: trimetilsililo
 TEA: trietilamina

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

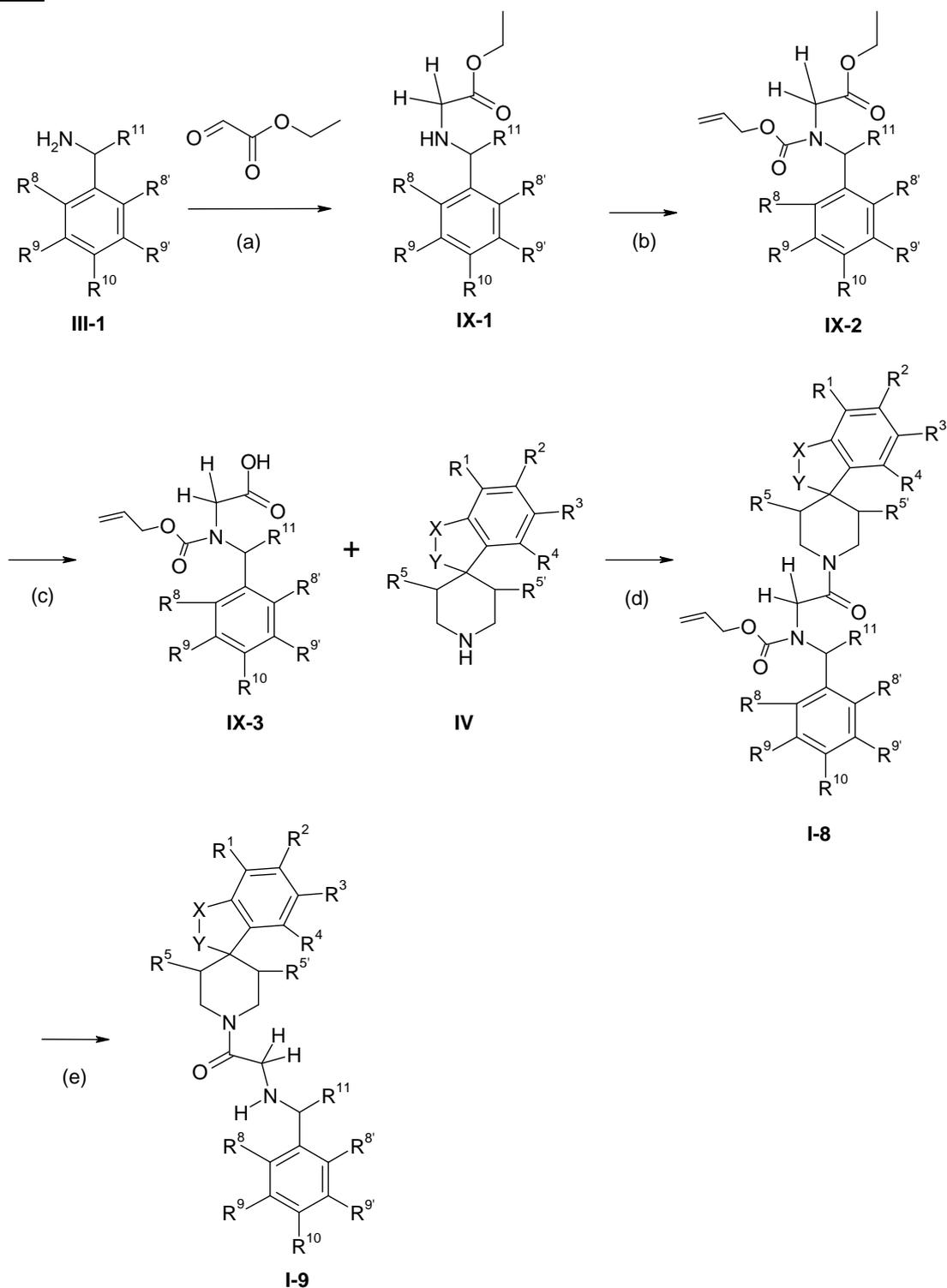
LDA: diisopropilamida de litio

DME: dimetoxietano

TPP: trifenilfosfina

5 LG: grupo saliente, p.ej. halógeno, OSO₂Me, OSO₂C₆H₄CH₃

MW: microondas

Esquema 1

Métodos de síntesis (esquema 1):

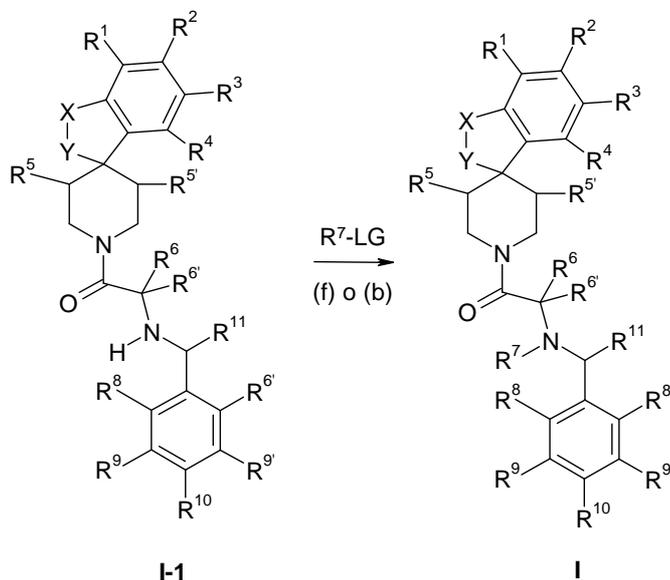
- 10 (a) Aminación reductora según Maryanoff¹: NaBH(OAc)₃ (3 eq.), AcOH (0,1 eq.), DCM, 20°C, 16 h
 (b) Alcoxi- o aliloxicarbonilación estándar: p.ej. ClCO₂-alilo (1,1 eq.), DIPEA (1,1 eq.), DCM, 20°C, 8 h
 (c) Hidrólisis estándar del éster en condiciones suaves: LiOH (5 eq.), THF, MeOH, H₂O, 20°C, 2 h

(d) Adición estándar de péptidos: HBTU o HATU (1,3 eq.), TEA (3,3 eq.), DCM, 20°C, 3 h

(e) Eliminación del grupo aliloxicarbonilo por transferencia catalizada con paladio del grupo alilo a un exceso de pirrolidina. La N-alilpirrolidina y la pirrolidina se separan fácilmente del producto, gracias a su volatilidad: Pd(TPP)₄, pirrolidina (5 eq.), DCM, 20°C, 3 h

5

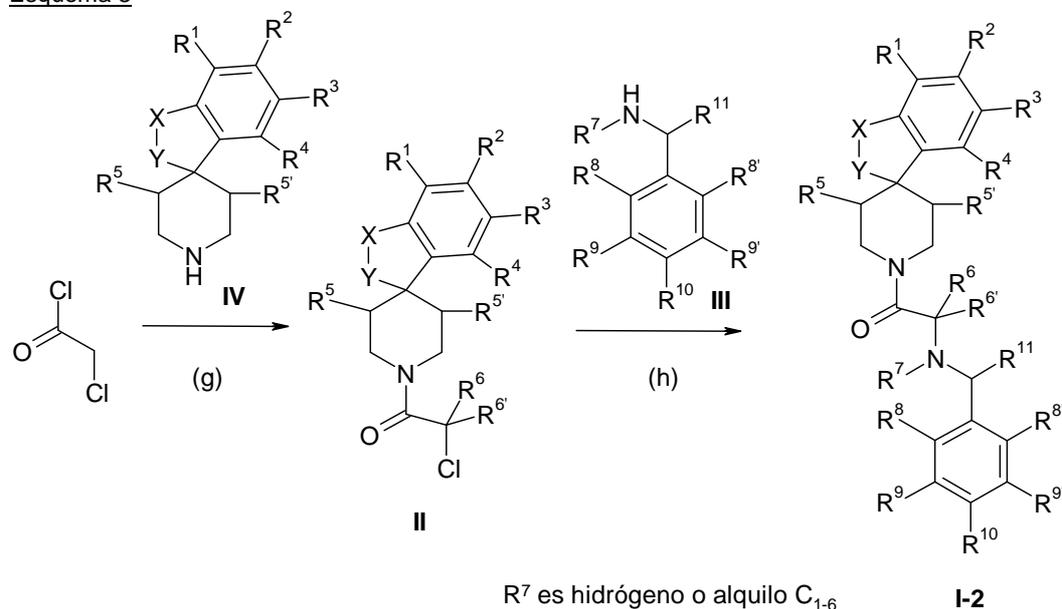
Esquema 2



Métodos de síntesis (esquema 2):

- 10 (f) Metilación estándar con un exceso de hidruro sódico e yoduro de metilo: NaH (3 eq.), R⁷-LG (3 eq.), DMF, 20°C, 24 h

Esquema 3



15

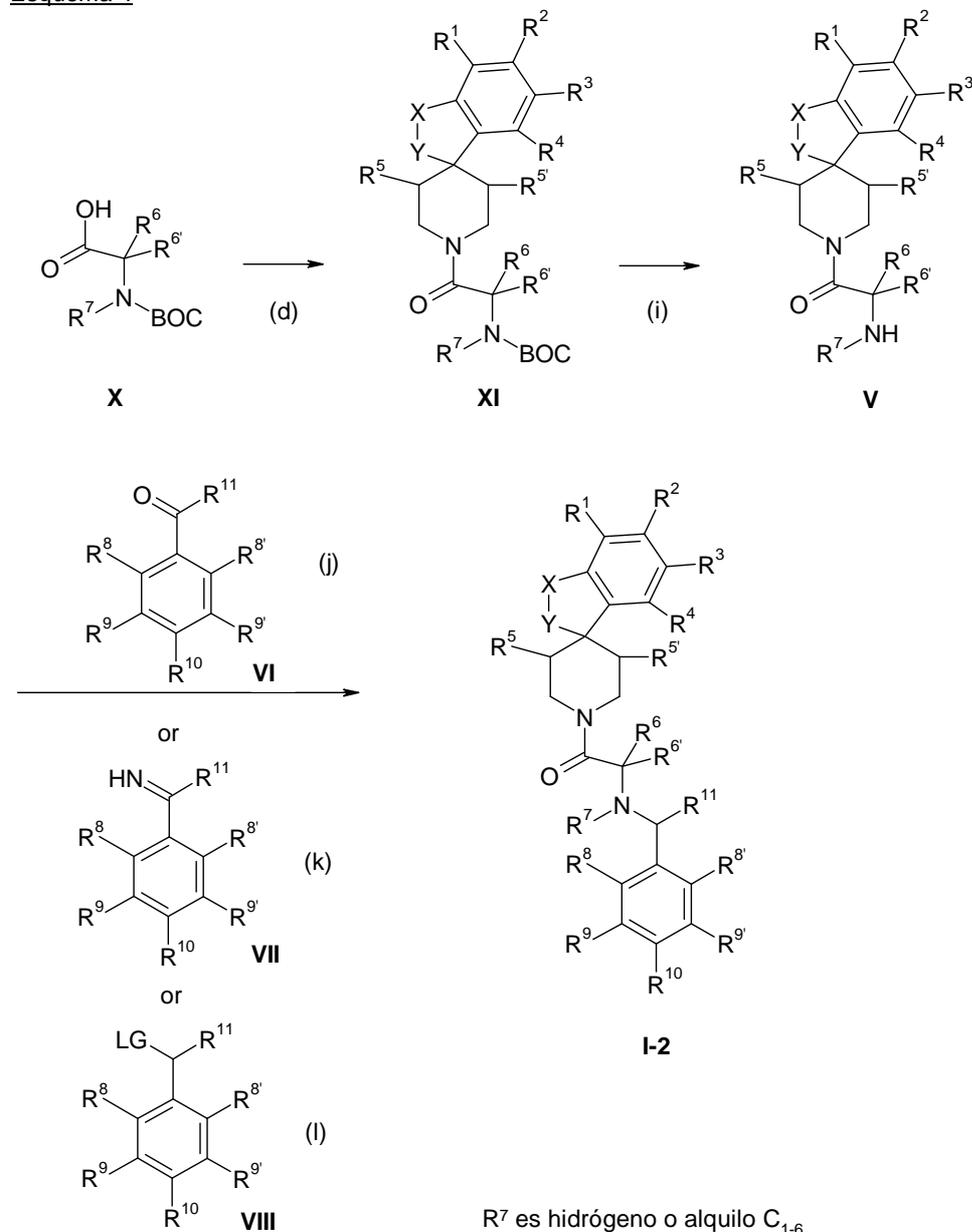
Métodos de síntesis (esquema 3):

(g) Cloroacetilación en presencia de una base de Huenig con cloruro de cloroacetilo²: DIPEA, THF, 0-20°C, 0,5 h

20

(h) Alquilación de las aminas primarias y secundarias con α-cloroamida en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, N-etildiisopropilamina, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, etc., en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, DCM, MeCN, DMF, etc. a temperaturas entre 20 y 80°C: p.ej. TEA (3 eq.), DMF, 20°C, 48 h

