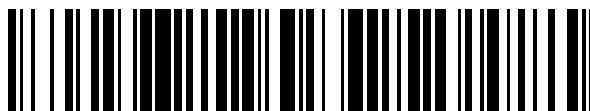


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 694**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/88** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09761104 .0**

96 Fecha de presentación: **19.11.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2358686**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2011**

54 Título: **Moduladores alostéricos positivos del receptor de aril metil benzoquinazolinona M1**

30 Prioridad:

**20.11.2008 US 199740 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**27.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**27.12.2012**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**KUDUK, SCOTT, D.;  
BESHORE, DOUGLAS, C.;  
DI MARCO, CHRISTINA, NG y  
GRESHOCK, THOMAS, J.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 393 694 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**

Moduladores alostéricos positivos del receptor de aril metil benzoquinazolinona M1

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una clase de compuestos de aril metil benzoquinazolinona, sus sales, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia del cuerpo humano. En particular, la invención se refiere a una clase compuestos de benzoquinazolinona que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1.

**Antecedentes de la invención**

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa común que afecta a los ancianos, dando como resultado deterioro progresivo de la memoria, pérdida de lenguaje y habilidades visuales espaciales, y déficits del comportamiento. Las características de la enfermedad incluyen degeneración de neuronas colinérgicas en el córtex cerebral, hipocampo, prosencéfalo basal y otras regiones del cerebro, ovillos neurofibrilares y acumulación del péptido  $\beta$  amiloide (A $\beta$ ). A $\beta$  es un péptido de 39-43 aminoácidos producido en el cerebro por el procesamiento de la proteína precursora beta-amiloide (APP) mediante la enzima de escisión de proteína beta-amiloide ("beta secretasa" o "BACE") y gamma-secretasa. El procesamiento conduce a la acumulación de A $\beta$  en el cerebro.

15 La neurotransmisión colinérgica implica la unión de acetil colina con el receptor nicotínico de acetil colina (nAChR) o con el receptor muscarínico de acetil colina (mAChR). Se ha presentado la hipótesis de que la hipofunción colinérgica contribuye a los déficits cognitivos de pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, se han aprobado inhibidores de acetil colinesterasa, que inhiben la hidrólisis de acetil colina, en los Estados Unidos para su uso en el tratamiento de deficiencias cognitivas de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Aunque los inhibidores de acetil colinesterasa han proporcionado cierta mejora cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, no se ha mostrado que la terapia cambie la patología subyacente.

20 Una segunda diana farmacoterapéutica potencial para contrarrestar la hipofunción colinérgica es la activación de receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos están extendidos por todo el cuerpo. Se han identificado cinco receptores muscarínicos distintos (M1-M5) en mamíferos. En el sistema nervioso central, los receptores muscarínicos están implicados en funciones cognitivas, conductuales, sensoriales, motoras y autónomas. Se ha descubierto que el receptor muscarínico M1, que está extendido en la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado, tiene un papel principal en el procesamiento cognitivo y se cree que tienen un papel en la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer. Véase Eglen y col, TRENDS en Pharmacological Sciences, 2001, 22: 8, 409-414. Además, a diferencia de los inhibidores de acetil colinesterasa, que se sabe que proporcionan solamente tratamiento sintomático, los agonistas de M1 también tienen el potencial de tratar el mecanismo de enfermedad subyacente de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer está ligada a proteína tanto  $\beta$ -amiloide como tau hiperfosforilada. La formación de  $\beta$ -amiloide puede afectar al acoplamiento del receptor muscarínico con proteínas G. Se ha mostrado que la estimulación del receptor muscarínico M1 aumenta la formación del fragmento de las  $\alpha$ APP neuroprotectoras, evitando de este modo la formación del péptido A $\beta$ . Por lo tanto, los agonistas de M1 pueden alterar el procesamiento de APP y potenciar la secreción de  $\alpha$ APP. Véase Fisher, Jpn J Pharmacol, 2000, 84: 101-112.

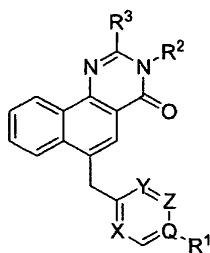
30 Sin embargo, los ligandos de M1 que se han desarrollado y estudiado para la enfermedad de Alzheimer han producido efectos secundarios comunes con otros ligandos de receptores muscarínicos, tales como sudores, náusea y diarrea. Véase Spalding y col, Mol Pharmacol, 2002, 61: 6, 1297-1302.

35 Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios de unión primarios u ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno y col, Mol Pharmacol, 2002, 62: 6, 1491-1505; S. Lazareno y col, Mol Pharmacol, 2000, 58, 194-207. Se desvelan moduladores alostéricos positivos del receptor de quinolona bencil sustituida M1 en el documento WO2000/002621.

40 Por lo tanto se cree que los compuestos de la invención, que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1 son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aril metil benzoquinazolinona de fórmula genérica (I)

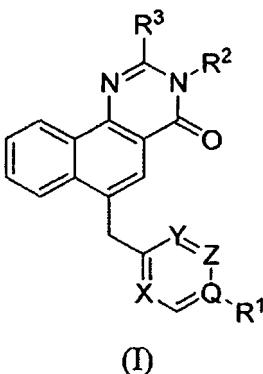


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son útiles como moduladores alostéricos positivos del receptor M1.

5 La invención se refiere además a un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento de un paciente (preferentemente un ser humano) para enfermedades o trastornos en los que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y el uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de tales enfermedades.

**Descripción detallada de la invención**

En una realización, la invención se refiere a compuestos de aril metil benzoquinazolinona de fórmula general (I)



15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que cada uno de X, Y y Z es CH y Q es C, o uno de X, Y, Q y Z es N y los demás son CH o C, o X e Y son CH y Q, R<sup>1</sup> y Z están unidos para formar un grupo naftilo;  
R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) arilo,
- 20 (3) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,
- (4) halógeno,
- (5) -CN,
- (6) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 25 (7) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (8) -alqueno C<sub>2-6</sub>
- (9) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>
- (10) NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,
- en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más
- 30 (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,
- 35 (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>),
- (g) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, o
- (h) oxo,

con la condición de que cuando Q sea N entonces R<sup>1</sup> esté ausente;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 (4) un grupo heterocíclico, que es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene de cinco a doce átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 10 (5) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (6) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7)-alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (8) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>,  
 (9) -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (10) -cicloalqueno C<sub>5-8</sub>,  
 15 (11) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 en la que dicho resto arilo, heteroarilo, heterocíclico, alquilo, alqueno, cicloalquilo y cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más

- 20 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (e)-S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (f) -alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (g) -CN,  
 25 (h) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (i) NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 (j) oxo,  
 (k) arilo,  
 30 (l) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 (m) un grupo heterocíclico, que es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene de cinco a doce átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S  
 35 (n) -OC(=O)-R<sup>6</sup>,  
 en la que el resto alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,  
 (ii) alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (iii) -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;

40 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (3)-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>,  
 en la que dicho resto R<sup>3</sup> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 45 (a) halógeno,  
 (b) ciano, y  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 50 (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo,

en la que dicho resto R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) ciano, y  
 55 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R<sub>5A</sub> y R<sup>5B</sup> se seleccionan entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (4) -C(=O)-O- R<sup>6</sup>,  
 (5) -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>,

o R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> están unidos junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo carbocíclico de 2-6 miembros, en el que uno o dos de los átomos de carbono del anillo se reemplazan opcionalmente por un nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0 ó 1; y  
 n es 0, 1 ó 2.

En realizaciones particulares, Q es C, cada uno de X e Y es CH y Z es N.

En otras realizaciones, cada uno de X, Y, Z es CH, y Q es C.

En otras realizaciones, cada uno de X y Z es CH, Q es C e Y es N.

En otras realizaciones, X e Y son CH, y Q, R<sup>1</sup> y Z están unidos para formar un grupo naftilo.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) halógeno (adecuadamente flúor o cloro),  
 (2) -CN,  
 (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (4) -alquilo C<sub>1-6</sub>,

en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (f) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>, o  
 (g) oxo.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) arilo, o  
 (2) heteroarilo, como se ha descrito anteriormente,  
 en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Un grupo R<sup>1</sup> arilo es fenilo. Los grupos R<sup>1</sup> heteroarilo incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, el resto R<sup>1</sup> arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (e) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>.

Los grupos R<sup>1</sup> ejemplares incluyen hidrógeno, metilo, isopropilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, hidroximetilo, ciano, metilsulfonilo, oxo, cloro, metoxi, fenilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1-isobutil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3-piridilo, 6-fluoro-piridil-3-ilo, 6-metoxi-piridil-3-ilo, 6-metil-piridil-3-ilo, 5-fluoro-piridil-3-ilo, 5-metil-piridil-3-ilo, 5-metil-piridil-3-ilo, 5-cloro-piridil-3-ilo, 5-metoxi-piridil-3-ilo, 1-metil-1H-imidazolilo y dimetilamino.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I), R<sup>2</sup> es -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, tal como ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. De forma adecuada, el grupo -cicloalquilo C<sub>3-8</sub> está sustituido con uno o más

- (a) hidroxilo,  
 (b) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (c) oxo.