Esquema 4



5 Métodos de síntesis (esquema 4):

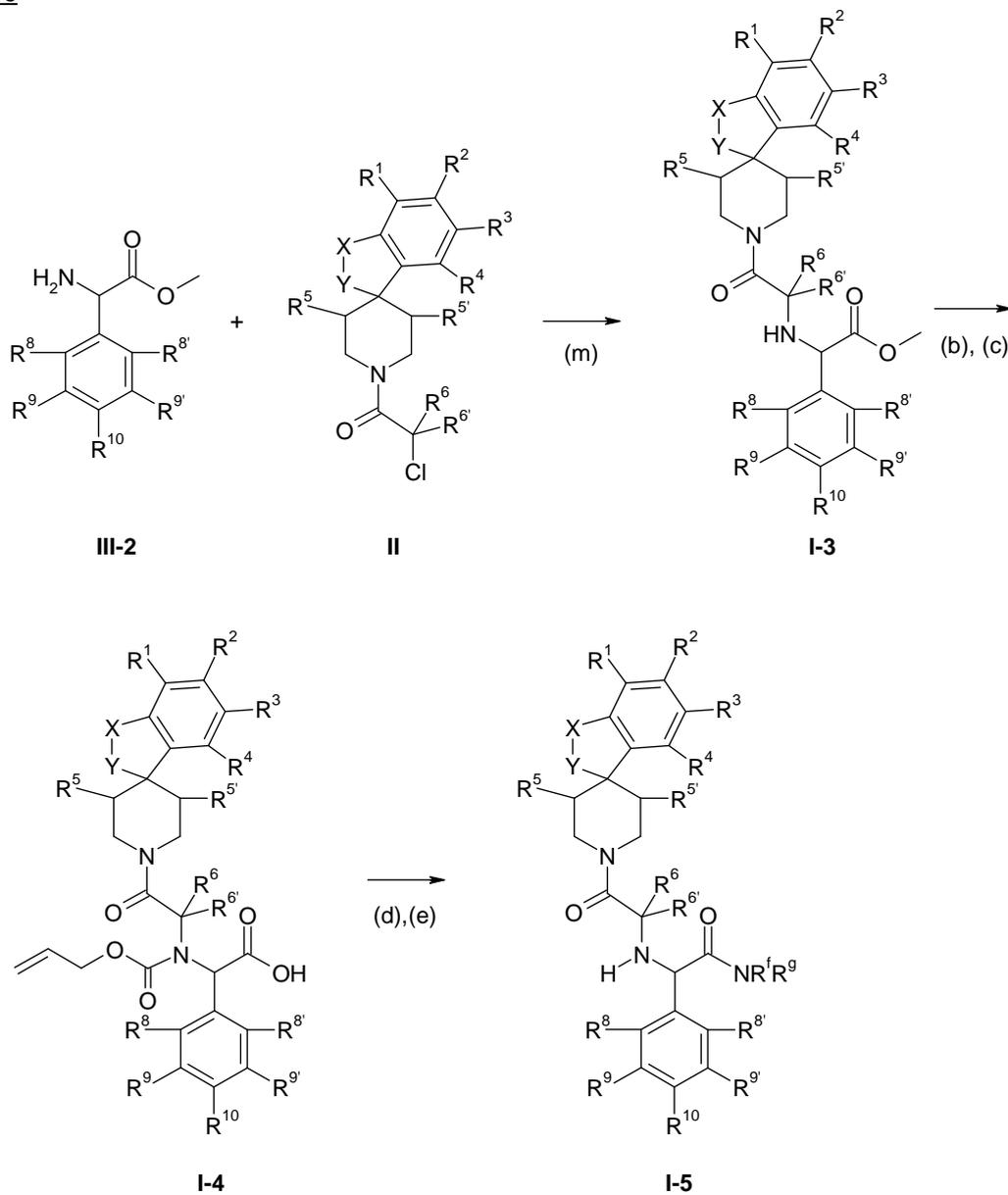
(i) Eliminación estándar del grupo BOC. Se obtienen las aminas libres después de la neutralización con Na_2CO_3 del 10 % NaOH 1 N y extracción con DCM: 1º TFA (5 eq.), DCM, 20°C, 1 h; 2º extracción con Na_2CO_3

10 (j) Aminación reductora según Mattson³ adaptada a química paralela de pequeña escala aplicando un calentamiento con microondas hasta 140°C en tolueno para efectuar la formación de imina entre diarilcetonas poco reductoras y una amina primaria: 1º $Ti(OiPr)_4$ (2 eq.), tolueno, MW 140°C, 10 min; 2º $NaBH_3CN$ (1,2 eq.), EtOH, 1 h; 3º H_2O , 20°C 15 min

15 (k) Reacción de una cetona con la sal de una amina primaria⁴ en DCM o MeCN a temperatura ambiente o con su base libre entre 20 y 80°C y posterior reducción "i n situ" del compuesto intermedio imina: 1º MeCN, 80°C, 1 h; 2º $NaBH_3CN$, 20°C, 24 h, MeCN

(l) Método preferido para la adición de compuestos intermedios de fórmula (V) sobre compuestos de fórmula (I) en el que por lo menos uno de los sustituyentes R^6 y R^6' no es hidrógeno: DIPEA, NMP, MW 200°C, 15 min o Cs_2CO_3 , MeCN, 80°C, 16 h

Esquema 5

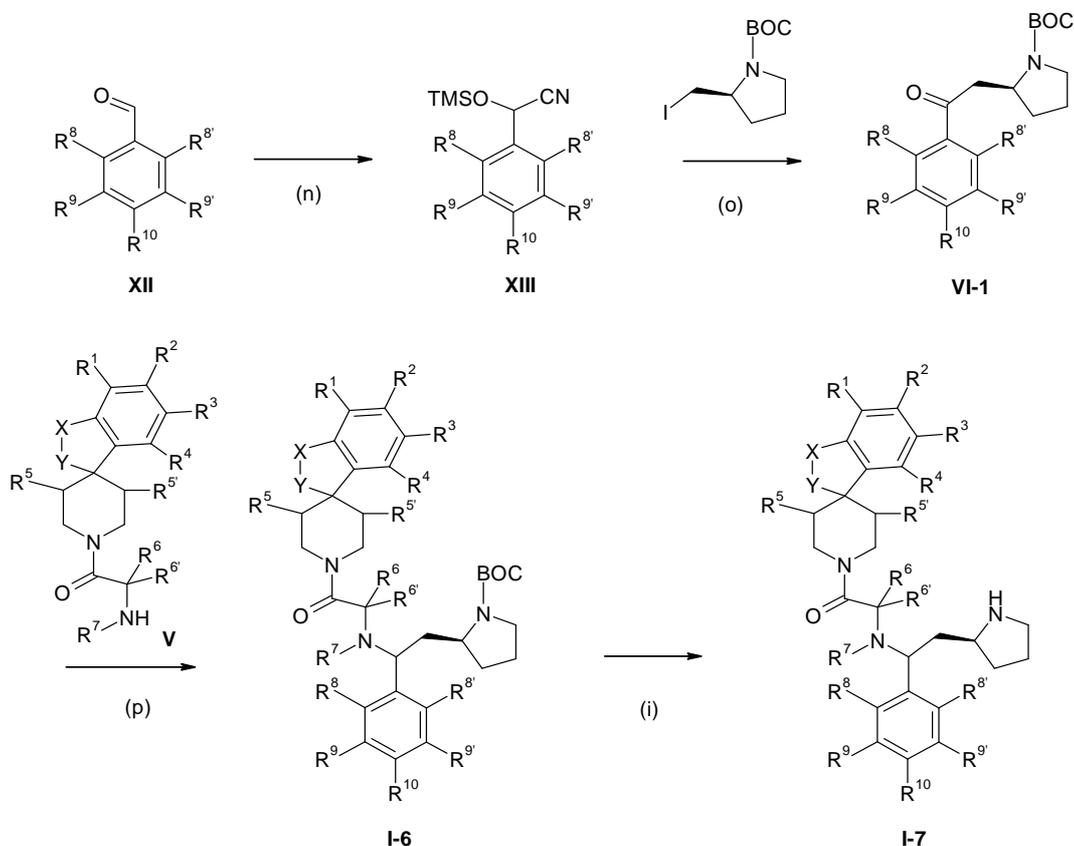


5

Métodos de síntesis (esquema 5):

(m) Variación del método (h) con una temperatura de reacción más elevada: TEA (4 eq.), DMF, 80°C, 16 h

Esquema 6



5

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

Métodos de síntesis (esquema 6):

10 (n) Formación de TMS-cianhidrina con una cantidad catalítica de TEA en aldehído en masa según el método de Sansano⁵: TMSCN, cat. TEA, en masa, 0-20°C, 15 min

15 (o) Desprotonación de una TMS-cianhidrina con LDA a -70°C (cambio de polo de Huenig)⁶ y alquilación con un agente de alquilación, p.ej. un yoduro primario⁷: 1° LDA, THF, -70°C, 30 min; 2° agente alquilante, THF, -70°C, 5 h, después 20°C durante una noche

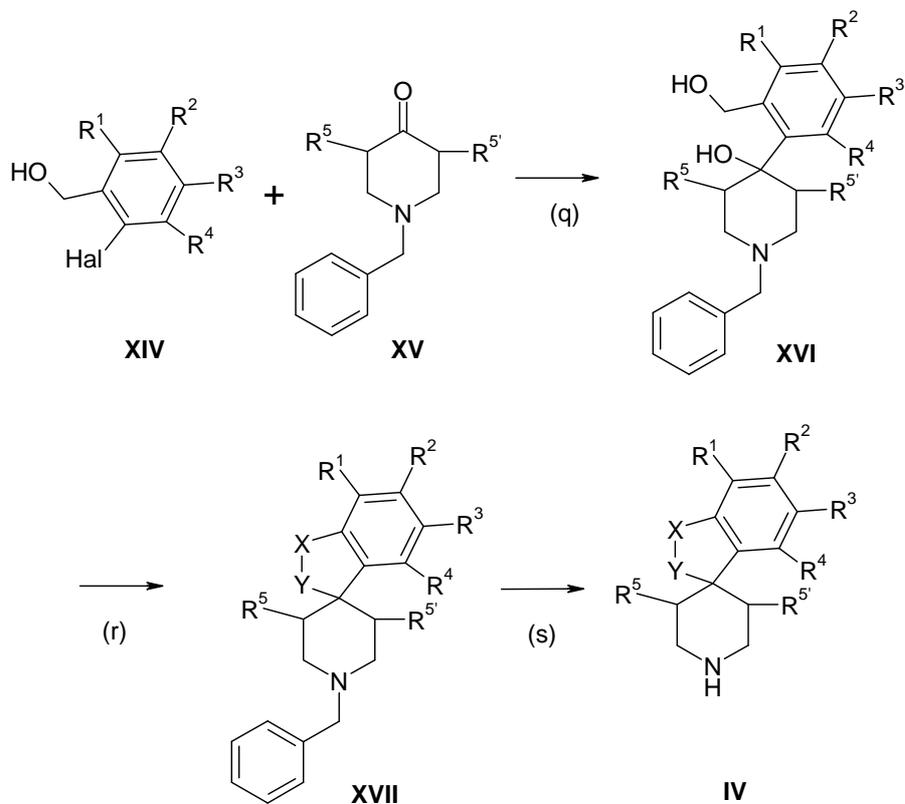
20 (p) Aminación reductora según Mattson.³ Formación de imina en Ti(OiPr)₄ en masa: 1° Ti(OiPr)₄ en masa; 2° NaBH₃CN, EtOH

20

25

30

Esquema 7



5 Métodos de síntesis (esquema 7):

(q) Reacción de Grignard según el método de Sommer y Nielsen⁸ pero empleando un derivado de N-bencilpiperidona (XV) en lugar de la N-etoxicarbonil-piperidona: 1º EtMgCl 2,8 M (1 eq.), THF; 2º virutas de Mg (1 eq.), THF, 66°C, 2,5 h; 3º derivado de N-bencilpiperidona (1 eq.), THF, 66°C, 2,5 h

10 (r) Reacción de cierre de anillo según el método de Sommer y Nielsen⁸ con cloruro de mesilo y TEA: 1º TEA (2,1 eq.); 2º MsCl (0,85 eq.), THF, 66°C, 4 h

(s) Reacción de N-desbencilación en condiciones de hidrogenólisis. Tratamiento previo del material de partida con níquel Raney para eliminar las impurezas que pudieran envenenar el catalizador de paladio sobre carbón. Puede ser necesaria la filtración y adición de catalizador fresco para conseguir la conversión completa: 1º níquel Raney (0,1 eq.), 20°C, 1 h; 2º Pd al 10% sobre C (0,1 eq.), H₂ (5 bar); EtOH, 40°C, 43 h

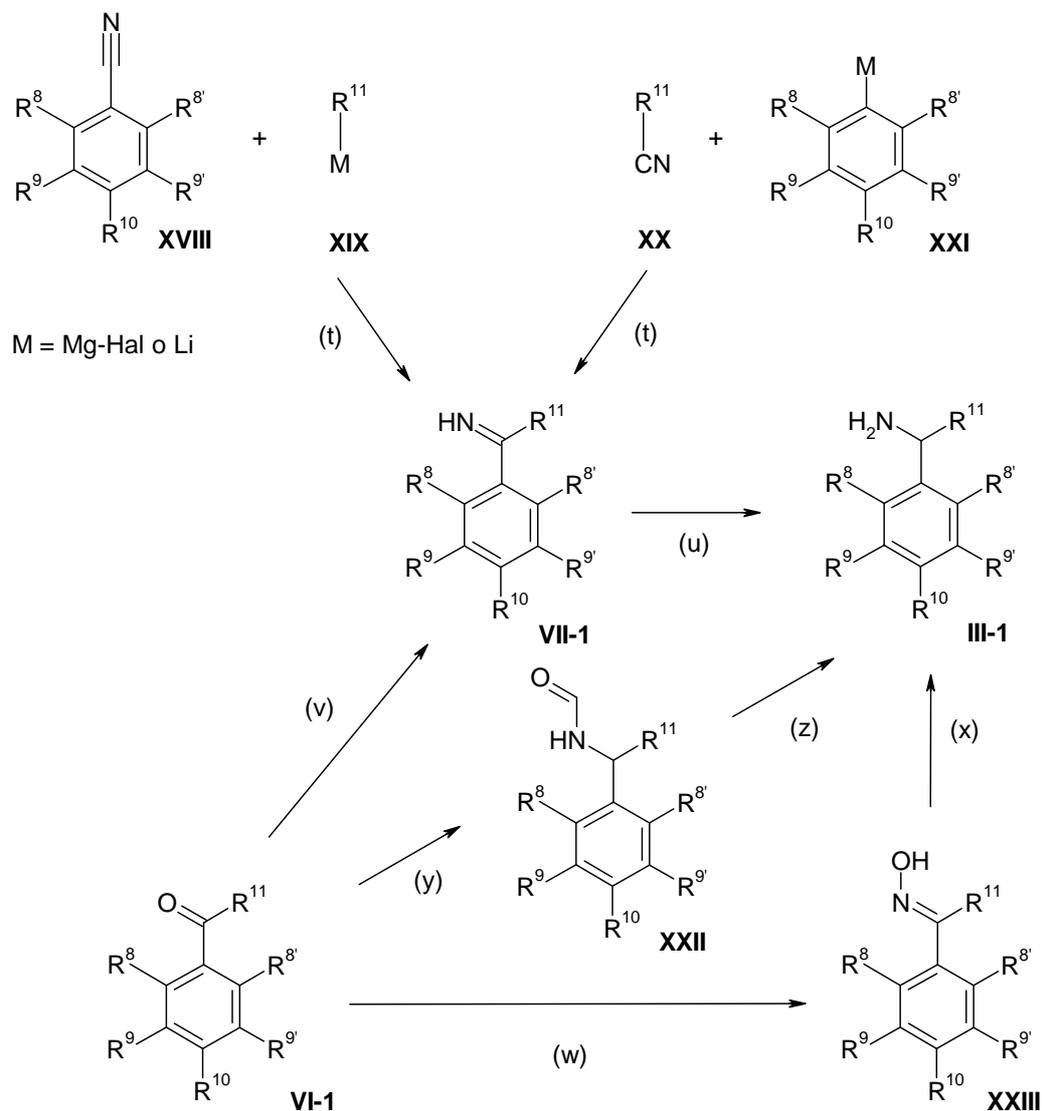
20

25

30

35

Esquema 8



- 5 Métodos de síntesis (esquema 8):
- (t) Adición de Grignard o del compuesto organo-litio al nitrilo en éter de dietilo o THF, y posterior interrupción de la reacción con MeOH o una solución saturada de NH₄Cl de manera similar al método mencionado antes^{9,10}: Et₂O o THF, refluxo, 2 h
- 10 (u) Reducción de la imina con NaBH₄ en MeOH de modo similar al método mencionado anteriormente⁹ o con LiAlH₄ en THF de modo similar al método mencionado anteriormente¹⁰ o con Redal (NaAlH₂(OCH₂CH₂OMe)₂) en tolueno/THF
- 15 (v) Formación de imina a partir de cetona y amoníaco gaseoso anhidro en presencia de cantidades estequiométricas de TiCl₄ de modo similar al método mencionado anteriormente¹¹: NH₃ (gas) en exceso, TiCl₄ 1 M en tolueno (2 eq.), 0-40°C, 3 h
- (w) Formación de oxima: NH₂OH HCl, NaOAc o K₂CO₃, MeOH, EtOH o DMF, 20-100°C
- 20 (x) Reducción de la oxima por hidrogenación catalítica a presión (Pd al 10% sobre C, EtOH, HCl, H₂, 4 bar) o reducción de la oxima con TiCl₄-NaBH₄ (2 eq.-4 eq.) en DME a 0-20°C o con cinc en ácido acético a temperatura ambiente de modo similar al método mencionado anteriormente^{12,13}
- 25 (y) Reacción de Leuckart con un exceso de formamida en ácido fórmico a temperaturas elevadas: HCONH₂ (4 eq.), HCOOH, 180°C
- (z) Eliminación del grupo formilo con ácido clorhídrico concentrado y caliente, 100°C, 1 h

Referencias

1. Abdel-Magid, A.F.; Carson, K.G.; Harris, B.D.; Maryanoff, C.A.; Shah, R.D.; J. Org. Chem. 61, 3849-3862, 1996.
2. Perregaard, J.K.; Stenberg, J.W.; Moltzen, E.K.; patente WO 93/25527, 1993; Chem. Abstr. 1993.
3. Mattson, R.J.; Pham, K.M.; Leuck, D.J.; Cowen, K.A.; J. Org. Chem. 55, 2552-2554, 1990.
4. Lecointe, L.; Rolland, V.; Pappalardo, L.; Roumestant, M.L.; Viallefont, P.; Martinez, J.; Journal of Peptide Research 55, 300-307, 2000.
5. Baeza, A.; Najera, C.; de Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M.; Synthesis 2787-2797, 2005.
6. Deuchert, K.; Hertenstein, U.; Huenig, S.; Wehner, G.; Chem. Ber. 112, 2045-2061, 1979.
7. Ku, Y.-Y.; Cowart, M.D.; Sharma, P.N.; patente US-2004/260100, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can. 142,74442
8. Sommer, M.B.; Nielsen, O.; patente WO 2004/026855, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can. 140, 303514
9. Dejaegher, Y.; Mangelinckx, S.; De Kimpe, N.; Synlett 113-115, 2002.
10. Grisar, J.M.; Claxton, G.P.; Wiech, N.L.; Lucas, R.W.; MacKenzie, R.D.; Goldstein, S.; J. Med. Chem. 16, 885-893, 1973.
11. Brenner, D.G.; Cavolowsky, K.M.; Shepard, K.L.J.; Heterocyclic Chem. 22, 805-808, 1985.
12. Sasse, A.; Stark, H.; Ligneau, X.; Elz, S.; Reidemeister, S.; Ganellin, C.R.; Schwartz, J.C.; Schunack, W.; Bioorganic & Medicinal Chemistry 8, 1139-1149, 2000.
13. Van Lommen, G.R.E.; Doyon, J.G.P.-O.; Van Wauwe, J.P.F.; Cools, M.L.L.; Coesemans, E.; patente WO 2004/069809, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can. 141, 207206
14. Terrasson, V.; Marque, S.; Scarpacci, A.; Prim, D.; Synthesis 1858-1862, 2006.
15. Fryer, R.I.; Earley, J.V.; Zally, W.; J. Heterocyclic Chem. 4, 149-150, 1967.
16. Isaac, M.; Xin, T.; Edwards, L.; Begleiter, L.; Stefanac, T.; O'Brien, A.; Da Silva, K.; Arora, J.; Maddaford, S.; Slassi, A.; patente WO 2004/022528, 2004; Chem. Abstr. 2004, Can. 140, 271194
17. Camaggi, G.; Filippini, L.; Gusmeroli, M.; Mormile, S.; Signorini, E.; Garavaglia, C.; patente EP-718280, 1996; Chem. Abstr. 1996, Can. 125, 168644
18. Walker, G.N.; Smith, R.T.; J. Org. Chem. 36, 305-308, 1970.
19. Archer, G.A.; Sternbach, L.H.; patente US-3531467, 1970; Chem. Abstr. 1970, Can. 74, 13185
20. Archer, G.A.; Sternbach, L.H.; patente US-3370091, 1968; Chem. Abstr. 1968, Can. 69, 35764
21. Walsler, A.; Flynn, T.; Fryer, R.I.; J. Heterocyclic Chem. 11, 885-888, 1974.
22. Fryer, R.I.; Earley, J.V.; J. Heterocyclic Chem. 14, 1435-1437, 1977.
23. Clerici, A.; Porta, O.; J. Org. Chem. 47, 2852-2856, 1982.
24. Clerici, A.; Porta, O.; J. Org. Chem. 58, 2889-2893, 1993.
25. Pfoertner, K.H.; Montavon, F.; Bernauer, K.; Helv. Chim. Acta 68, 600-605, 1985.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre la V1a, que puede detectarse del modo que se describe a continuación.

Actividad sobre la V1aMaterial & método

Se clona el receptor V1a humano mediante RT-PCR a partir de RNA total de hígado humano. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 rpm durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM MgCl₂) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en DMSO del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 rpm durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Ejemplo	pKi hV1a	Ejemplo	pKi hV1a
2	8,04	30	7,63
4	7,69	31	7,37
6	7,93	34	7,73
8	7,83	37	7,84
9	7,84	46	7,62
12	7,52	49	7,73
13	7,53	52	7,58
18	7,68	68	8,07
20	8,04	71	7,10
27	7,74	92	7,37
29	7,80	93	7,55

5 Los compuestos de la fórmula (I) y de las fórmulas de (I-a) a (I-h) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y de las fórmulas de (I-a) a (I-h) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

15 Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

20 Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

25 Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

30 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula (I) por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

40 Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

	<u>mg/tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
45 celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1

peso de la tableta 100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
5 sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
10 peso envasado en la cápsula	200

En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

15

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/sup.</u>
5 sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
20 total	1300

En un reactor de vidrio o de acero se funde la masa de supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado y se deja enfriar; después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan en papel encerado o en láminas de aluminio.

25

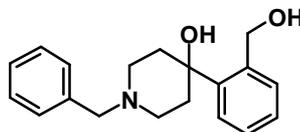
Ejemplos

Obtención de compuestos intermedios:

Compuesto intermedio 1: 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

30

Paso 1: 1-bencil-4-(2-hidroximetil-fenil)-piperidin-4-ol



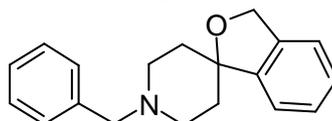
Se disuelve el alcohol 2-bromobencílico (100 g, 0,535 moles) en THF (600 ml) y se le añade lentamente una solución 2,8 M de cloruro de etil-magnesio (191 ml, 0,535 moles). Durante la adición la temperatura se eleva y se ajusta la velocidad de adición para asegurar un reflujo suave. Una vez finalizada la adición del EtMgCl se añaden virutas de magnesio (13 g, 0,535 moles) en porciones. Se aplica un calentamiento suficiente para mantener la mezcla reaccionante en reflujo. Una vez finalizada la adición, se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo suave por lo menos durante 2 h. Se añade en torno a 65°C una solución de la 1-bencil-4-piperidona (101,2 ml, 0,535 moles) en THF (100 ml) al reactivo de Grignard. Una vez finalizada la adición de la solución, se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo por lo menos durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se elimina la mayor parte del disolvente por destilación. Se añaden agua (500 ml) y AcOEt (500 ml). Se acidifica la mezcla reaccionante a pH 3 por adición lenta de HCl fumante del 37%. Se separan las fases, se desecha la fase orgánica con muchas impurezas, se ajusta la fase acuosa a pH 10 con KOH y se extrae con AcOEt. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose un sólido de color ligeramente amarillo en bruto (90 g, 56%). EM: m/z = 298 [M + H]⁺.

35

40

45

Paso 2: 1'-bencil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

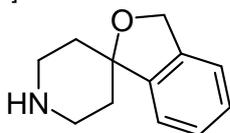


50

Se disuelve el 1-bencil-4-(2-hidroximetil-fenil)-piperidin-4-ol (180 g, 0,605 moles) en bruto en THF (1000 ml). Se añade la trietilamina (176,18 ml, 1,27 moles). Se añade lentamente una solución del cloruro de metanosulfonilo (33,03 ml, 0,424 moles) en THF (100 ml), lo cual provoca un aumento de la temperatura, desde ambiental a 53°C. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 4 h. Se añaden agua (500 ml) y AcOEt (500 ml) a la mezcla reaccionante. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra, obteniéndose un aceite marrón (160 g). Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt de 100:0 a 60:40, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (120 g, 71%). EM: m/z = 280 [M + H]⁺.

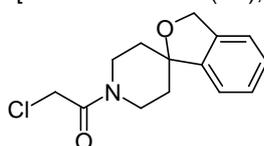
55

Paso 3: 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]



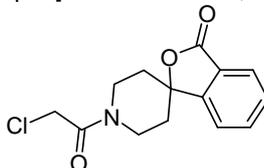
5 En atmósfera de argón se disuelve la 1'-bencil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (119 g, 425,9 mmoles) en EtOH (1 l) y se trata con níquel Raney (12 g) a temperatura ambiente durante 1 h para absorber las impurezas que tienden a envenenar al catalizador. Se separa el níquel Raney por filtración y se hidrogena el líquido filtrado en un autoclave de acero con Pd al 10 % sobre C (Degussa, nº 1835) (12 g) con una presión de hidrógeno de 5 bar y 40°C durante 19 h. Según la HPLC sigue habiendo un 2,7% de material de partida. Por tanto, se separa el catalizador por filtración, se añade Pd al 10% sobre C fresco (4 g) al líquido filtrado y se continúa la hidrogenación en las mismas condiciones durante 24 h. Por filtración del catalizador y evaporación del EtOH se obtiene un aceite ligeramente amarillo, que cristaliza espontáneamente por agitación con heptano (1 l), obteniéndose un sólido blanco (65 g, 80%). EM: m/z = 190 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 2: 1'-(cloroacetil)-espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina]



15 Se disuelve la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (5 g, 26 mmoles) en THF (100 ml) y se enfría con hielo. Después se le añaden la N-etildiisopropilamina (4,94 ml, 29 mmoles) y el cloruro de cloroacetilo (2,31 ml, 29 mmoles). Se agita la mezcla a 20°C durante 15 min. Se separa el sólido por filtración y se lava con THF. Se concentra el líquido filtrado a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 70:30. Se obtienen cristales ligeramente amarillos (6,5 g, 92%). EM: m/z = 266 [M + H]⁺.

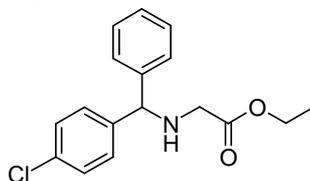
Compuesto intermedio 3: 1'-(cloroacetil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado por un método similar al aplicado para obtener el compuesto intermedio 2 empleando la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona. EM: m/z = 280 [M + H]⁺.