En otras realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) arilo, o  
 (2) heteroarilo (como se ha descrito anteriormente), o  
 (3) -alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho arilo, heteroarilo o alquilo está opcionalmente sustituido como se ha

descrito anteriormente. De forma adecuada, el grupo  $R^2$  arilo es fenilo. Los grupos  $R^2$  heteroarilo adecuados incluyen piridilo, pirazolilo, imidazolilo, indazolilo, triazolilo y azaindolinilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo, heteroarilo o alquilo está sustituido con uno o más

- 5 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (e) -CN,  
 10 (f)  $-C(=C)-(C)_m-R^6$ ,  
 (g)  $-NR^{5A}R^{5B}$ ,  
 (h) oxo,  
 (i) arilo, y  
 (j) heteroarilo.

15 Los grupos  $R^2$  ejemplares incluyen 2-hidroxiciclohexilo (adecuadamente 1S,2S-2-hidroxiciclohexilo), 2-metoxiciclohexilo, 2-metil-2-hidroxiciclohexilo, 2-aminociclohexilo, 2-metilaminociclohexilo, 2-acetilaminociclohexilo, 2-dimetilaminociclohexilo, 2-oxiciclohexilo, 2-acetilciclohexilo, 2-acetoxiciclohexilo, 2-mesilaminociclohexilo, 2-acetamida ciclohexilo, 2-hidroxiciclopentilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 4-(2-tienil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-(2-piridil)-1H-pirazol-3-ilo, 4-ciano-2-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-carboxietil-2-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3-fluorofenil-1H-pirazol-3-ilo, (1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, 3-piridilo, 4-piridilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, hidrógeno, isobutilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, metilo, alilo, tetrahidropirano, cicloalqueno, 1,2,4-triazol-3-ilo, 5-furan-2-il-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-fenil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, indazol-3-ilo, azaindolinina y tetrahidropirazopirimidina.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (I),  $R^3$  es hidrógeno.

25 En realizaciones alternativas de los compuestos de fórmula (I),  $R^3$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$  (típicamente metilo o etilo), y  $-S(O)_n-R^4$ , en la que  $R^4$  es típicamente -alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo o etilo.

Los grupos  $R^3$  ejemplares incluyen hidrógeno, metilo y metiltio.

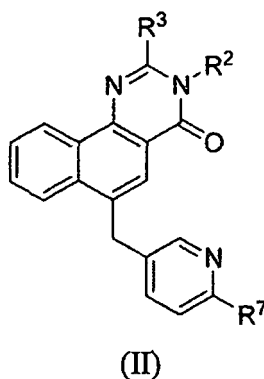
30 En una realización, la invención se refiere a procedimientos para tratar a un paciente (preferentemente un ser humano) para enfermedades en las que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I).

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar enfermedades o trastornos en las que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño.

35 La invención también se refiere a medicamentos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o trastornos en las que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento o una composición para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, que comprende combinar un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Dentro del género de compuestos de fórmula (I), existe un subgénero de compuestos de fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito anteriormente, y  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) heteroarilo (como se ha descrito anteriormente),  
 (4) halógeno,  
 (5) -CN,  
 (6) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (7) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 10 (8)-alqueno  $C_{2-6}$   
 (9) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>, y  
 (10) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más

- 15 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>2</sub>,  
 20 (g) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, y  
 (h) oxo.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II),  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- 25 (1) halógeno (adecuadamente flúor o cloro),  
 (2) -CN,  
 (3) -O-alquilo  $C_{1-6}$ , o  
 (4) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 30 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>  
 (f) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>, y  
 (g) oxo.

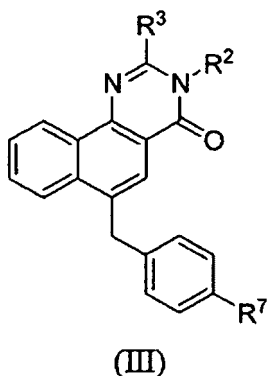
35 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (II),  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) arilo, o  
 (2) heteroarilo (como se ha descrito anteriormente),  
 en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Un grupo  $R^7$  arilo adecuado es fenilo. Los grupos  $R^7$  heteroarilo adecuados incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, el  $R^7$  arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más

- 40 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ , o  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ .

45 Los grupos  $R^7$  ejemplares para compuestos de fórmula (II) incluyen metilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, ciano, metilsulfonilo, cloro, isopropilo, 1-hidroxilo-1-metiletilo, hidroximetilo, oxo, 3-piridilo, 1-metil-1H-imidazolilo, dimetilamino, ciano, 1-isobutil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 6-fluoro-piridil-3-ilo, 6-metoxi-piridil-3-ilo, 6-metil-piridil-3-ilo, 5-fluoro-piridil-3-ilo, 5-metil-piridil-3-ilo, 5-metil-piridil-3-ilo, 5-cloro-piridil-3-ilo y 5-metoxi-piridil-3-ilo.

En otro subgénero dentro del género de compuestos de fórmula (I), existen compuestos de fórmula (III):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

$R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito anteriormente, y  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) heteroarilo (como se ha descrito anteriormente),  
 (4) halógeno,  
 (5) -CN,  
 (6) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 10 (7) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (8) -alqueno  $C_{2-6}$   
 (9) -S(=O) $_n$ - $R^8$ , y  
 (10) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,
- en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más

- 15 (a) halógeno,  
 (b) hidroxí,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (e) -C(=O)-(O) $_m$ - $R^6$ ,  
 20 (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>) $_1$ ,  
 (g) -S(=O) $_n$ - $R^4$ , y  
 (h) oxo.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (III),  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- 25 (1) halógeno (adecuadamente flúor o cloro),  
 (2) -CN,  
 (3) -O-alquilo  $C_{1-6}$ , o  
 (4) -alquilo  $C_{1-6}$ ,

en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

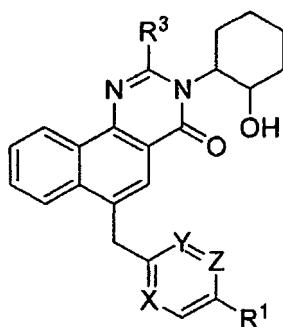
En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (III),  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en

- 30 (1) arilo, o  
 (2) heteroarilo (como se ha descrito anteriormente),  
 en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Un grupo  $R^7$  arilo adecuado es fenilo. Los grupos  $R^7$  heteroarilo adecuados incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, el  $R^7$  arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más
- 35 (a) halógeno,  
 (b) hidroxí,  
 (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ , o  
 (d) -alquilo  $C_{1-6}$ .

40 Los grupos  $R^7$  ejemplares para compuestos de fórmula (III) incluyen metoxi, cloro, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-piridilo, fenilo, 1H-pirazol-1-ilo e hidrógeno.

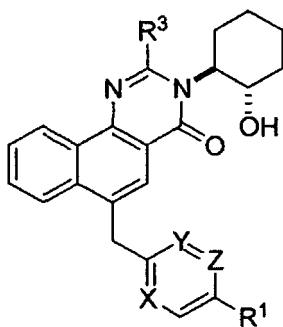
En otro subgénero dentro del género de compuestos de fórmula (I), existen compuestos de fórmula (IV):





(IV)

- 5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente. En realizaciones particulares, los compuestos de fórmula (IV) tienen una estereoquímica relativa particular. En esta realización, los enlaces entre el nitrógeno de benzoquinazolina y el 1-carbono en el anillo ciclohexilo, y el enlace entre el hidroxilo y el 2-carbono en el anillo ciclohexilo, son *trans* (es decir, están en configuraciones estereoquímicas opuestas), como se muestra a continuación en la fórmula (IVA):



(IVA)

- Los compuestos de fórmula (IVA) tienen una estereoquímica (1S, 2S) o (1R, 2R) absoluta.
- En realizaciones particulares de compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), cada uno de X e Y es CH y Z es N.
- 10 En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), cada uno de X, Y y Z es CH.
- En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), cada uno de X y Z es CH, e Y es N. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), cada uno de X e Y es CH y Q, R<sup>1</sup> y Z están unidos para formar un grupo naftilo.
- 15 En realizaciones particulares de los compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en
- (1) halógeno (adecuadamente flúor o cloro),
  - (2) -CN,
  - (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o
  - (4) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 20 en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. De forma adecuada, el resto R<sup>1</sup> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más
- (a) halógeno,
  - (b) hidroxilo,
  - (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,
  - (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>),
  - (g) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, o
- 25

(h) oxo.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmulas (IV) e (IVA), R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) arilo, o

(2) heteroarilo,

5 en las que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Un grupo R<sup>1</sup> arilo adecuado es fenilo. Los grupos R<sup>1</sup> heteroarilo adecuados incluyen piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, el resto R<sup>1</sup> arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

(c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o

(d) -alquilo C<sub>1-6</sub>.