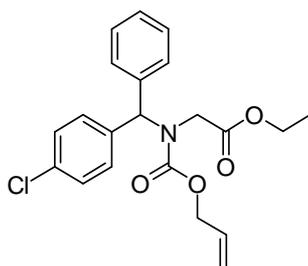
Compuesto intermedio 4: ácido (RS)-{aliloxicarbonil-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acético

Paso 1: (RS)-{[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acetato de etilo



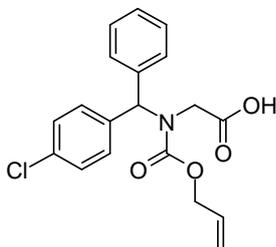
30 En atmósfera de nitrógeno se agitan a 20°C durante 24 h la 4-clorobenzhidrilamina (6,6 g, 30,3 mmoles), obtenida a partir del clorhidrato correspondiente por extracción con AcO*i*Pr y NaHCO₃ del 10%, glicoxilato de etilo (66 ml, 33,3 mmoles), triacetoxiborhidruro sódico (14,1 g, 66,7 mmoles) (reacción exotérmica: 38°C) y ácido acético (0,173 ml, 3 mmoles) en DCM (100 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con Na₂CO₃ del 10 % (2 x). Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/acetato de isopropilo 10:1. Se obtienen 8,4 g (91%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 304 [M + H]⁺.

Paso 2: (RS)-{aliloxicarbonil-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acetato de etilo



5 En atmósfera de nitrógeno se disuelve el (RS)-{[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acetato de etilo (18 g, 59 mmoles) en DCM (1500 ml), se le añade la N-etildisopropilamina (12,2 ml, 71 mmoles), se enfría con hielo y se trata con una solución de cloroformiato de alilo (6,4 ml, 71 mmoles) en DCM (50 ml). Se continúa la agitación a 20°C durante 16 h. Se extrae la solución con ácido cítrico 1 M (200 ml) y una solución de NaCl al 50%. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice en heptano con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50% en 60 min. Se obtienen 18,1 g (78%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 388 [M + H]^+$.

Paso 3: ácido (RS)-{aliloxicarbonil-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acético



10 Se disuelve el (RS)-{aliloxicarbonil-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino}-acetato de etilo (18 g, 46,4 mmoles) en THF (60 ml), agua (60 ml) y MeOH (60 ml) y se trata a 20°C durante 2 h con hidróxido de litio monohidratado (3,9 g, 92 mmoles). Se concentra la mezcla y se extrae con AcOEt, HCl 1 N y NaCl del 50 %. Se cristaliza el producto en bruto en heptano/acetato de etilo 10:1 (100 ml). Se obtienen 11,08 g (66%) de cristales blancos. EM: $m/z = 358 [M + H]^+$.

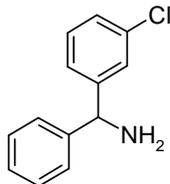
15 Compuesto intermedio 5: C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilamina

Paso 1: C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilenoamina



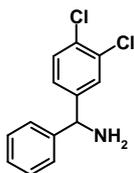
20 En atmósfera de argón se disuelve la 3-clorobenzofenona (5 g, 23 mmoles) en tolueno (100 ml) y se enfría con hielo. Se hace burbujear amoníaco gaseoso a través de la solución durante 30 min. Se obtiene un precipitado amarillo. Se calienta la suspensión resultante a 40°C durante 3 h con el fin de completar la reacción. Se vierte la suspensión amarilla sobre una solución de NaHCO₃ al 10 % enfría con hielo (400 ml), se extrae con tolueno (2 x 400 ml) y se lava hasta neutralidad con una solución de NaCl del 50 %. Se obtienen 4,8 g (96 %) de un aceite marrón. EM: $m/z = 215 [M]^+$.

25 Paso 2: C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilamina



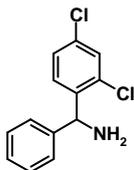
30 Se disuelve la C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilenoamina (4,58 g, 21,2 mmoles) en metanol (40 ml) y se trata en dos porciones con borhidruro sódico (803 mg, 21,2 mmoles). Se produce un desprendimiento exotérmico de hidrógeno (40°C). Después de 1 h se evapora el metanol y se extrae el residuo con acetato de etilo, Na₂CO₃ del 10 % y NaCl del 50 %. Se obtienen un aceite ligeramente amarillo (4,2 g, 90%). Por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de AcOEt del 0 al 50% en heptano se obtiene un aceite incoloro (3,8 g, 81%). EM: $m/z = 217 [M]^+$.

35 Compuesto intermedio 6: (RS)-C-(3,4-dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina



El compuesto epigrafiado, CAS [742107-55-7], ya es conocido por la bibliografía química¹³.

5 Compuesto intermedio 7: (RS)-C-(2,4-dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina



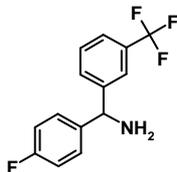
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2,4-dicloro-benzonitrilo y a) bromuro de fenil-magnesio b) NaBH₄ en MeOH de modo similar a métodos ya conocidos.⁹

Compuesto intermedio 8: (RS)-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



15 El compuesto epigrafiado, CAS [70428-92-1], ya es conocido por la bibliografía química¹⁰.

Compuesto intermedio 9: (RS)-C-(4-fluor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



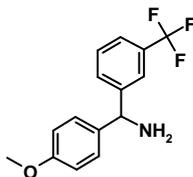
20 El compuesto epigrafiado puede obtenerse por un método similar al descrito para el compuesto intermedio 8.¹⁰

Compuesto intermedio 10: (RS)-C-p-tolil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



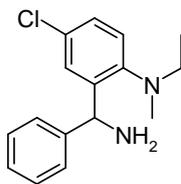
25 El compuesto epigrafiado puede obtenerse por un método similar al descrito para el compuesto intermedio 8.¹⁰

Compuesto intermedio 11: (RS)-C-(4-metoxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina



30 El compuesto epigrafiado puede obtenerse por un método similar al descrito para el compuesto intermedio 8.¹⁰

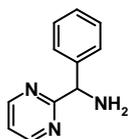
Compuesto intermedio 12: (RS)-[2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenil]-etil-metil-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (5-cloro-2-metilamino-fenil)-fenil-metanona por tratamiento con NaH e yoduro de etilo en DMF, con la posterior formación y reducción de oxima por los métodos indicados anteriormente.¹²

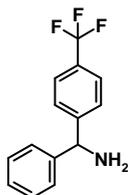
Compuesto intermedio 13: (RS)-C-fenil-C-pirimidin-2-il-metilamina

10



El compuesto epigrafiado, CAS [907594-98-3], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁴

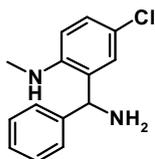
15 Compuesto intermedio 14: (RS)-C-fenil-C-(4-trifluorometil-fenil)-metilamina



El compuesto epigrafiado, CAS [154233-38-2], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁰

20

Compuesto intermedio 15: (RS)-[2-(1-amino-2-propenil-penta-2,4-dienil)-4-cloro-fenil]-etil-metil-amina



25 El compuesto epigrafiado, CAS [22141-68-0], ya es conocido por la bibliografía química, se obtiene a partir de la (5-cloro-2-metilamino-fenil)-fenil-metanona por formación de oxima y posterior reducción de la misma por métodos ya indicados anteriormente.¹²

Compuesto intermedio 16: (RS)-[C-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-C-fenil]-metilamina

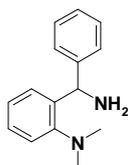
30



El compuesto epigrafiado, CAS [802845-82-5], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁵

Compuesto intermedio 17: (RS)-[2-(amino-fenil-metil)-fenil]-dimetil-amina

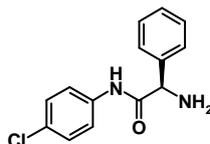
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2-dimetilamino-fenil)-fenil-metanona por formación de oxima y posterior reducción de la misma por métodos ya indicados anteriormente.¹²

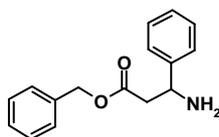
5

Compuesto intermedio 18: (2R)-2-amino-N-(4-cloro-fenil)-2-fenil-acetamida



10 El compuesto epigrafiado, CAS [672962-56-0], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁶

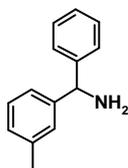
Compuesto intermedio 19: (RS)-3-amino-3-fenil-propionato de bencilo



15

El compuesto epigrafiado, CAS [116794-78-6], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁷

Compuesto intermedio 20: (RS)-C-fenil-C-m-tolil-metilamina

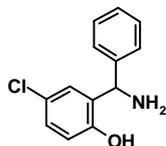


20

El compuesto epigrafiado, CAS [55095-20-0], ya es conocido por la bibliografía química.¹²

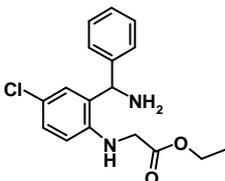
Compuesto intermedio 21: (RS)-2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenol

25



El compuesto epigrafiado, CAS [26965-58-2], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁸
Compuesto intermedio 22: (RS)-[2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenilamino]-acetato de etilo

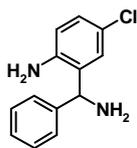
30



El compuesto epigrafiado, CAS [10456-62-9], ya es conocido por la bibliografía química.¹⁹

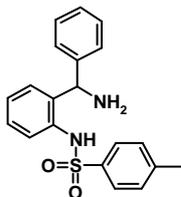
Compuesto intermedio 23: (RS)-2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenilamina

35



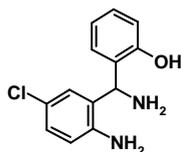
El compuesto epigrafiado, CAS [1824-70-0], ya es conocido por la bibliografía química.²⁰

5 Compuesto intermedio 24: [2-(amino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido (RS)-hepta-2,4-dieno-3-sulfónico



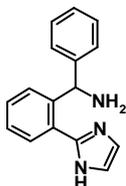
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la N-(2-benzoil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida por formación de oxima y posterior reducción de la misma por métodos ya indicados anteriormente.¹²

Compuesto intermedio 25: (RS)-2-[amino-(2-amino-5-cloro-fenil)-metil]-fenol



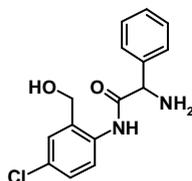
15 El compuesto epigrafiado, CAS [55076-02-3], ya es conocido en la bibliografía química.²¹

Compuesto intermedio 26: (RS)-C-[2-(1H-Imidazol-2-il)-fenil]-C-fenil-metilamina



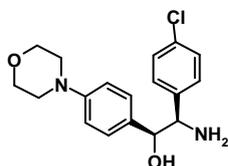
20 El compuesto epigrafiado, CAS [66079-72-9], ya es conocido en la bibliografía química.²²

25 Compuesto intermedio 27: (RS)-2-amino-N-(4-cloro-2-hidroximetil-fenil)-2-fenil-acetamida

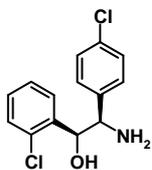


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la BOC-fenilglicina y 2-amino-5-cloro-benzoato de metilo por adición de péptidos y posterior reducción del éster y eliminación del BOC.

Compuesto intermedio 28: (1S,2R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etanol

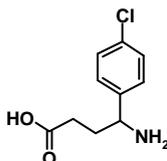


Compuesto intermedio 29: (1S,2R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-etanol



5

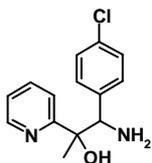
Compuesto intermedio 30: ácido (RS)-4-amino-4-(4-cloro-fenil)-butírico



10

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del compuesto intermedio 19 por hidrólisis del grupo éster.

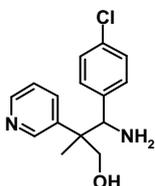
Compuesto intermedio 31: (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-il-propan-2-ol



15

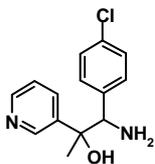
El compuesto epigrafiado puede obtenerse con arreglo a los métodos indicados anteriormente.²³⁻²⁵

Compuesto intermedio 32: (2RS,3RS)-3-amino-3-(4-cloro-fenil)-2-metil-2-piridin-3-il-propan-1-ol



20

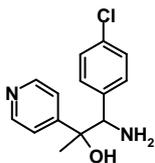
Compuesto intermedio 33: (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-fenil-propan-2-ol



25

El compuesto epigrafiado puede obtenerse con arreglo a los métodos indicados anteriormente.²³⁻²⁵

Compuesto intermedio 34: (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-propan-2-ol



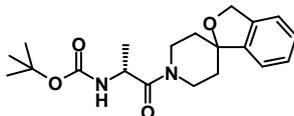
30

El compuesto epigrafiado puede obtenerse con arreglo a los métodos indicados anteriormente.²³⁻²⁵

Compuesto intermedio 35: trifluoracetato de la (2R)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina

35

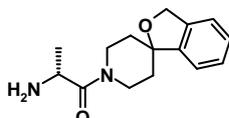
Paso 1: [(1R)-1-metil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de tert-butilo



5 A una suspensión agitada de la BOC-D-alanina (1,2 g, 6 mmoles), 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (1,27 g, 7 mmoles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (HBTU) en THF (20 ml) se le añade lentamente la trietilamina (2,92 ml, 21 mmoles) sin rebasar los 27°C. Se agita la suspensión blanca a 20°C durante 12 h, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía con heptano/AcOEt 1:2, obteniéndose un sólido blanco (2,1 g, 91%). EM: m/z = 361 [M + H]⁺.

10

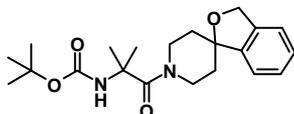
Paso 2: trifluoroacetato de la (2R)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



15 Se disuelve el [(1R)-1-metil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de tert-butilo (2,1 g, 6 mmoles) en DCM (50 ml), se le añade el ácido trifluoroacético (2,23 ml, 29 mmoles) y se agita a 30°C durante 1 h. Por concentración y cromatografía a través de gel de sílice con DCM/MeOH 10:1 se obtiene una espuma blanca (2,1 g, 96%). EM: m/z = 261 [M + H]⁺.

20 Compuesto intermedio 36: 2-metil-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina

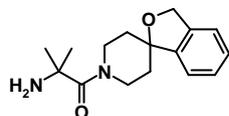
Paso 1: [1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de tert-butilo



25 A una suspensión agitada del ácido BOC-2-aminoisobutírico (4 g, 19,7 mmoles), 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (3,7 g, 19,7 mmoles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (HBTU) (11,2 g, 29,5 mmoles) en THF (70 ml) enfriada con hielo se le añade lentamente la trietilamina (8,2 ml, 59 mmoles) y se continúa la agitación sin enfriamiento durante 24 h. Se filtra la mezcla, se concentra a sequedad y se extrae con AcOEt, ácido cítrico 1 M, NaCl del 50 %, Na₂CO₃ del 10 %, NaCl del 50 %. Se disuelve la espuma resultante en heptano/AcOEt 1:2 (80 ml), lo cual provoca la cristalización espontánea. Se obtienen 5,54 g (75%) de cristales blancos. EM: m/z = 375 [M + H]⁺.

30

Paso 2: 2-metil-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



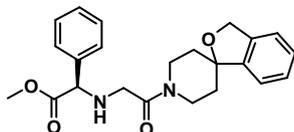
35

En atmósfera de nitrógeno se disuelve el [1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de tert-butilo (5,5 g, 14,7 mmoles) en DCM (50 ml) y se trata con TFA (711 ml, 147 mmoles) a 20°C durante 2 h. Extracción: DCM, Na₂CO₃ del 10 %. Se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice en DCM/MeOH 10:1. Se obtienen 3,48 g (86%) de cristales blancos. EM: m/z = 275 [M + H]⁺.

40

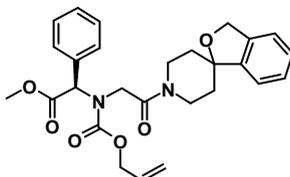
Compuesto intermedio 37: ácido (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acético

45 Paso 1: (2R)-{[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acetato de metilo



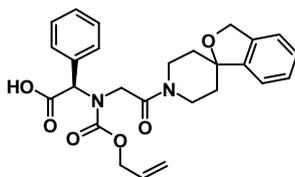
Se disuelven el éster metílico de la (R)-(-)-2-fenilglicina (1,5 g, 7,5 mmoles) y la 1'-(cloroacetil)-espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina] (1,98 g, 7,5 mmoles) en DMF (8 ml). Después se añade la trietilamina (4,12 ml, 30 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Por concentración y extracción con AcOEt y agua se obtienen 2,15 g (73%) de un aceite amarillo en bruto. EM: m/z = 395 [M + H]⁺.

5 Paso 2: (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acetato de metilo



10 Se disuelve el (2R)-{[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acetato de metilo (1 g, 2,53 mmoles) en DCM (20 ml), se le añade la N-etil-diisopropilamina (0,47 ml, 0,28 mmoles), se enfría con hielo y se trata con cloroformiato de alilo (0,25 ml, 0,28 mmoles). Se continúa la agitación durante 2 h. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM, 1N HCl y NaCl del 50 %. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2:1, obteniéndose un aceite incoloro (1 g, 82%). EM: m/z = 479 [M + H]⁺.

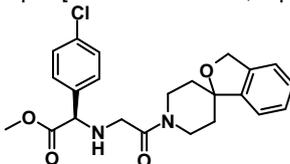
15 Paso 3: ácido (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acético



20 Se disuelve el (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)acetato de metilo (1,1 g, 2,3 mmoles) en THF (10 ml), agua (10 ml) y MeOH (10 ml) y se trata con hidróxido de litio monohidratado (0,386 g, 9,2 mmoles) a 20°C durante 2 h. Se concentra la mezcla y se extrae con HCl 1 N y EtOAc. Se obtiene una espuma blanca (825 mg, 77%). EM: m/z = 463 [M + H]⁺.

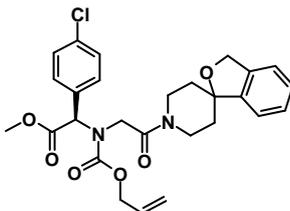
25 Compuesto intermedio 38: ácido (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(4-clorofenil)acético

Paso 1: (2R)-(4-clorofenil){[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}acetato de metilo



30 Se disuelven el (R)-amino-(4-cloro-fenil)-acetato de metilo (1,8 g, 7,6 mmoles) y la 1'-(cloroacetil)-espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina] (2,02 g, 7,6 mmoles) en DMF (20 ml). Después se añade la trietilamina (4,23 ml, 30 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Por concentración y extracción con AcOEt y agua se obtiene un aceite amarillo en bruto, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/AcOEt 1:2, obteniéndose un aceite ligeramente marrón (2 g, 61%). EM: m/z = 429 [M + H]⁺.

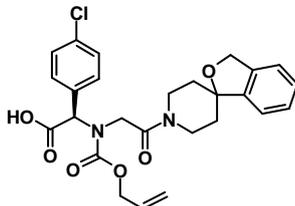
35 Paso 2: (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(4-clorofenil)acetato de metilo



40 Se disuelve el (2R)-(4-clorofenil){[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}acetato de metilo (1,8 g, 4,2 mmoles) en DCM (20 ml), se le añade la trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmoles), se enfría con hielo y se trata con cloroformiato de alilo (0,42 ml, 4,6 mmoles). Se continúa la agitación durante 2 h. Se extrae la solución

reaccionante con DCM, HCl 1N y NaCl del 50 %. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 1:1, obteniéndose una espuma blanca (1,2 g, 46%). EM: $m/z = 479 [M + H]^+$.

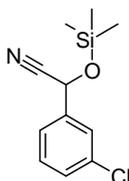
5 Paso 3: ácido (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(4-clorofenil)acético



10 Se disuelve el (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H, 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(4-clorofenil)acetato de metilo (0,8 g, 1,55 mmoles) en THF (10 ml), agua (10 ml) y MeOH (10 ml) y se trata con hidróxido de litio monohidratado (0,262 g, 6,2 mmoles) a 20°C durante 2 h. Se concentra la mezcla y se extrae con HCl 1N y AcOEt. Se obtiene una espuma blanca (825 mg, 77%). EM: $m/z = 499 [M+H]^+$.

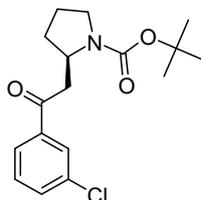
Compuesto intermedio 39: (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Paso 1: (3-cloro-fenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo



15 En atmósfera de nitrógeno se agitan el 3-clorobenzaldehído (20 g, 142 mmoles) y la trietilamina (1 ml, 7 mmoles) y se enfrían con hielo. Después se les añade lentamente el cianuro de trimetilsililo (17,8 ml, 142 mmoles) (reacción exotérmica). Se agita la mezcla a 20°C durante 15 min y después se destila directamente en un tubo de bolas a 20
20 100°C/ 0,2 mbar. Se obtienen 31,3 g (91%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 239 [M]^+$.

Paso 2: (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

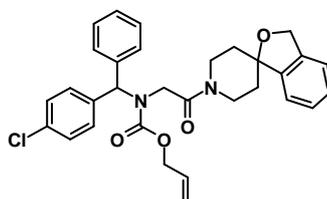


25 En atmósfera de nitrógeno se disuelve la diisopropilamina (764 µl, 5,4 mmoles) en THF (15 ml) y se enfría a -70°C. Entonces se le añade una solución 1,6 M de butil-litio en hexano (3,4 ml, 5,4 mmoles) y se continúa la agitación a -70°C durante 15 min. Después se añade una solución del (3-cloro-fenil)-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (1,18 g, 4,9
30 mmoles) en THF (5 ml) y se continúa la agitación a -70°C durante 30 min, formándose un color amarillo. Se añade una solución del (S)-2-yodometil-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,53 g, 4,9 mmoles) en THF (5 ml) y se continúa la agitación a -70°C durante 5 h, se deja calentar a 20°C y se agita durante una noche. Se extrae la mezcla con AcOEt, ácido cítrico 1 M y NaCl del 50 %. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de heptano del 0 al 15 % en AcOEt. Se obtienen 500 mg (31%) de un aceite amarillo. EM: $m/z = 224 [M]^+$.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

(RS)-[(4-clorofenil)(fenil)metil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de alilo

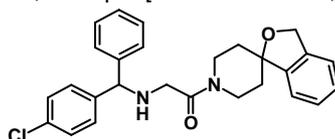


40

5 Se suspenden el ácido (RS)-[aliloxicarbonil-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-amino]-acético (500 mg, 1,39 mmoles), la 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (263 mg, 1,39 mmoles) y el hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (HBTU) (685 mg, 1,8 mmoles) en THF (5 ml) y se tratan con trietilamina (639 μ l, 4,59 mmoles) a 20°C durante 16 h. Se extrae la mezcla con AcOEt, HCl 1M y NaCl del 50 %. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice en DCM/AcOEt 5:1. Se obtienen 650 mg (88 %) de una espuma blanca. EM: $m/z = 532 [M + H]^+$.

Ejemplo 2

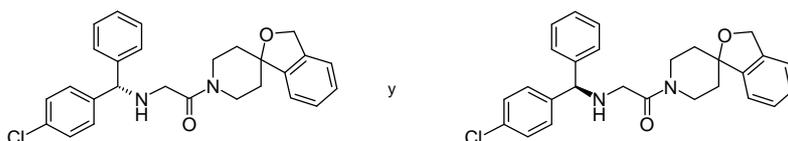
10 (RS)-N-[(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



15 En atmósfera de nitrógeno se disuelven el (RS)-[(4-clorofenil)(fenil)metil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]carbamato de alilo (550 mg, 1,04 mmoles) y la pirrolidina (0,856 ml, 10,4 mmoles) en DCM (5 ml) y se tratan con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (48 mg, 0,04 mmoles) a 20°C durante 5 h. Se concentra la mezcla a sequedad (con alto vacío) y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice en DCM/AcOEt 85:15. Se obtienen 390 mg (84 %) de una espuma blanca. EM: $m/z = 447 [M + H]^+$.

Ejemplos 3 y 4

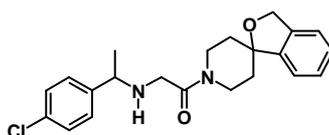
20 N-[-](4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina y N-[+](4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



25 Se separa la (RS)-N-[(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina (200 mg) en sus enantiómeros por cromatografía a través de una columna Chiracel OD con heptano/EtOH 95:5. Se obtienen por orden de elución, en primer lugar el enantiómero (-) (57 mg) y después el enantiómero (+) (63 mg).

Ejemplo 5

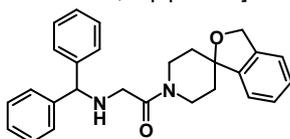
30 (RS)-N-[1-(4-clorofenil)etil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



35 Se disuelven la 1'-(cloroacetil)-espiro[isobenzofurano-1(3H),4'-piperidina] (50 mg, 0,188 mmoles) y la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina (29,3 mg, 0,188 mmoles) en DMF seca (0,8 ml). Después se añade la trietilamina (0,079 ml, 0,564 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2,5 días. Se añade agua (0,1 ml) y se purifica la totalidad de la mezcla directamente por HPLC preparativa en una columna YMC-AQ con un gradiente de MeCN del 0 al 90 % en agua en 15 min. EM: $m/z = 385 [M + H]^+$.

Ejemplo 6

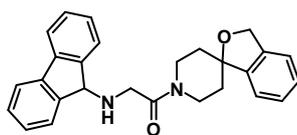
40 N-(difenilmetil)-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la difenilmetilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 413 [M + H]^+$.

Ejemplo 7

N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-9H-fluoren-9-amina

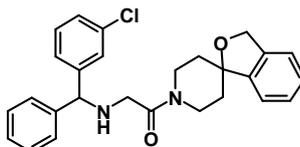


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la 9H-fluoren-9-amina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 413 [M + H]^+$.

5

Ejemplo 8

(RS)-N-[(3-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

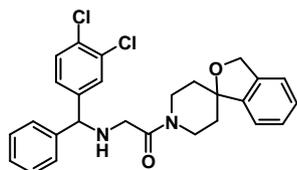


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(3-cloro-fenil)-C-fenil-metilamina (compuesto intermedio 5) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 447 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

15 (RS)-N-[(3,4-diclorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

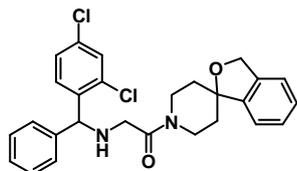


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(3,4-dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina (compuesto intermedio 6) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 482 [M+H]^+$.

Ejemplo 10

25 (RS)-N-[(2,4-diclorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

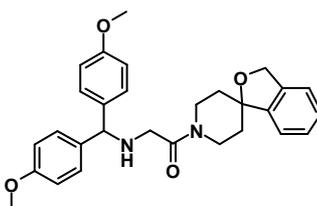


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(2,4-dicloro-fenil)-C-fenil-metilamina (compuesto intermedio 7) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 482 [M+H]^+$.

Ejemplo 11

N-[bis(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

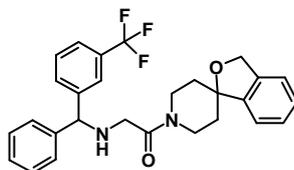


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la C,C-bis-(4-metoxifenil)-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 473 [M + H]^+$.

40 Ejemplo 12

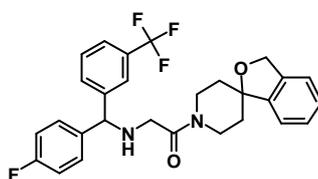
(RS)-2-oxo-N-{fenil[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (compuesto intermedio 8) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

10 (RS)-N-{(4-fluorfenil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-fluor-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (compuesto intermedio 9) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 499 [M + H]⁺.

Ejemplo 14

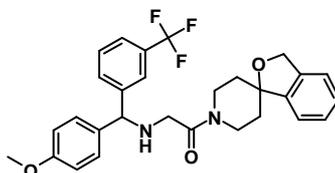
20 (RS)-N-{(4-metilfenil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-p-tolil-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (compuesto intermedio 10) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 495 [M + H]⁺.