En el presente documento se describen realizaciones específicas de fórmula (I) como los Ejemplos 1-131, tales como

15 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 1);  
 3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 2);  
 6-(4-metoxibencil)-3-(5-metil)-1H-pirazol-3-il)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 3);  
 6-(4-metoxibencil)-3-piridin-3-il)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 4);  
 20 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 5);  
 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 6);  
 rac-5-[(3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)metil]piridina-2-carbonitrilo (Ejemplo 7);  
 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-metilsulfonil)piridina-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 8);  
 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 9);  
 25 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-(2-oxociclohexil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 10);  
 rac-acetato de trans-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexilo (Ejemplo 11);  
 N-[(1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexil]acetamida (Ejemplo 12);  
 3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-isopropilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 13);  
 3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-(1-hidroxil-1-metiletil)piridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 14);  
 30 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-(hidroximetil)piridina-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 15);  
 rac-3-[trans-2-hidrox ciclohexil]-6-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 16);  
 3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-6-[(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 17);  
 3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-6-(piridin-2-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 18);  
 35 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(1S,2S)-2-hidrox ciclohexil]-2-metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (Ejemplo 19);  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen amonio, sodio, potasio, clorhidrato, bromhidrato y fumarato.

La invención también se refiere a procedimientos para tratar a un paciente (preferentemente un ser humano) para enfermedades o trastornos en los que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor M1, tal como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a medicamentos o composiciones farmacéuticas para tratamiento de enfermedades o trastornos en un paciente (preferentemente un ser humano) en los que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, que comprenden un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de un medicamento o una composición farmacéutica para tratar enfermedades en las que está implicado el receptor M1, tales como enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño, que comprende combinar un compuesto de fórmulas (II), (III), (IV) y (IVA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando una variable aparece más de una vez en cualquiera de las fórmulas (II), (III), (IV) e (IVA) o en un sustituyente de las mismas, las apariciones individuales de esta variable son independientes entre sí, a menos que

se indique otra cosa.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono). Los grupos alquilo preferidos para su uso en la invención son grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, que tienen de uno a seis átomos. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares. Co alquilo se refiere a un enlace.

10 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de tres a doce átomos de carbono). El término cicloalquilo, como se usa en el presente documento, incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, espirociclos, y carbociclos de anillo puenteado y condensado.

15 Los grupos cicloalquilo preferidos para su uso en la invención son grupos cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclicos, que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo puenteados ejemplares incluyen adamantilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo condensados ejemplares incluyen decahidronaftaleno.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un solo doble enlace carbono-carbono y el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-10</sub> se refiere a un grupo alquenilo que tiene de dos a diez átomos de carbono). Los grupos alquenilo preferidos para su uso en la invención son grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, que tienen de dos a seis átomos de carbono. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo y propenilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-12</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de tres a doce átomos de carbono). El término cicloalquilo, como se usa en el presente documento, incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, espirociclos, y carbociclos de anillo puenteado y condensado.

30 Los grupos cicloalquilo preferidos para su uso en la invención son grupos cicloalquilo C<sub>3-8</sub> monocíclicos, que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo puenteados ejemplares incluyen adamantilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo condensados ejemplares incluyen decahidronaftaleno.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico. Los grupos arilo preferidos tienen de seis a diez átomos de carbono. El término "arilo" incluye sistemas de anillos múltiples, así como sistemas de anillos individuales. Los grupos arilo preferidos para su uso en la invención incluyen fenilo y naftilo.

35 El término "arilo" también incluye anillos hidrocarburo cíclicos condensados que son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos condensados es aromático y el otro es no aromático). Un grupo arilo ejemplar que es parcialmente aromático es indanilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cíclico o policíclico que tiene de cinco a doce átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que al menos un heteroátomo del anillo es O, N o S, y en el que al menos uno de los anillos constituyentes es aromático. Los grupos heteroarilo ejemplares para su uso en la invención incluyen carbazolilo, carbolinilo, cromenilo, cinnolinilo, furanilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, isobenzofuranilo, imidazolilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolazinilo, indinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, benzopirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, benzotioenilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, triazinilo y triazolilo, y N-óxidos de los mismos.

En una realización de este tipo, los grupos heteroarilo tienen 5 ó 6 átomos en el anillo.

Por ejemplo, un subgrupo de grupos heteroarilo tiene 5 ó 6 átomos en el anillo y un solo heteroátomo, que es nitrógeno. Los heteroarilo ejemplares en esta realización son piridilo y pirrolilo.

50 Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene 5 ó 6 átomos en el anillo y dos heteroátomos, que se seleccionan entre azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo ejemplares en esta realización son pirazolilo, imidazolilo y tienilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene 5 ó 6 átomos en el anillo y tres heteroátomos, que se seleccionan entre azufre y nitrógeno. Un grupo heteroarilo ejemplar en esta realización incluye triazolilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene 7, 8 ó 9 átomos en el anillo y dos heteroátomos, que se seleccionan entre

oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo ejemplares en esta realización son indazol y azaindolinina.

El término "heteroarilo" también incluye anillos heterocíclicos cíclicos condensados que son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos condensados es aromático y el otro es no aromático). Un grupo heteroarilo ejemplar que es parcialmente aromático es benzodioxol.

- 5 Cuando un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, está sustituido, el sustituyente puede estar enlazado a un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o en un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la sustitución. Preferiblemente, el sustituyente está unido a un átomo de carbono del anillo. De forma análoga, cuando se define un grupo heteroarilo como un sustituyente en el presente documento, el punto de unión puede estar en un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o en un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la unión. Preferiblemente, la unión es en un átomo de carbono del anillo.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico", solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo se reemplazan por un heteroátomo (tal como N, S u O). Los grupos heterocíclicos no aromáticos adecuados para su uso en la invención incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirazopirimidina. Los grupos heterocíclicos preferidos para su uso en la invención tienen de cuatro a ocho átomos en el anillo y un solo heteroátomo de nitrógeno u oxígeno.

- 15 Cuando un grupo heterocíclico, como se define en el presente documento, está sustituido, el sustituyente puede estar unido a un átomo de carbono del anillo del grupo heterocíclico, o a un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la sustitución. Preferiblemente, el sustituyente está unido a un átomo de carbono del anillo. De forma análoga, cuando un grupo heterocíclico se define como un sustituyente en el presente documento, el punto de unión puede estar en un átomo de carbono del anillo del grupo heterocíclico, o en un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la unión. Preferiblemente, la unión es en un átomo de carbono del anillo.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 25 Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Los compuestos con centros asimétricos dan lugar a enantiómeros (isómeros ópticos), diastereómeros (isómeros configuracionales), o ambos, y se pretende que todos los enantiómeros y diastereómeros posibles en las mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del alcance de esta invención. La presente invención pretende incluir todas estas formas isoméricas de los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV) e (IVA).

- 30 Las fórmulas (I), (II), (III), (IV) e (IVA) se han mostrado anteriormente sin definir la estereoquímica. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmulas (I), (II), (III), (IV) e (IVA), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 Las síntesis independientes de los compuestos enriquecidos enantiomérica o diastereoméricamente, o sus separaciones cromatográficas, pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

- 40 Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que los enantiómeros o diastereómeros individuales se aislen. La separación puede realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización fraccional o cromatografía. La reacción de acoplamiento a menudo es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quirál añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante procedimientos cromatográficos usando fases quirales estacionarias, cuyos procedimientos se conocen bien en la técnica.

- 45 Como alternativa, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva usando materiales o reactivos ópticamente puros de configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 50 Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción, en los que las variables son como se han definido anteriormente o se obtienen, usando materiales de partida fácilmente disponibles, a partir de reactivos y procedimientos sintéticos convencionales. También es posible usar variantes que son conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, pero no se mencionan en más detalle.

- 55 La presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la invención.

- 5 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W. Greene & P/G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase secuencial conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.
- Las realizaciones específicas de los compuestos de la invención, y los procedimientos de fabricación de los mismos, se describen en los Ejemplos en el presente documento.
- 10 La expresión "sustancialmente puro" significa que el material aislado es al menos puro al 90%, y preferiblemente puro al 95%, e incluso más preferiblemente puro al 99%, como se ensayó mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica.
- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "receptor muscarínico M1" se refiere a uno de los cinco subtipos del receptor muscarínico de acetil colina, que es de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. La familia de receptores muscarínicos se describe, por ejemplo, en *Pharmacol Ther*, 1993, 58: 319-379; *Eur J Pharmacol*, 1996, 295: 93-102, y *Mol Pharmacol*, 2002, 61: 1297-1302. Se sabe que los receptores muscarínicos contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que los ligandos muscarínicos se unen a los sitios de unión primarios u ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno y col, *Mol Pharmacol*, 2002, 62: 6, 1491-1505.
- 20 Como se usa en el presente documento, las expresiones "modulador alostérico positivo" y "potenciador alostérico" se usan de forma intercambiable, y se refieren a un ligando que interacciona con un sitio alostérico de un receptor para activar el sitio de unión primario. Los compuestos de la invención son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1. Por ejemplo, un modulador o potenciador puede aumentar directa o indirectamente la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como acetil colina o xanomelina) en el sitio ortostérico del receptor muscarínico M1 en un animal, en particular un ser humano.
- 25 Las acciones de los ligandos en sitios de receptores alostéricos también pueden entenderse de acuerdo con el "modelo de complejo ternario alostérico", como se conoce por los expertos en la materia. El modelo de complejo ternario alostérico se describe con respecto a la familia de receptores muscarínicos en Birdsall y col, *Life Sciences*, 2001, 68: 2517-2524. Para una descripción general del papel de los sitios de unión alostéricos, véase Christopoulos, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1: 198-210.
- 30 Se cree que los compuestos de la invención se unen a un sitio de unión alostérico que es distinto del sitio ortostérico de acetil colina del receptor muscarínico M1, aumentando de este modo la respuesta producida por el ligando endógeno acetilcolina en el sitio ortostérico del receptor M1. También se cree que los compuestos de la invención se unen a un sitio alostérico que es distinto del sitio de xanomelina del receptor muscarínico M1, aumentando de este modo la respuesta producida por el ligando endógeno xanomelina en el sitio ortostérico del receptor M1.
- 35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Los compuestos de la invención pueden ser sales mono, di o tris, dependiendo del número de funcionalidades de ácido presentes en la forma de base libre del compuesto. Las bases libres y las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, ferrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares.
- 40 Las sales en la forma sólida pueden existir en más de una estructura de cristal, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripipilamina, trometamina, y similares.
- 45 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, trifluoroacético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, para-toluenosulfónico, y similares.
- 50 La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (IVA) desvelados en el presente documento como moduladores alostéricos de M1 en un paciente o sujeto tal como un mamífero que necesite dicha actividad, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de los seres humanos, puede tratarse a una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.
- 55

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento o alivio de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento o alivio de otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1, tales como esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos de dolor (incluyendo dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático) y trastornos cognitivos (incluyendo deterioro cognitivo leve). Otras afecciones que pueden tratarse por los compuestos de la invención incluyen enfermedad de Parkinson, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, Trisomía del 21 (Síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del Tipo Dutch (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedades priónicas, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneal, apoplejía, pancreatitis, miositis de cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis.

En realizaciones preferidas, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos de dolor y trastornos del sueño. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles para la prevención de demencia del tipo Alzheimer, así como para el tratamiento de demencia de etapa temprana, etapa intermedia o etapa tardía del tipo Alzheimer.

Las afecciones o trastornos de esquizofrenia potencial para las que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico de psicosis inducida por sustancia o inducida por fármaco (fenciclidina, ketanina y otros anestésicos disociativos, amfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos de "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos esquizoides o de personalidad esquizotípica o enfermedad asociada con psicosis (tal como depresión mayor, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar esquizofrenia o psicosis. Las patologías de esquizofrenia o psicosis particulares son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por sustancias. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se usa en el presente documento, la expresión "esquizofrenia o psicosis" incluye tratamiento de esos trastornos mentales como se describe en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Por lo tanto se pretende que la expresión "esquizofrenia o psicosis" incluya trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluye combinaciones con agentes para el tratamiento de esquizofrenia, por ejemplo en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, aiprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etoclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclonalona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuacepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproelona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromafina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos y similares, o el compuesto objeto puede administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como con terapia lumínica o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectivo tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente como su clorhidrato o sal de lactato) y trihexifenidil (benzexol) clorhidrato, inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y antagonistas del

receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida.

5 En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agente neuroléptico fenotiazina, tioxanteno, dibenzacepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiacinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzacepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos cuando se usan en combinación con el compuesto objeto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Se usan habitualmente perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona en una forma no salina. Por lo tanto, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisuiprida, benzhexol, bromocriptina, biperiden, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

Las afecciones o trastornos del sueño potenciales para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen potenciación de la calidad del sueño; mejora de la calidad del sueño; aumento del mantenimiento del sueño; aumento del valor que se calcula a partir del tiempo que duerme un sujeto dividido por el tiempo durante el que un sujeto intenta dormir; reducción de la latencia o aparición del sueño (el tiempo que se tarda en quedar dormido); reducir las dificultades para quedarse dormido; aumentar la continuidad del sueño; reducir el número de despertares durante el sueño; reducir los despertares nocturnos; reducir el tiempo pasado despierto después de aparición inicial del sueño; aumentar el tiempo total del sueño; reducir la fragmentación del sueño; alterar el momento, frecuencia o duración de los periodos de sueño REM; alterar el momento, frecuencia o duración de los periodos de sueño de onda lenta (es decir etapas 3 o 4); aumentar la cantidad y porcentaje de sueño de etapa 2; promover el sueño de onda lenta; potenciar la actividad EEG-delta durante el sueño; aumentar la alerta durante el día; reducir la somnolencia durante el día; tratar o reducir la somnolencia excesiva durante el día; insomnio; hipersomnio; narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; vigilia; mioclono nocturno; interrupciones del sueño REM; desacomodación horaria; perturbaciones del sueño de trabajadores por turnos; disomnias; terrores nocturnos; insomnios asociados con depresión, trastornos emocionales/anímicos, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que aparecen con el envejecimiento; síndrome vespertino del Alzheimer; afecciones asociadas con los ritmos circadianos así como trastornos mentales y físicos asociados con viajes entre zonas horarias y con programas de trabajo de turnos rotatorios; afecciones debidas a fármacos que provocan reducciones en el sueño REM como efecto secundario; síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que se asocia con perturbaciones respiratorias durante el sueño; y afecciones que resultan de una calidad reducida del sueño.

Los trastornos de dolor para los que los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia posherpética, lesión nerviosa, las "diniás", por ejemplo, vulvodinia, dolor de miembro fantasma, avulsiones de la raíz, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (potencialmente provocados por prácticamente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor postquirúrgico (por ejemplo, síndrome postmastectomía, síndrome postoracotomía, dolor en el muñón); dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor de movimientos repetitivos, dolor dental, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina y dolor inflamatorio de orígenes diversos (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, teno-sinovitis y gota), cefalea, migraña y cefalea histamínica, cefalea, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria, u otro dolor provocado por sensibilización central.

También pueden usarse compuestos de la invención para tratar o prevenir discinesias.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para reducir la tolerancia y/o dependencia de tratamiento opioide del dolor y para tratamiento de síndrome de abstinencia de por ejemplo, alcohol, opioides y cocaína.

El sujeto o paciente al que se administran los compuestos de la presente invención es generalmente un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea modulación alostérica de M1, pero también puede abarcar otros mamíferos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, vacas, caballos, ovejas, conejos, monos, chimpancés u otros simios o primates, para los que desea tratamiento de los trastornos anteriormente indicados.

60

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que tienen utilidad los compuestos de la presente invención, en las que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cada fármaco por separado. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales que tratan, previenen, controlan, alivian o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad habitualmente usadas para ello, de forma contemporánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más principios activos adicionales, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación de forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que se administran uno o más fármacos adicionales en formas farmacéuticas separadas como parte de un régimen de tratamiento.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos de la presente invención incluyen combinaciones con agentes anti-enfermedad de Alzheimer, por ejemplo inhibidores de beta-secretasa; agonistas nicotínicos de alfa 7, tales como ABT089, SSR180711 y MEM63908; ligandos o activadores de ADAM 10; inhibidores de gamma-secretasa, tales como LY450139 y TAK 070; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de fosforilación tau; inhibidores del transporte de glicina; agonistas de LXR  $\beta$ ; moduladores conformacionales de ApoE4; antagonistas de NR2B; moduladores del receptor de andrógenos; bloqueadores de la formación de oligómero A $\beta$ ; agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, tales como PRX-03140; antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>, tales como GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 y xaliproden; antagonistas de 5-HT<sub>1a</sub>, tales como lecozotán; inhibidores de P25/CDK5; antagonistas del receptor de NK1/NK3; inhibidores de COX-2; inhibidores de HMG-CoA reductasa; AINE incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloides (incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados anti-amiloides), tales como bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; compuestos antiinflamatorios tales como (R)-flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno, ND-1251, VP-025, HT-0712 y EHT-202; agonistas de PPAR gamma, tales como pioglitazona y rosiglitazona; antagonistas del receptor de CB-1 o agonistas inversos del receptor de CB-1, tales como AVE1625; antibióticos tales como doxiciclina y rifampicina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, neramexano y EVT101; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo, tacrina, fenserina, ladostigil y ABT-089; secretagogos de la hormona del crecimiento tales como ibutamoren, mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas del receptor de histamina H<sub>3</sub> tales como ABT-834, ABT 829, GSK 189254 y CEP16795; agonistas de AMPA o moduladores de AMPA, tales como CX-717, LY 451395, LY404187 y S-18986; inhibidores de PDE IV, incluyendo MEM1414, HT0712 y AVE8112; agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>; inhibidores de GSK3 $\beta$ , incluyendo AZD1080, SAR502250 y CEP16805; agonistas nicotínicos neuronales, agonistas selectivos de M1; inhibidores de HDAC; y ligandos de quinasa reguladora de afinidad de microtúbulos (MARK); u otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia o reducen los efectos secundarios no deseados o toxicidad de los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento del dolor, por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, diclofenaco, duflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac y tolmetina; inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 y 644784; agonistas de CB-2, tales como 842166 y SAB378; antagonistas de VR-1, tales como AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 y A425619; antagonistas del receptor de bradiquinina B1, tales como SSR240612 y NVPSAA164; bloqueadores y antagonistas del canal de sodio, tales como VX409 y SPI860; inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) (incluyendo inhibidores de iNOS y nNOS), tales como SD6010 y 274150; antagonistas del sitio de glicina, incluyendo lacosamida; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT 894; antagonistas de NMDA, tales como AZD4282; agentes de apertura del canal de potasio; antagonistas del receptor de AMPA/kainato; bloqueadores del canal de calcio, tales como ziconotida y NMED160; moduladores IO del receptor de GABA-A (por ejemplo, un agonista del receptor de GABA-A); inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP); agentes trombolíticos; analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno; factor inhibidor de neutrófilos (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinérgicos; amantadina; inhibidores de monoamina oxidasa B15 ("MAO-B"); agonistas o antagonistas del receptor de 5HT; antagonistas de mGlu5, tales como AZD9272; agonistas alfa, tales como AGNXX/YY; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT894; agonistas o antagonistas del receptor de NMDA, tales como AZD4282; antagonistas de NK1; inhibidores de recaptación de serotonina selectivos ("SSRI") y/o inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina selectivos ("SSNRI"), tales como duloxetine; fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina; litio; valproato; gabapentina; pregabalina; rizatriptán; zolmitriptán; naratriptán y sumatriptán.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con compuestos útiles para potenciar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño, incluyendo por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, antihistamínicos, benzodiazepinas, barbitúricos, ciclopirononas, antagonistas de orexina, antagonistas de alfa-1, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina incluyendo antagonistas de histamina H<sub>3</sub>, agonistas inversos de histamina H<sub>3</sub>, imidazopiridinas, tranquilizantes menores,



agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de procineticina, pirazolopirimidinas, antagonistas del canal de calcio de tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspriona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxicina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclucualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilon, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, ramelteón, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención puede administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como con terapia lumínica o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de decarboxilasa extracerebral selectivo tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente como su clorhidrato o sal de lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol.

Se pretende que el término "composición" como se usa en el presente documento abarque un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Se pretende que este término en relación con composiciones farmacéuticas abarque un producto que comprenda uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprenda ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de una combinación, formación de complejos o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

En general, se preparan composiciones farmacéuticas poniendo de forma uniforme e íntima el principio activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido dividido de forma fina o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo, que es un compuesto de fórmulas (I) a (VIII), se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o condición de enfermedades. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición realizada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada una una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro.

Puede prepararse composiciones farmacéuticas pretendidas para su uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar revestidos o pueden revestirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción prolongada durante un periodo más largo.

5 Puede prepararse un comprimido que contenga la composición de la presente invención mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios o adyuvantes. Pueden prepararse comprimidos realizados por compresión comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma suelta tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Pueden realizarse comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido preferentemente contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo y conteniendo cada oblea o cápsula preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

10 También pueden presentarse composiciones para su uso oral como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

15 Otras composiciones farmacéuticas incluyen suspensiones acuosas, que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Además, pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener diversos excipientes. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua, que también pueden contener excipientes tales como agentes edulcorantes y saporíferos.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril, o en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser de hecho fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente deberían conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo de uso externo, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse mediante procedimientos de procesamiento convencionales. Por ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% del peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Se prefiere que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales habitualmente usados en la técnica.

35 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo para el receptor del mismo.

40 Debería entenderse que las expresiones "administración de" o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que necesite tratamiento en una forma que pueda introducirse en el cuerpo de ese individuo de una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente útil, incluyendo, pero sin limitación: formas farmacéuticas orales, tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones y similares; formas farmacéuticas inyectables, tales como IV, IM o IP, y similares; formas farmacéuticas transdérmicas, incluyendo cremas, vaselinas, polvos o parches; formas farmacéuticas bucales; polvos de inhalación, pulverizaciones, suspensiones y similares; y supositorios rectales.

45 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan la cantidad del compuesto objeto que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.

50 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye (1) inhibir la enfermedad en un animal que experimente o presente la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o (2) aliviar la enfermedad en un animal que experimente o presente la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

55 Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Se pretende que la expresión "forma farmacéutica unitaria" signifique una dosis única en la que todos los principios activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, de modo que el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente pueda abrir un recipiente o envase único con la dosis completa contenida en el mismo, y no tenga que mezclar ningún componente de dos o más recipientes o envases. Los ejemplos típicos de

formas farmacéuticas unitarias son comprimidos o cápsulas para administración oral, frascos de dosis sencilla para inyección o supositorios para administración rectal. Esta lista de formas farmacéuticas unitarias no pretende ser limitante de ningún modo, sino que meramente representa ejemplos típicos de formas farmacéuticas unitarias.

5 Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención pueden presentarse convenientemente como un kit, en el que se proporcionan dos o más componentes, que pueden ser principios activos o inactivos, vehículos, diluyentes y similares, con instrucciones para la preparación de la forma farmacéutica real por el paciente o la persona que administre el fármaco al paciente. Tales kits pueden proporcionarse con todos los materiales e ingredientes necesarios contenidos en los mismos, o pueden contener instrucciones para usar o preparar materiales o componentes que deban obtenerse independientemente por el paciente o la persona que administra el fármaco al  
10 paciente.

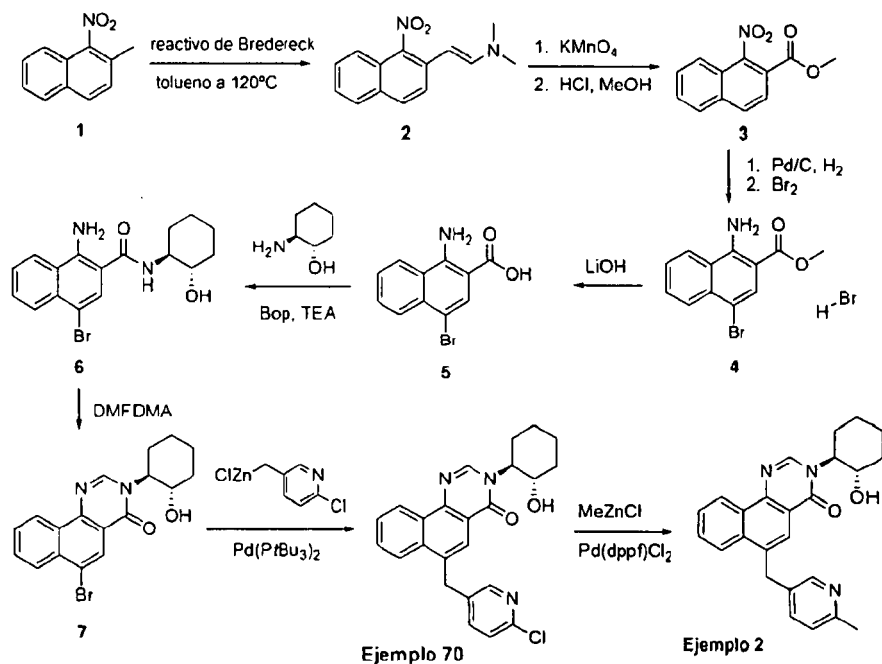
15 Cuando se tratar o alivia un trastorno o enfermedad para el que están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del animal, preferentemente proporcionada como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación prolongada. La dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1.400 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces  
20 al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

25 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pretendida para la administración oral a seres humanos puede contener convenientemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 2,5 g de agente activo, en compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 0,005 mg y aproximadamente 1000 mg del principio activo, típicamente 0,005, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg, administrado una vez, dos veces o tres veces al día.

30 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a la terapia.

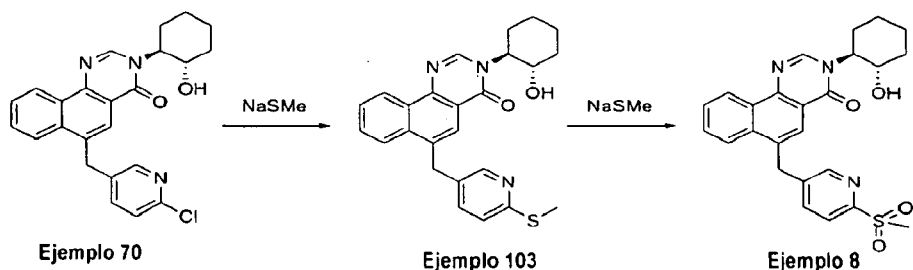
35 Se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención en los esquemas y ejemplos en el presente documento. Los materiales de partida se fabrican de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. Los siguientes ejemplos se proporcionan a fin de que la invención pueda comprenderse más completamente. La presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la invención.

Esquema 1



Se muestra una síntesis general en el Esquema 1. El tratamiento de 2-metil-1-nitronaftaleno **1** con reactivo de Bredereck proporciona el compuesto **2**. Como alternativa, el compuesto **1** puede tratarse con DMF DMA para proporcionar **2**. La oxidación de **2** con un reactivo como permanganato potásico seguido de la esterificación usando metanol anhidro saturado con HCl proporciona el éster **3**. En lugar de usar metanol anhidro, la reacción puede darse en presencia de t-BuOH/H<sub>2</sub>O, que producirá el análogo de ácido carboxílico libre de **3**. La reducción del grupo nitro de **3** o su análogo de ácido carboxílico a través de un catalizador, tal como paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno, seguido de bromación con bromo proporcionará **4** (o **5** en el caso del análogo de ácido carboxílico). La hidrólisis de **4** usando una base, tal como hidróxido de litio, proporciona el ácido **5**. La formación del enlace amida con (1S,2S)-2-hidroxi-aminociclohexano usando un reactivo de acoplamiento, tal como BOP (hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio) proporciona **6**. La ciclación de **6** para dar la benzoquinazolinona **7** está mediada por dimetilformamida dimetilacetal. Finalmente, el acoplamiento cruzado de Negishi de **7** con el reactivo de cinc apropiado usando un catalizador, tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio, en un disolvente como THF, proporciona el Ejemplo 70. Este puede funcionalizarse adicionalmente a través de un acoplamiento de Negishi adicional con cloruro de metilcinc para proporcionar el Ejemplo 2. El acoplamiento de Negishi puede darse en presencia de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , o en presencia de  $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$  y THF.