Ejemplo 15

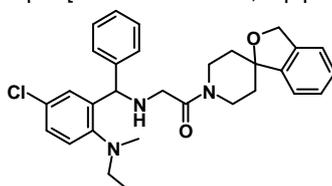
(RS)-N-{(4-metoxifenil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-metoxi-fenil)-C-(3-trifluorometil-fenil)-metilamina (compuesto intermedio 11) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 511 [M + H]⁺.

Ejemplo 16

4-cloro-N-etil-N-metil-2-[[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)metil]anilina

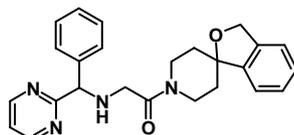


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-[2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenil]-etil-metil-amina (compuesto intermedio 12) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 505 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 17

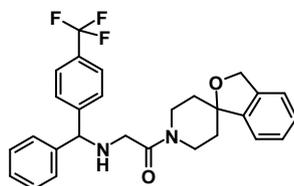
(RS)-2-oxo-N-[fenil(pirimidin-2-il)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-pirimidin-2-il-metilamina (compuesto intermedio 13) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 415 [M + H]⁺.

Ejemplo 18

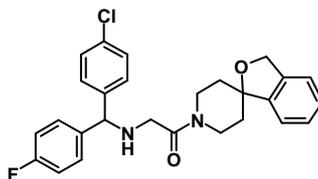
15 (RS)-2-oxo-N-{fenil[4-(trifluormetil)fenil]metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-(4-trifluormetil-fenil)-metilamina (compuesto intermedio 14) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

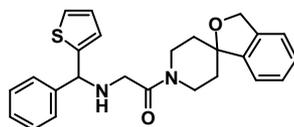
25 (RS)-N-[1-(4-clorofenil)(4-fluorfenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-cloro-fenil)-C-(4-fluor-fenil)-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 465 [M + H]⁺.

Ejemplo 20

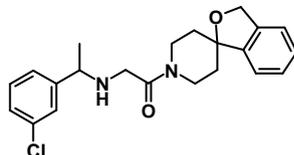
(RS)-2-oxo-N-[fenil(2-tienil)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-tiofen-2-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 419 [M + H]⁺.

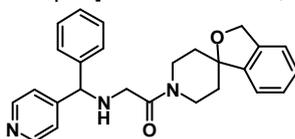
Ejemplo 21

40 (RS)-N-[1-(3-clorofenil)etil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



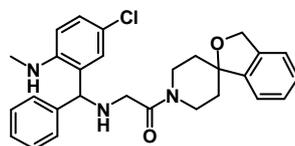
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-1-(3-cloro-fenil)-etilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 385 [M + H]^+$.

- 5 Ejemplo 22
(RS)-2-oxo-N-[fenil(piridin-4-il)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



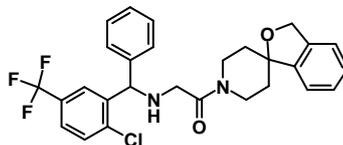
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-piridin-4-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 414 [M + H]^+$.

- Ejemplo 23
(RS)-4-cloro-N-metil-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino](fenil)metil]anilina



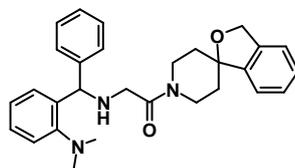
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-[2-(1-amino-2-propenil-penta-2,4-dienil)-4-cloro-fenil]-metil-amina (compuesto intermedio 15) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 477 [M + H]^+$.

- 20 Ejemplo 24
(RS)-N-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil](fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



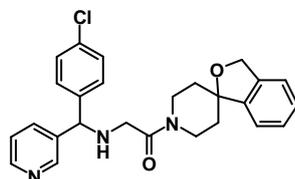
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-[C-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-C-fenil-metilamina (compuesto intermedio 16) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 515 [M + H]^+$.

- 30 Ejemplo 25
(RS)-N,N-dimetil-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino](fenil)metil]anilina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-[2-(amino-fenil-metil)-fenil]-dimetil-amina (compuesto intermedio 17) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 456 [M + H]^+$.

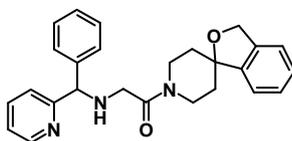
- 40 Ejemplo 26
(RS)-N-[(4-clorofenil)(piridin-3-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-cloro-fenil)-C-piridin-3-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 448 [M + H]^+$.

Ejemplo 27

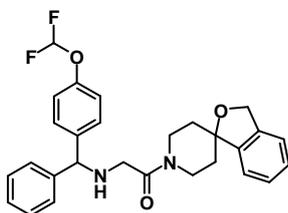
5 (RS)-2-oxo-N-[fenil(piridin-2-il)metil]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-piridin-2-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 414 [M + H]^+$.

Ejemplo 28

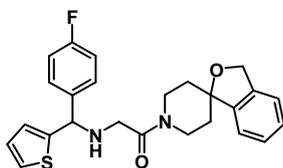
(RS)-N-[[4-(difluorometoxi)fenil](fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-difluorometoxi-fenil)-C-fenil-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 479 [M + H]^+$.

Ejemplo 29

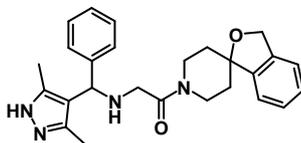
20 (RS)-N-[[4-fluorfenil](2-tienil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-fluorfenil)-C-tiofen-2-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 437 [M + H]^+$.

Ejemplo 30

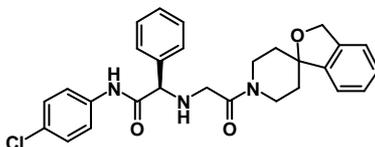
30 (RS)-N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-C-fenil-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 431 [M + H]^+$.

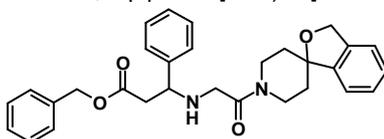
Ejemplo 31

(2R)-N-(4-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida



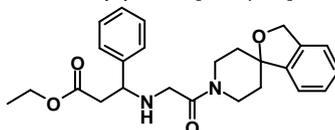
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (2R)-2-amino-N-(4-cloro-fenil)-2-fenil-acetamida (compuesto intermedio 18) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 491 [M + H]⁺.

- 5 Ejemplo 32
(RS)-3-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-3-fenilpropionato de bencilo



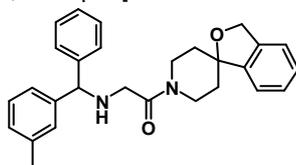
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-3-amino-3-fenilpropionato de bencilo (compuesto intermedio 19) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 485 [M + H]⁺.

- Ejemplo 33
(RS)-3-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-3-fenilpropionato de etilo



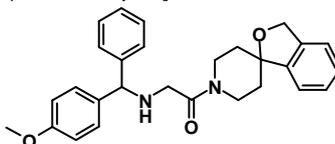
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 423 [M + H]⁺.

- 20 Ejemplo 34
(RS)-N-[(3-metilfenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



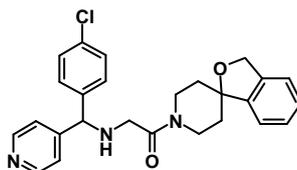
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-fenil-C-m-tolilmetilamina (compuesto intermedio 20) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 427 [M + H]⁺.

- Ejemplo 35
(RS)-N-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-metoxi-fenil)-C-fenil-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 443 [M + H]⁺.

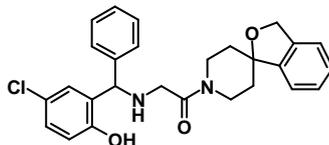
- 35 Ejemplo 36
(RS)-N-[(4-clorofenil)(piridin-4-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-clorofenil)-C-piridin-4-il-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 448 [M + H]⁺.

- Ejemplo 37

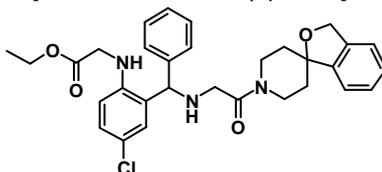
(RS)-4-cloro-2-[[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'il)etil]amino](fenil)metil]fenol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenol (compuesto intermedio 21) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 463 [M + H]^+$.

Ejemplo 38

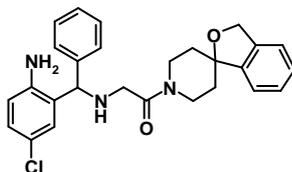
(RS)-N-{4-cloro-2-[[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'il)etil]amino](fenil)metil]fenil}glicinato de etilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-[2-(aminofenil-metil)-4-cloro-fenilamino]-acetato de etilo (compuesto intermedio 22) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 549 [M + H]^+$.

Ejemplo 39

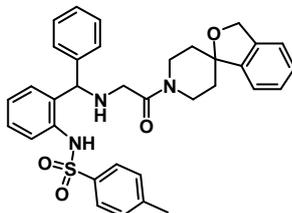
(RS)-4-cloro-2-[[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'il)etil]amino](fenil)metil]anilina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-2-(amino-fenil-metil)-4-cloro-fenilamina (compuesto intermedio 23) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 462 [M + H]^+$.

Ejemplo 40

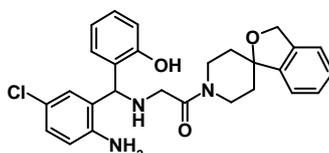
(RS)-4-metil-N-{2-[[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'il)etil]amino](fenil)metil]fenil}-bencenosulfonamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la [2-(amino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido (RS)-hepta-2,4-dieno-3-sulfónico (compuesto intermedio 24) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 582 [M + H]^+$.

Ejemplo 41

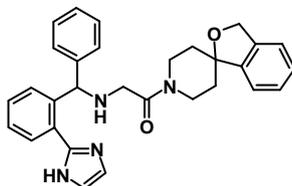
(RS)-2-[[[2-amino-5-clorofenil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'il)etil]amino]metil]fenol



35

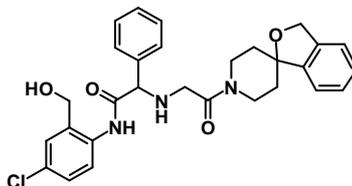
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-2-[amino-(2-amino-5-cloro-fenil)-metil]-fenol (compuesto intermedio 25) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 478 [M + H]^+$.

- 5 Ejemplo 42
(RS)-N-[[2-(1H-Imidazol-2-il)fenil](fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



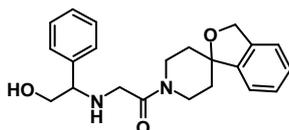
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-C-fenil-metilamina (compuesto intermedio 26) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 479 [M + H]^+$.

- 15 Ejemplo 43
(RS)-N-[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida



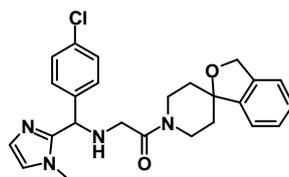
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-2-amino-N-(4-cloro-2-hidroximetil-fenil)-2-fenil-acetamida (compuesto intermedio 27) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 521 [M + H]^+$.

- 25 Ejemplo 44
(RS)-N-[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida



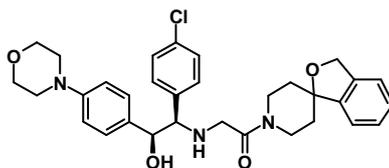
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (RS)-2-amino-2-fenil-etanol en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 367 [M + H]^+$.

Ejemplo 45
(RS)-N-[(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-etanamina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando la (RS)-C-(4-cloro-fenil)-C-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 451 [M + H]^+$.

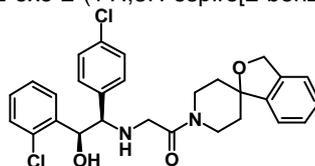
- 40 Ejemplo 46
(1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]etanol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (1S,2R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etanol (compuesto intermedio 28) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 563 [M + H]⁺.

Ejemplo 47

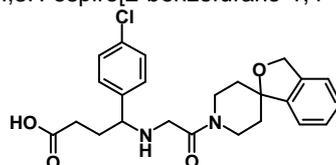
(1S,2R)-1-(2-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-2-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)etanol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (1S,2R)-2-amino-2-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-etanol (compuesto intermedio 29) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 512 [M + H]⁺.

Ejemplo 48

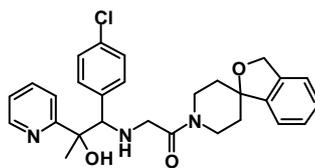
15 ácido (RS)-4-(4-clorofenil)-4-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)butanoico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el ácido (RS)-4-amino-4-(4-cloro-fenil)-butírico (compuesto intermedio 30) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 443 [M + H]⁺.

Ejemplo 49

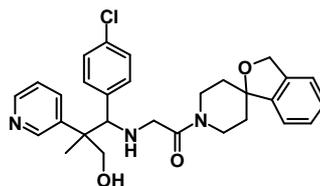
25 (1RS,2RS)-1-(4-clorofenil)-1-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)-2-piridin-2-il-propan-2-ol



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-il-propan-2-ol (compuesto intermedio 31) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 493 [M + H]⁺.

Ejemplo 50

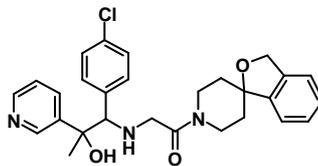
(1RS,2RS)-1-(4-clorofenil)-1-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)-2-piridin-3-il-propan-2-ol



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (2RS,3RS)-3-amino-3-(4-cloro-fenil)-2-metil-2-piridin-3-il-propan-1-ol (compuesto intermedio 32) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: m/z = 507 [M + H]⁺.

Ejemplo 51

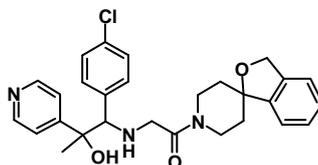
1-(4-clorofenil)-1-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)-2-piridin-3-il-propan-2-ol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-propan-2-ol (compuesto intermedio 33) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 492 [M + H]^+$.