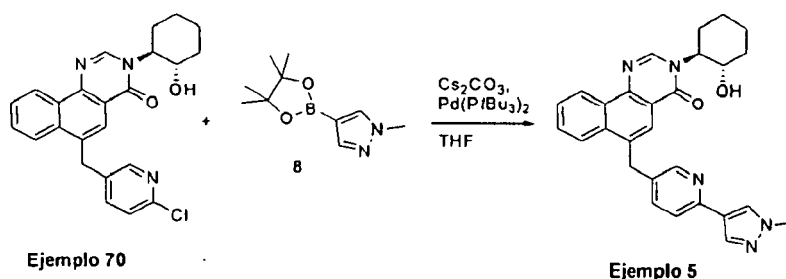
Esquema 2



Como se ha mostrado en el Esquema 2, el Ejemplo 70 puede transformarse en varios de los demás ejemplos. El desplazamiento del cloruro con un nucleófilo, tal como tiometóxido sódico en un disolvente como DMSO o DMF a temperatura elevada proporciona el Ejemplo 103. La oxidación adicional del Ejemplo 103 puede realizarse usando un oxidante, tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente como diclorometano para proporcionar el Ejemplo 8.

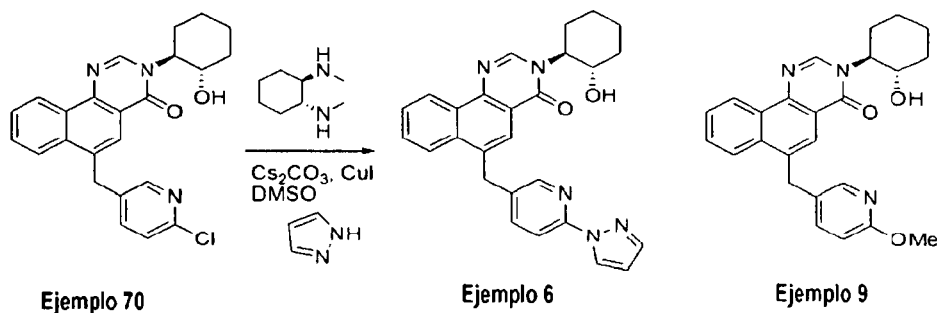
25

## Esquema 3



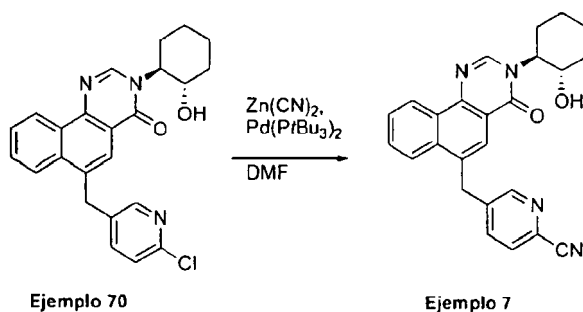
- Además, como se ha mostrado en el Esquema 3, el Ejemplo 70 puede experimentar un acoplamiento cruzado de tipo Suzuki con un reactivo de boro adecuado, tal como **8**, en presencia de una base como carbonato de cesio, un complejo de metal de transición-ligando, tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio en un disolvente como THF para proporcionar el Ejemplo 5.

## Esquema 4



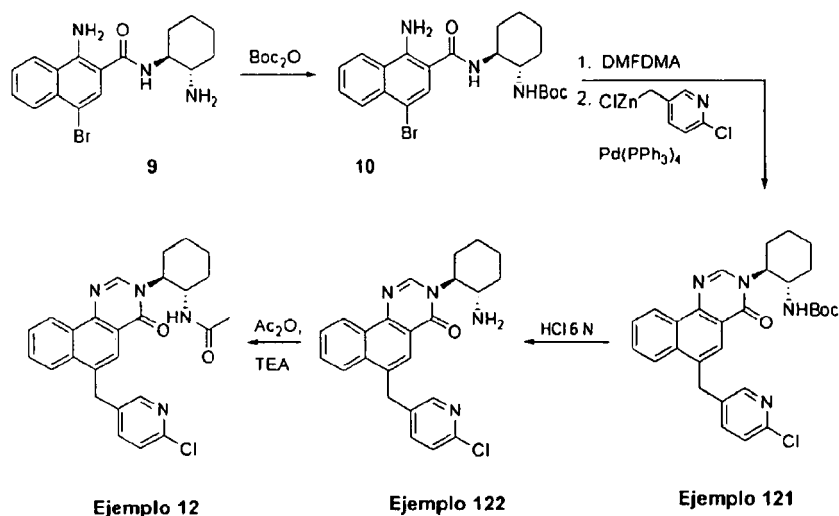
- Como puede observarse en el Esquema 4, la N-arilación catalizada con cobre puede realizarse con el Ejemplo 70 usando un heterociclo, tal como pirazol, un ligando, tal como *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, una base, como carbonato de cesio, y yoduro de cobre en un disolvente adecuado, como DMSO, para proporcionar el Ejemplo 6. De forma análoga, el Ejemplo 9 puede prepararse usando metanol en lugar de pirazol.

## Esquema 5



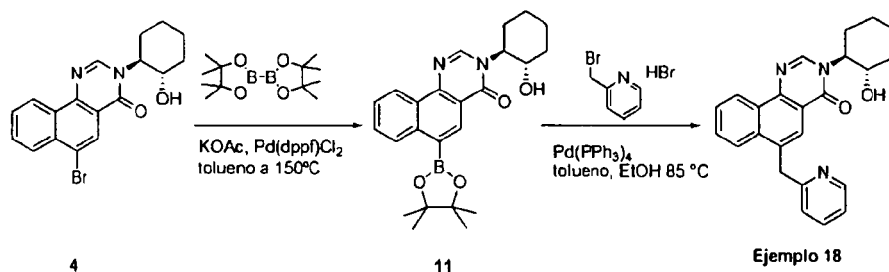
- Pueden usarse otros metales de transición en el acoplamiento cruzado. En el Esquema 5, un reactivo de cinc, tal como cianuro de cinc, un catalizador de metal de transición/ligando, tal como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0), en un disolvente, como DMF, transforman el Ejemplo 70 en el Ejemplo 7.

## Esquema 6



5 En el Esquema 6, el intermedio **9** puede protegerse como el grupo Boc usando un reactivo, como dicarbonato de di-terc-butilo, para proporcionar **10**. La ciclación de **10** está mediada por dimetilformamida dimetilacetal seguido de un acoplamiento de Negishi descrito en el Ejemplo 70 para proporcionar el Ejemplo 121. El grupo Boc del Ejemplo 121 puede eliminarse usando un ácido fuerte, tal como cloruro ácido, para proporcionar el Ejemplo 122. La derivación adicional del Ejemplo 122, tal como acilación, puede realizarse usando anhídrido acético y una base, tal como trietilamina, para proporcionar el Ejemplo 12.

## Esquema 7

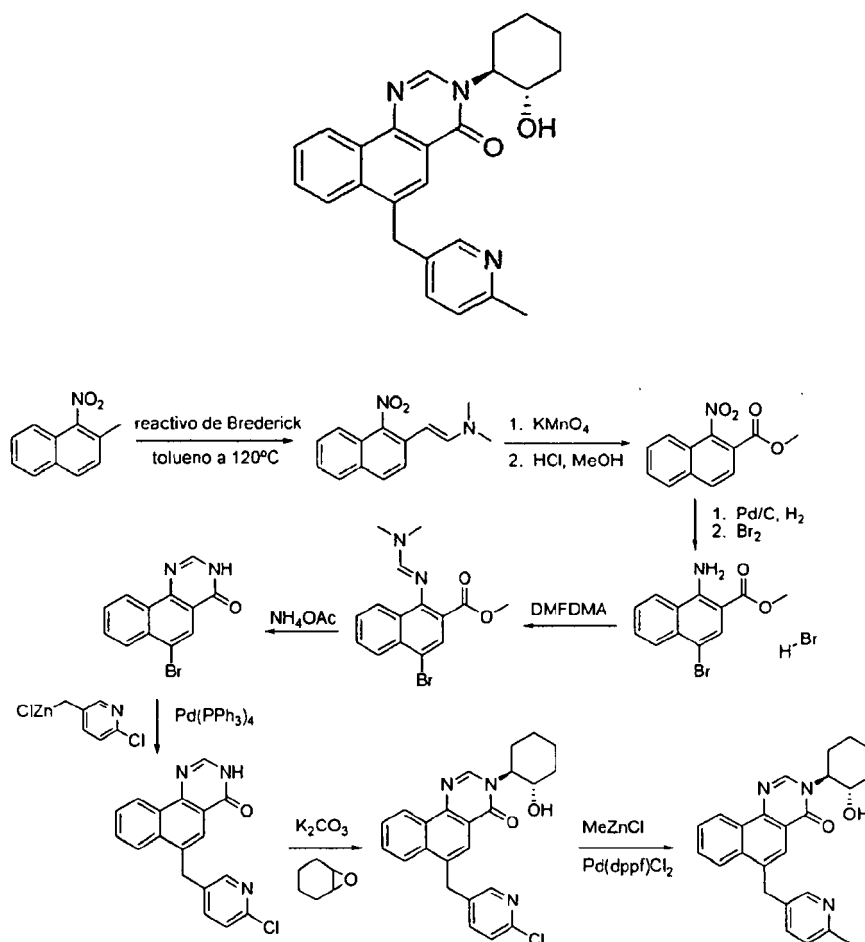


10  
15 En el Esquema 7, el bromuro **4** puede convertirse en el boronato **11** usando un reactivo de boro, tal como pinacol diboro éster, una base, como acetato potásico, un complejo de metal de transición/ligando, tal como [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), un complejo 1:1 con DCM en un disolvente, como tolueno. El acoplamiento de Suzuki de **11** con un haluro, tal como bromhidrato de 2-(bromometil)piridina, un complejo de metal de transición/ligando, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, una base como carbonato sódico en disolventes tales como tolueno y etanol proporciona el Ejemplo 18.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no se interpretan como limitantes de alcance de la invención en ningún modo.