10 Ejemplo 52

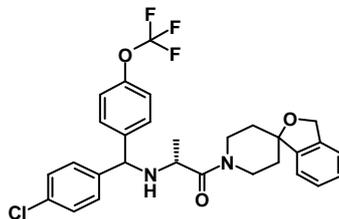
1-(4-clorofenil)-1-([2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino)-2-piridin-4-ilpropan-2-ol



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 5 utilizando el (1RS,2RS)-1-amino-1-(4-cloro-fenil)-2-piridin-4-il-propan-2-ol (compuesto intermedio 34) en lugar de la (RS)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina. EM: $m/z = 493 [M + H]^+$.

Ejemplo 53

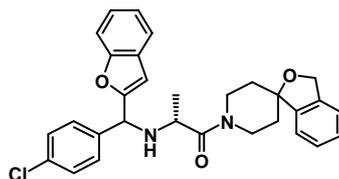
20 (1RS,2R)-N-([4-(trifluorometoxi)fenil]metil)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



25 Se disuelven la (2R)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina (obtenida a partir del correspondiente trifluoroacetato por extracción con DCM y NaOH 1 N) (0,1 g, 0,38 mmoles) y la 4-(trifluorometoxi)-4'-clorobenzofenona (0,122 g, 0,38 mmoles) en tolueno (10 ml), se añade el ortotitanato de tetraisopropilo (0,24 ml, 0,76 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 18 h. Después de la concentración de disuelve el residuo en EtOH (10 ml) y se trata con cianoborhidruro sódico (0,031 g, 0,46 mmoles) a 20°C durante 1 h. Se evapora el EtOH y se agita el residuo con DCM (20 ml), agua (10 ml) y NaOH 3N (3 ml). Se filtra la suspensión resultante, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con DCM (20 ml) y se lava la fase orgánica con NaOH 3N (10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/AcOEt 2:1, obteniéndose una espuma blanca (60 mg, 27%). EM: $m/z = 545 [M + H]^+$.

35 Ejemplo 54

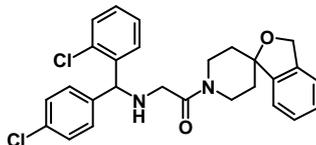
(RS,2R)-N-[1-benzofuran-2-il(4-clorofenil)metil]-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 53 utilizando el 4-(clorobenzoi)benzofurano en lugar de la 4-(trifluorometoxi)-4'-clorobenzofenona. EM: $m/z = 502 [M + H]^+$.

Ejemplo 55

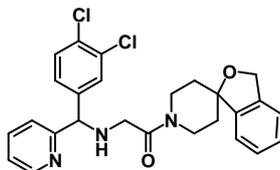
(RS)-N-[(2-clorofenil)(4-clorofenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 5 Se disuelven la 2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina (50 mg, 0,203 mmoles) y la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona (51 mg, 0,203 mmoles) en tolueno (1 ml). Se añade el ortotitanato de tetra-isopropilo (0,12 ml, 0,406 mmoles) y se calienta la mezcla en un tubo sellado en un horno microondas a 140°C durante 15 min. Después de enfriar se añaden etanol (1 ml) y cianoborhidruro sódico (15 mg) y se deja que la reducción progrese a 20°C durante una noche. Al día siguiente se añade agua (0,2 ml) y se continúa la agitación durante 24 h para precipitar los óxidos de titanio. Se filtra la suspensión a través de Dicalite y se enjuaga el sólido con EtOH (5 ml). Se recupera el líquido filtrado y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en DMSO (1 ml) y después se purifica directamente por HPLC preparativa en una columna YMC-AQ con un gradiente de acetonitrilo (del 30 al 95% en 15 min.) en ácido fórmico acuoso del 0,05%. Se recogen las fracciones que tienen la masa correcta y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM: m/z = 482 [M + H]⁺.

Ejemplo 56

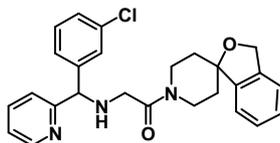
(RS)-N-[(3,4-diclorofenil)(piridin-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3,4-dicloro-fenil)-piridin-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: m/z = 483 [M + H]⁺.

Ejemplo 57

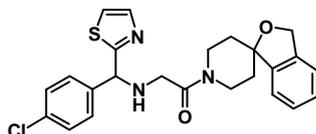
25 (RS)-N-[(3-clorofenil)(piridin-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3-cloro-fenil)-piridin-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: m/z = 448 [M + H]⁺.

Ejemplo 58

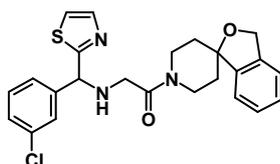
(RS)-N-[(4-clorofenil)(1,3-tiazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (4-cloro-fenil)-tiazol-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: m/z = 454 [M + H]⁺.

Ejemplo 59

40 (RS)-N-[(3-clorofenil)(1,3-tiazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

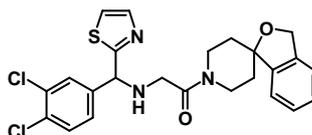


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3-cloro-fenil)-tiazol-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 454 [M + H]^+$.

5

Ejemplo 60

(RS)-N-[(3,4-diclorofenil)(1,3-tiazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

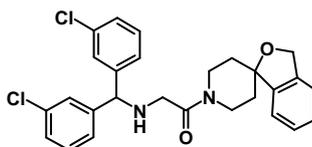


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 489 [M + H]^+$.

Ejemplo 61

15 N-[bis(3-clorofenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

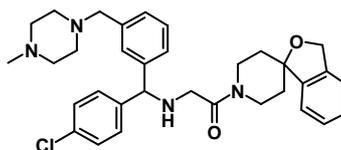


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la bis-(3-cloro-fenil)-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 482 [M + H]^+$.

Ejemplo 62

25 (RS)-N-[(4-clorofenil){3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

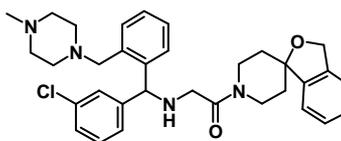


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (4-cloro-fenil)-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 560 [M+H]^+$.

Ejemplo 63

35 (RS)-N-[(3-clorofenil){2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

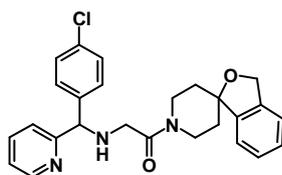


40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3-cloro-fenil)-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 560 [M + H]^+$.

Ejemplo 64

(RS)-N-[(4-clorofenil)(piridin-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (4-cloro-fenil)-piridin-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 448 [M + H]^+$.

5

Ejemplo 65

(RS)-N-[(3-clorofenil){3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina

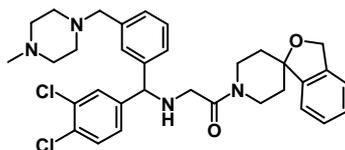


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3-cloro-fenil)-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 560 [M + H]^+$.

Ejemplo 66

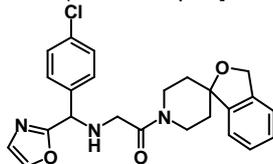
(RS)-N-[(3,4-diclorofenil){3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3,4-dicloro-fenil)-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 594 [M + H]^+$.

Ejemplo 67

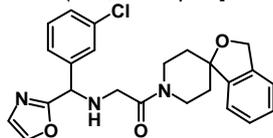
25 (RS)-N-[(4-clorofenil)(1,3-oxazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (4-cloro-fenil)-oxazol-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 438 [M + H]^+$.

Ejemplo 68

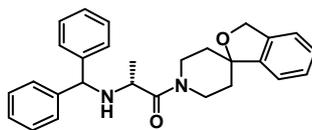
(RS)-N-[(3-clorofenil)(1,3-oxazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 55 utilizando la (3-cloro-fenil)-oxazol-2-il-metanona en lugar de la (4-cloro-fenil)-(2-cloro-fenil)-metanona. EM: $m/z = 438 [M + H]^+$.

Ejemplo 69

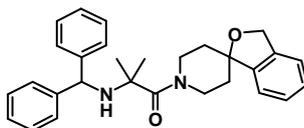
(2R)-N-(difenilmetil)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



5 Se disuelve el trifluoroacetato de la (2R)-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina (0,1 g, 0,26 mmoles) en MeCN (3 ml), se le añaden el bromodifenilmetano (0,066 g, 0,26 mmoles) y el carbonato de cesio (169 mg, 0,52 mmoles) y se agitan a reflujo durante una noche. Por filtración, concentración y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2:1 se obtiene una espuma blanca (30 mg, 26%). EM: $m/z = 427 [M + H]^+$.

Ejemplo 70

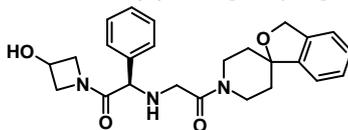
10 N-(difenilmetil)-2-metil-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina



15 En un horno microondas se calientan a 200°C durante 10 min la 2-metil-1-oxo-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)propan-2-amina (100 mg, 0,36 mmoles), el bromodifenilmetano (99 mg, 0,4 mmoles) y N-etildisopropilamina (0,069 ml, 0,4 mmoles) en NMP (1 ml). Se elimina la NMP por destilación a 100°C/0,5 mbar. Se extrae el residuo con heptano, NaOH 1N. Cromatografía: heptano/AcOEt 4:1. Se obtienen 68 mg (42%) de espuma blanca. EM: $m/z = 441 [M + H]^+$.

Ejemplo 71

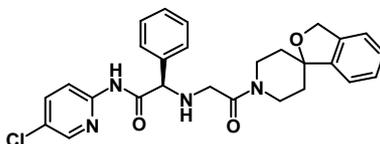
20 1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]azetidina-3-ol



25 En viales de tapón roscado se suspenden el ácido (2R)-[[[aliloxi]carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino](fenil)acético (40 mg, 0,086 mmoles), el azetin-3-ol (6 mg, 0,086 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (49 mg, 0,13 mmoles) en DCM (2 ml) y se tratan con trietilamina (0,04 ml, 0,3 mmoles) a 20°C durante 5 h. Se añaden la pirrolidina (0,07 ml, 0,86 mmoles) y una solución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 mg, 0,001 mmoles) en DCM (0,2 ml) y se continúa la agitación a 20°C durante 14 h. Se evapora el DCM, se disuelve el residuo en DMF (0,8 ml), se diluye con agua (0,1 ml) y después se purifica directamente por HPLC preparativa en una columna Zorbax XDB con un gradiente de MeCN del 10 al 90 % en agua. Se obtienen 8 mg (21%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 436 [M + H]^+$.

Ejemplo 72

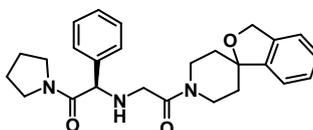
(2R)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 2-amino-5-cloropiridina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 491 [M + H]^+$.

Ejemplo 73

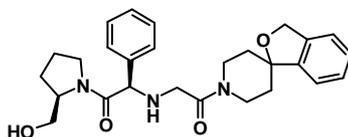
40 (1R)-2-oxo-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-1-fenil-2-pirrolidina-1-iletanamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la pirrolidina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 434 [M + H]^+$.

Ejemplo 74

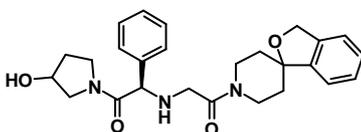
5 $\{(2R)-1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il\}metanol$



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la (S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 464 [M+H]^+$.

Ejemplo 75

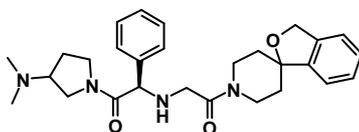
1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-3-ol



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando el 3-pirrolidinol en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 450 [M + H]^+$.

Ejemplo 76

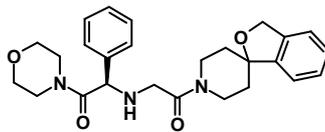
20 N,N-dimetil-1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-3-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 3-(dimetilamino)pirrolidina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 477 [M + H]^+$.

Ejemplo 77

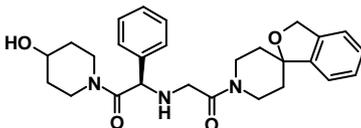
(1R)-2-morfolin-4-il-2-oxo-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-1-feniletanamina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la morfolina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 450 [M + H]^+$

Ejemplo 78

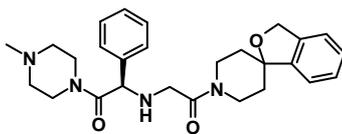
35 1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]piperidin-4-ol



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 4-hidroxipiperidina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 464 [M + H]^+$.

Ejemplo 79

(1R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-1-feniletanamina

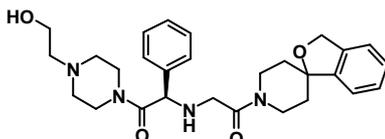


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 1-metilpiperazina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 463 [M + H]^+$.

5

Ejemplo 80

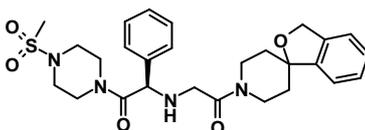
2-{4-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]piperazin-1-il}etanol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la N-(2-hidroxietil)-piperazina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 493 [M + H]^+$.

Ejemplo 81

15 (1R)-2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2-oxo-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-1-feniletanamina

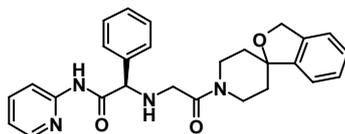


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 1-metanosulfonil-piperazina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 493 [M + H]^+$.

20

Ejemplo 82

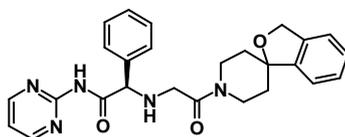
(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenil-N-piridin-2-ilacetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 2-aminopiridina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 457 [M + H]^+$.