## Ejemplo 1

20 *rac*-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



- 5 Una solución de 2-metil-1-nitronaftalano (5,00 g, 26,7 mmol) y terc-butoxibis(dimetilamino)metano (8,27 g, 40,1 mmol) en 10 ml de tolueno se calentó a reflujo a 120 °C durante 15 h. Se añadió más cantidad de terc-butoxibis(dimetilamino)metano (3,76 g, 13,4 mmol) y la reacción se calentó a reflujo a 120 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 50 ml de hexanos. Después de agitar vigorosamente durante 30 min, se recogió un sólido de color rojo ladrillo, se lavó con más cantidad de hexanos y se secó, proporcionando (E)-N,N-dimetil-2-(1-nitro-2-naftil)etilenamina que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría.
- 10 A una solución del compuesto anterior (10,0 g, 41,3 mmol) y carbonato potásico (13,7 g, 99,0 mmol) en 300 ml de 1:1 de t-BuOH:H<sub>2</sub>O se le añadió lentamente permanganato potásico (15,7 g, 99,0 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h, se filtró un precipitado de color negro y se lavó dos veces con 100 ml de agua. El filtrado se concentró, dando 200 ml en volumen, y se acidificó con HCl 6 N a pH ~2. Se recogió un precipitado de color beige, se lavó dos veces con 100 ml de agua y se secó, proporcionando ácido 1-nitro-2-naftoico que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 218,1 para [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Una solución del compuesto anterior (32,5 g, 150 mmol) en 150 ml de MeOH se enfrió a 0 °C y se saturó con HCl gaseoso. La solución se calentó a ta y después se calentó a 90 °C durante 22 h. La solución se saturó de nuevo con HCl(g), se calentó a 90 °C durante 20 h y después se enfrió a ta. El precipitado de color beige se recogió, se lavó con agua y MeOH, y se secó, proporcionando 1-nitro-2-naftoato de metilo que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría.
- 20 A una solución del compuesto anterior (10,0 g, 43,3 mmol) en 250 ml de MeOH y 3 ml de THF se le añadió paladio sobre carbono (10% en mol). La reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con más cantidad de MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se concentró dos veces con tolueno y se secó al vacío, proporcionando 1-amino-2-naftoato de metilo que dio un ión másico (EN+) de 202,1 para [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 A una solución del compuesto anterior (8,70 g, 43,2 mmol) en 200 ml de 1:1 de dioxano:CCl<sub>4</sub> a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de bromo (2,23 ml, 43,2 mmol) en 40 ml de 1:1 de dioxano:CCl<sub>4</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó, proporcionando bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría.

Una solución del compuesto anterior (3,20 g, 8,86 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (3,56 ml, 26,6 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (1,19 ml, 8,9 mmol) y la solución se calentó a 100 °C durante 3 h más. La reacción se enfrió a ta, se concentró y se secó, proporcionando 4-bromo-1-[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]amino-2-naftoato de metilo en bruto que dio un ión másico (EN+) de 337,1 (<sup>81</sup>Br) para [M+H]<sup>+</sup>.

Una solución del compuesto anterior (2,20 g, 6,56 mmol) y acetato amónico (0,607 g, 7,88 mmol) en 10 ml de ácido acético se calentó a 140 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con 50 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y Et<sub>2</sub>O, y se secó a alto vacío, proporcionando 6-bromobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio un ión másico (EN+) de 276,9 (<sup>81</sup>Br) para [M+H]<sup>+</sup>.

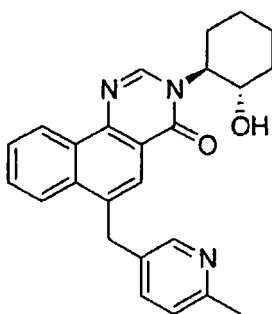
En un matraz de fondo redondo que contenía el compuesto anterior (1,00 g, 3,64 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de (2-cloro-5-piridil)metilcinc (21,8 ml, 0,5 M en THF, 10,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10% en mol). Como alternativa, puede usarse bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio. La reacción se calentó a 90 °C durante 7 h, se enfrió a ta y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se retiró por filtración un sólido de color beige y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con diclorometano y se secó al vacío, proporcionando 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 322,0 para [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución del compuesto anterior (0,400 g, 1,24 mmol) en 5 ml de DMF se le añadieron carbonato potásico (0,344 g, 2,49 mmol) y óxido de ciclohexeno (0,366 g, 3,73 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un recipiente a presión cerrado herméticamente durante 15 h, se enfrió a ta, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se repartió y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando *rac*-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 419,9 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 3H), 1,40-1,35 (m, 3H).

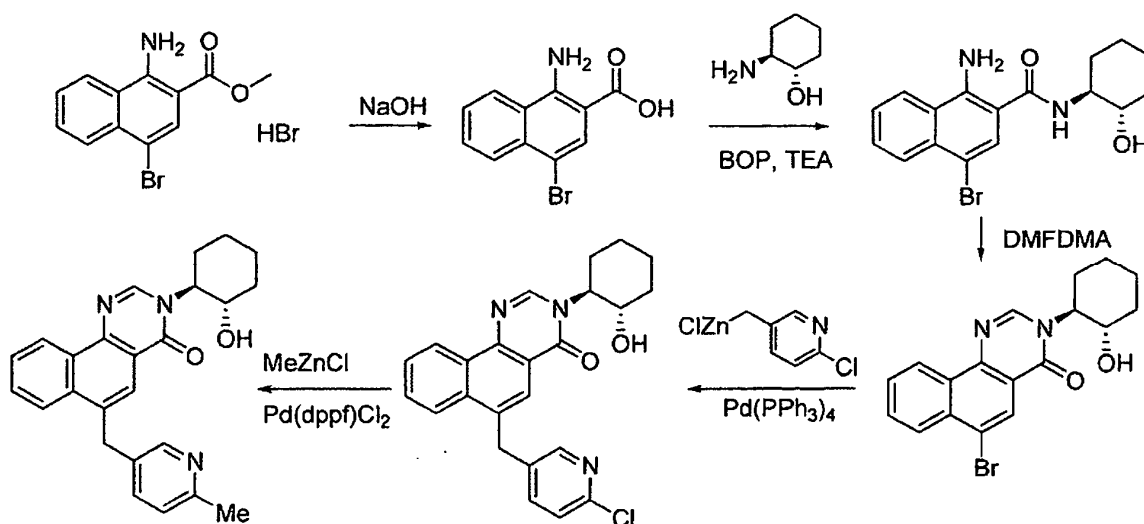
A una solución del compuesto anterior (0,225 g, 0,536 mmol) en 5 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de metil cinc (0,536 ml, 2 M en THF, 1,07 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo 1:1 con DCM (10% en mol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, y se añadió más cantidad de cloruro de metil cinc (0,536 ml, 2 M en THF, 1,07 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo 1:1 con DCM (5% en mol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h, se enfrió a ta, y se diluyó con acetato de etilo y agua. Un sólido de color beige se retiró por filtración y la capa orgánica del filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 400,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02-8,99 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,76 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,11 (s a, 1 H), 2,49 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,65-1,39 (m, 5H).

## 40 Ejemplo 2

3-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona







5 Se preparó bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo como se ha descrito en el Ejemplo 1. A una solución de bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo (2,00 g, 5,54 mmol) en 20 ml de THF se le añadió hidróxido sódico (11,1 ml, acuoso al 20%, 55,4 mmol). Como alternativa, puede usarse hidróxido de litio. La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h y después se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió ácido clorhídrico (acuoso 1 N) hasta un pH ~2. El sólido de color beige se recogió por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó, proporcionando ácido 1-amino-4-bromo-2-naftoico que dio un ión másico (EN+) de 266,0 (<sup>79</sup>Br) para [M+H]<sup>+</sup>.