Ejemplo 83

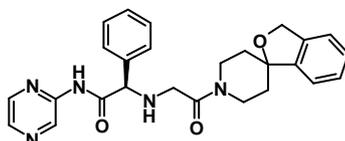
30 (2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenil-N-pirimidin-2-ilacetamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 2-aminopirimidina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 458 [M + H]^+$.

Ejemplo 84

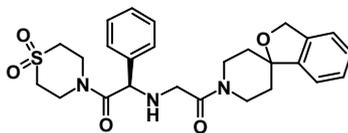
(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenil-N-pirazin-2-ilacetamida



40

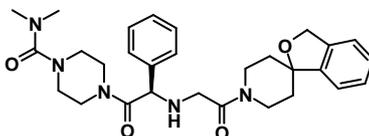
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la 2-aminopirazina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 458 [M + H]^+$.

- 5 Ejemplo 85
(1R)-2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-oxo-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-1-feniletanamina



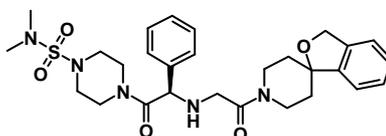
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 usando el 1,1-dióxido de la tiormorfolina en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 498 [M + H]^+$.

- 15 Ejemplo 86
N,N-dimetil-4-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]piperazina-1-carboxamida



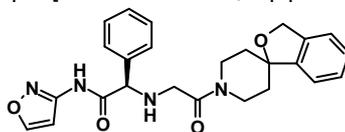
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 520 [M + H]^+$.

- 25 Ejemplo 87
N,N-dimetil-4-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetil]piperazina-1-sulfonamida



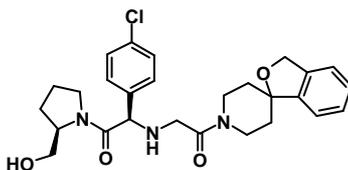
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando la dimetilamida del ácido piperazina-1-sulfónico en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 556 [M + H]^+$.

- 35 Ejemplo 88
(2R)-N-isoxazol-3-il-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]-2-fenilacetamida



- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 utilizando el 3-aminoisoxazol en lugar del azetin-3-ol. EM: $m/z = 447 [M + H]^+$.

Ejemplo 89
{(2R)-1-[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]acetil]pirrolidina-2-il}metanol

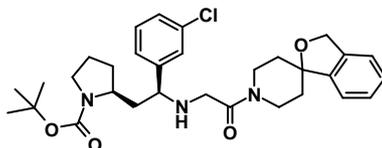


- 45 Se suspenden el ácido (2R)-{[(aliloxi)carbonil][2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(4-clorofenil)acético (50 mg, 0,1 mmoles), (S)-(+)-2-hidroxiometilpirrolidina (10 mg, 0,1 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (57 mg, 0,15 mmoles) en DCM (3 ml) y se trata con

trietilamina (0,05 ml, 0,35 mmoles) a 20°C durante 5 h. Se añaden la pirrolidina (0,09 ml, 1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 mg, 0,01 mmol) y se continúa la agitación a 20°C durante una noche. Por extracción con agua se obtiene un aceite amarillo, que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice en AcOEt/MeOH de 10:0 a 10:1 se obtiene una espuma ligeramente amarilla (20 mg, 40%). EM: m/z = 499 [M + H]⁺.

Ejemplo 90

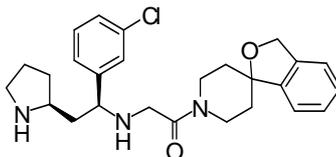
(2S)-2-[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



Se transfieren el (R)-2-[2-(3-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,67 g, 5,2 mmoles) y 2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina (1,27 g, 5,1 mmoles) con DCM a un matraz de 50 ml y se concentra a sequedad. Se trata la mezcla resultante de aceites tal cual con ortotitanato de tetraisopropilo (2 ml, 6,5 mmoles) a 20°C durante 3 h. Se diluye la suspensión resultante con etanol (5 ml) y se trata con cianoborhidruro sódico (117 mg, 3,5 mmoles) a 20°C durante 14 h. Se enfría la suspensión amarilla con hielo, se interrumpe la reacción con agua (1 ml), se agita la mezcla durante 15 min, se filtra a través de Celite y se lava a fondo con EtOH. Se purifica el producto en bruto (2,8 g) por cromatografía a través de gel de sílice en heptano/AcOEt 33:67. Se obtienen dos epímeros en este orden de elución: primero 550 mg (19%) del compuesto epigrafiado y segundo 1,2 g (41%) de su epímero, ambos en forma de espuma blanca. EM: m/z = 554 [M + H]⁺.

Ejemplo 91

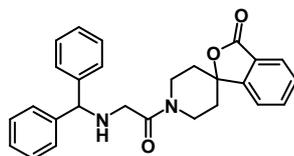
trifluoroacetato de la (1S)-1-(3-clorofenil)-N-[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]etanamina



Se agita el (2S)-2-[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 0,036 mmoles) en una mezcla de DCM y TFA a 20°C durante 2 h. Se evaporan los disolventes hasta sequedad. Se obtienen 22 mg (89%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 455 [M + H]⁺.

Ejemplo 92

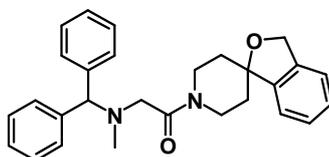
1'-[N-(difenilmetil)glicil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona



Se disuelven la 1'-(cloroacetil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (50 mg, 0,179 mmoles) y la difenilmetilamina (33 mg, 0,179 mmoles) en DMF seca (0,8 ml). Después se añade la trietilamina (0,074 ml, 0,536 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2,5 días. Se añade agua (0,1 ml) y se purifica la totalidad de la mezcla directamente por HPLC preparativa en una columna YMC-AQ con un gradiente de MeCN del 0 al 90 % en agua en 15 min. EM: m/z = 427 [M + H]⁺.

Ejemplo 93

N-(difenilmetil)-N-metil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina



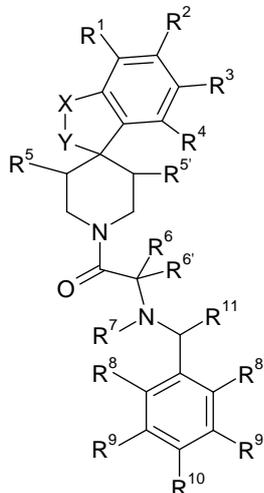
ES 2 376 378 T3

5 En atmósfera de nitrógeno se disuelve la N-(difenilmetil)-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina (ejemplo 6) (90 mg, 0,218 mmoles) en DMF (1 ml), se enfría con hielo y se trata con hidruro sódico del 55 % (31 mg, 0,72 mmoles) e yodometano (0,045 ml, 0,72 mmoles) durante 24 h. Extracción: DCM, Na₂CO₃ del 10 %. Cromatografía: gel de sílice, gradiente de heptano del 0 al 33 % en AcOEt. Se obtiene un sólido blanco (50 mg, 53 %). EM: m/z = 427 [M + H]⁺.

10

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

X e Y se eligen entre las combinaciones siguientes:

X es CH₂ e Y es O, o

10 X es C=O e Y es O, o

X es O e Y es CH₂, o

X es NR⁷ e Y es C=O, o

X es NR⁷ e Y es CH₂, o

X-Y es -C=C-, o

15 X-Y es -CH₂CH₂-, o

X es O e Y es C=O;

R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁵ y R^{5'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;

20 R⁶ y R^{6'} con independencia entre sí son hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alqueno C₂₋₆;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre:

hidrógeno,

halógeno,

25 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄,

haloalcoxi C₁₋₄ e

hidroxi;

30 R¹¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son

H,

35 OH,

alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido por OH,

o un Rⁱ y un Rⁱⁱ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 eslabones,

en el que m es un número de 0 a 4,

en el que Rⁱⁱⁱ es

40 fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-C(O)-R^{iv},

en el que R^{iv} es

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por OH o CN,

45 alcoxi C₁₋₆,

hidroxi,

- fenilo, naftilo, bencilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 5 -C(O)-NR^fR^g, o
 -NR^hRⁱ,
 en los que R^f, R^g, R^h y Rⁱ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 10 opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 A es halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-O-R^d,
 -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e, -(CH₂)_x-NR^aS(O)₂R^e o -(CH₂)_x-
 15 NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que:
 x es un número de 0 a 4;
 R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
 R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 20 R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
 en los que el fenilo, el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o el cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c, R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆,
 25 o uno de R⁸ o R^{8'} junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 eslabones, opcionalmente fusionado con un benzo,
 en donde benzo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxilo o ciano,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 30
2. Un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R¹, R², R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.
3. Un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R⁵ y R^{5'} son en cada caso
 35 hidrógeno.
4. Un compuesto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R⁹, R^{9'} y R¹⁰ con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o hidroxilo y R⁸ y R^{8'} son hidrógeno.
 40
5. Un compuesto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R⁷ es H o alquilo C₁₋₆.
6. Un compuesto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que
 45 R¹¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por CN, OH o halógeno,
 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-Rⁱⁱⁱ,
 en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son
 H,
 OH,
 50 alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido por OH,
 en el que m es un número de 0 a 4,
 en el que Rⁱⁱⁱ es
 fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 55 -C(O)-R^{iv},
 en el que R^{iv} es
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por OH o CN,
 alcoxi C₁₋₆,
 hidroxilo,
 60 fenilo, -O-bencilo, heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 -C(O)-NR^fR^g,
 en el que R^f y R^g con independencia entre sí se eligen entre
 hidrógeno,
 65 alquilo C₁₋₆,
 fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno o más A,

A es halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, =O, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^aR^b, -(CH₂)_x-C(O)NR^aR^b, -(CH₂)_x-S(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_x-R^c, -(CH₂)_x-O-R^d, -(CH₂)_x-S(O)₀₋₂-R^d, -(CH₂)_x-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)-NR^aR^d, -(CH₂)_x-C(O)R^e, -(CH₂)_x-NR^aS(O)₂R^e o -(CH₂)_x-NR^a(CH₂)_xC(O)R^e, en los que:

5 x es un número de 0 a 4;

R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R^c es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

R^d es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

10 R^e es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

en donde fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones de R^c, R^d o R^e están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

15 7. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, dicho compuesto es:

(RS)-N-[(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

N-[(+)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

N-(difenilmetil)-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

20 (RS)-N-[(3-clorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3,4-diclorofenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-{fenil[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-{(4-fluorofenil)[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-{fenil[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

25 (RS)-2-oxo-N-{fenil(2-tienil)metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-2-oxo-N-{fenil(piridin-2-il)metil}-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(4-fluorofenil)(2-tienil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-N-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(2R)-N-(4-clorofenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}-2-fenilacetamida,

30 (RS)-N-[(3-metilfenil)(fenil)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

(RS)-4-cloro-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}(fenil)metil]fenol,
(1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]-amino]etanol,

(1RS,2RS)-1-(4-clorofenil)-1-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}-2-piridin-2-ilpropan-2-ol,

35 1-(4-clorofenil)-1-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}-2-piridin-4-ilpropan-2-ol,

(RS)-N-[(3-clorofenil){3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

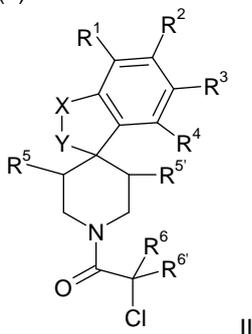
(RS)-N-[(3-clorofenil)(1,3-oxazol-2-il)metil]-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina,

1-[(2R)-2-[[2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etil]amino}-2-fenilacetil]azetidín-3-ol,

40 1'-[N-(difenilmetil)glicil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona o

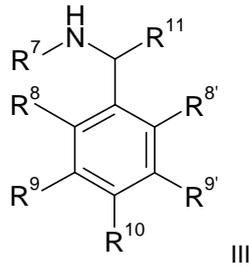
N-(difenilmetil)-N-metil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)etanamina.

8. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



45

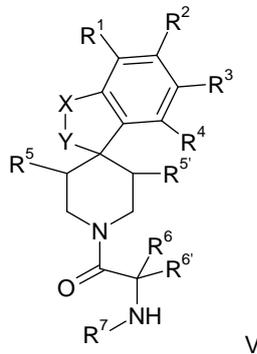
con un compuesto de fórmula (III):



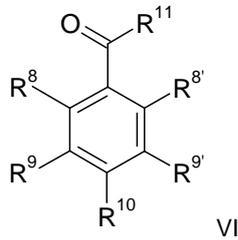
para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que de R¹ a R^{6'}, de R⁸ a R¹¹, X e Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5

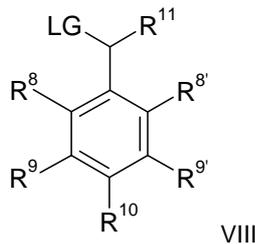
9. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (V)



10 con un compuesto de la fórmula (VI)



o con un compuesto de la fórmula (VIII)

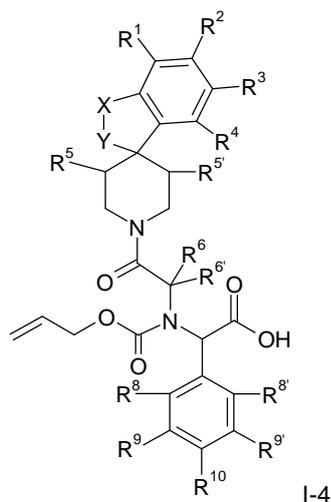


15

en la que LG es un grupo saliente, con preferencia halógeno, -OSO₂Me u -OSO₂C₆H₄CH₃, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que de R¹ a R^{6'}, de R⁸ a R¹¹, X e Y tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20

10. Un proceso para la obtención de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-4):



con una amina HNR^fR^g , y posterior eliminación catalizada con paladio del grupo aliloxycarbonilo, para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que de R^1 a R^6 , de R^8 a R^{11} , R^f , R^g , X e Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R^7 es hidrógeno.

- 5 11. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.
- 10 12. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.