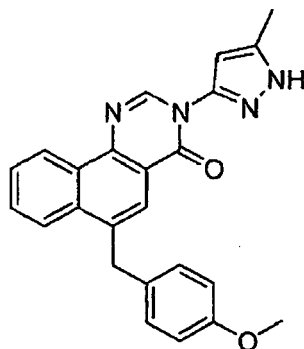
10 A una solución del compuesto anterior (0,950 g, 3,57 mmol) en 5 ml de diclorometano se le añadieron hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (1,82 g, 4,12 mmol), (1S,2S)-2-aminociclohexanol (0,493 g, 4,28 mmol) y trietilamina (0,99 ml, 7,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h y después se diluyó con diclorometano y agua. El sólido de color beige resultante se recogió por filtración, se lavó con diclorometano y agua, y se secó, proporcionando 1-amino-4-bromo-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-2-naftamida que dio un ión másico (EN+) de 364,9 (<sup>81</sup>Br) para [M+H]<sup>+</sup>.

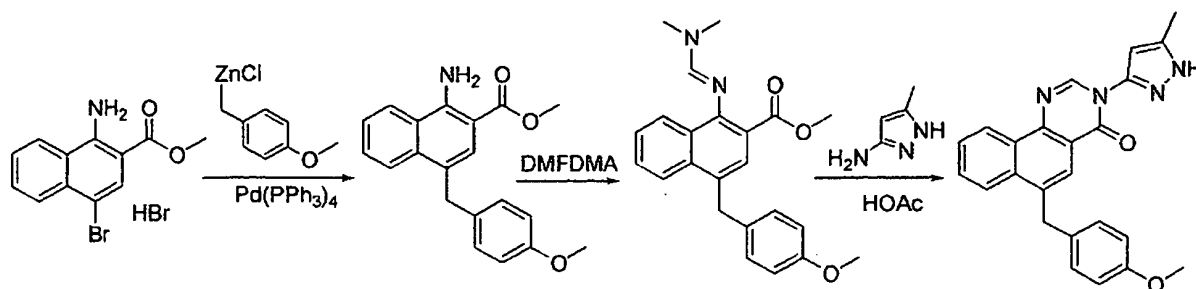
15 Una solución del compuesto anterior en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (3,06 ml, 22,8 mmol) se calentó a 80 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y se secó, proporcionando 6-bromo-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio un ión másico (EN+) de 374,8 (<sup>81</sup>Br) para [M+H]<sup>+</sup>.

20 El compuesto del título se preparó empleando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1 que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 400,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00-8,99 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,95-7,76 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,3 5 (s, 2H), 4,11 (s a, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,65-1,39 (m, 5H).

### Ejemplo 3

6-(4-metoxibencil)-3-(5-metil)-1H-pirazol-3-il)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

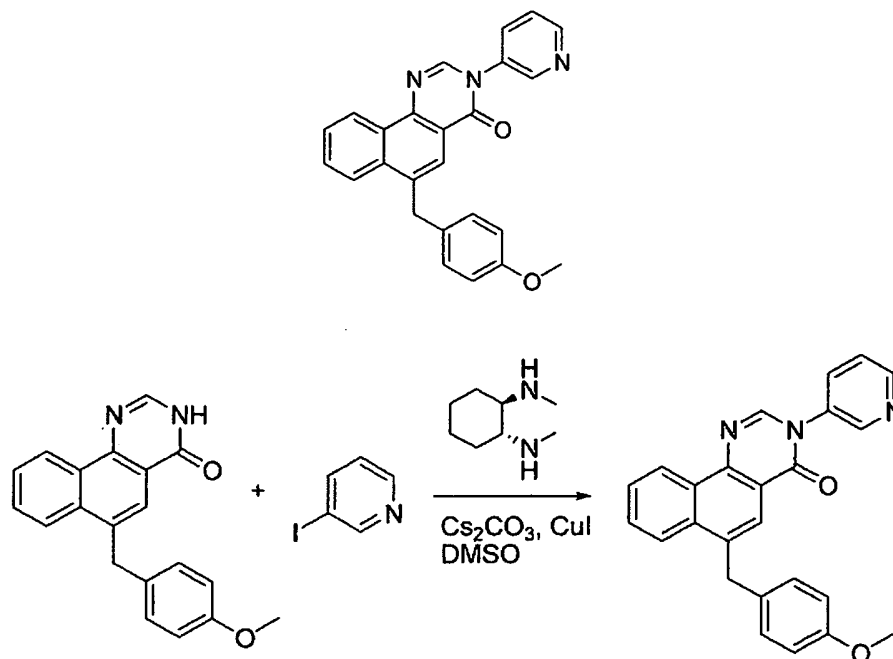




- 5 Se preparó bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo como se ha descrito en el Ejemplo 1. En un matraz de fondo redondo que contenía bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo (3,50 g, 9,69 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de 4-metoxibencilcinc (97,0 ml, 0,5 M en THF, 48,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10% en mol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 7 h, se enfrió a ta, y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La mezcla se repartió y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos, proporcionando 1-amino-4-(4-metoxibencil)-2-naftoato de metilo que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 322,0 para [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (1,41 g, 4,39 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (1,76 ml, 13,2 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de N,N-dimetilformamida dimetilacetil (0,44 ml, 3,3 mmol) y la solución se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío, proporcionando 1-[[[(1E)-(dimetilamino)metileno]amino]-4-(4-metoxibencil)-2-naftoato de metilo que dio un ión másico (EN+) de 377,0 para [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 A una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (0,040 g, 1,1 mmol) en 0,5 ml de ácido acético se le añadió 3-amino-5-metilpirazol (10,7 mg, 1,10 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio un ión másico (EN+) de 433,1653 para [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

- 20 6-(4-metoxibencil)-3-piridin-3-ilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

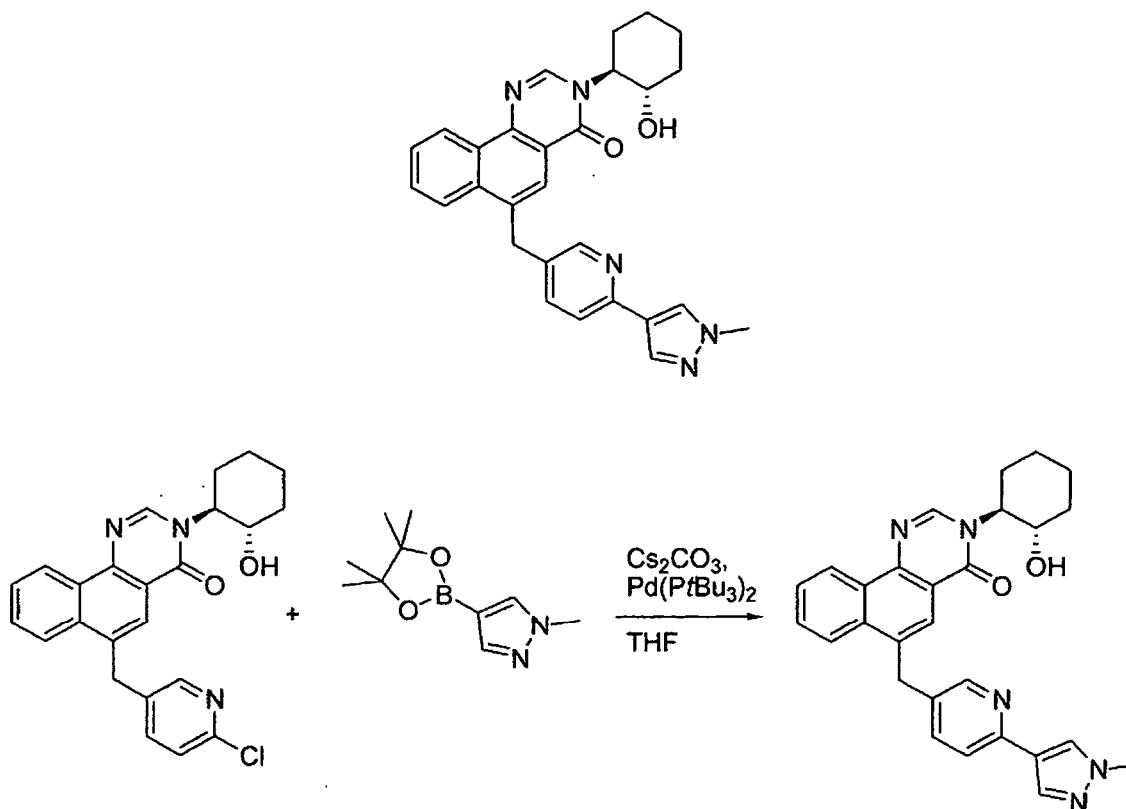


- 25 Se preparó 6-(4-metoxibencil)benzo[b]quinazolin-4(3H)-ona mediante el mismo procedimiento que se ha descrito para 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona en el Ejemplo 1. A una solución de 6-(4-metoxibencil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,030 g, 0,095 mmol) y 3-yodopiridina (0,058 g, 0,28 mmol) en 2 ml de THF y 1 ml de DMSO en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato de cesio (0,19 ml, acuoso 1 N, 0,19 mmol), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,3 mg, 0,0095 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,8 mg, 0,095 mmol).

La reacción se calentó a 120 °C durante 15 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 393,9 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,07 (d, J = 8,0, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,54 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,20-2,18 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 3H), 1,29-1,18 (m, 2H).

### Ejemplo 5

rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il]metil] benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

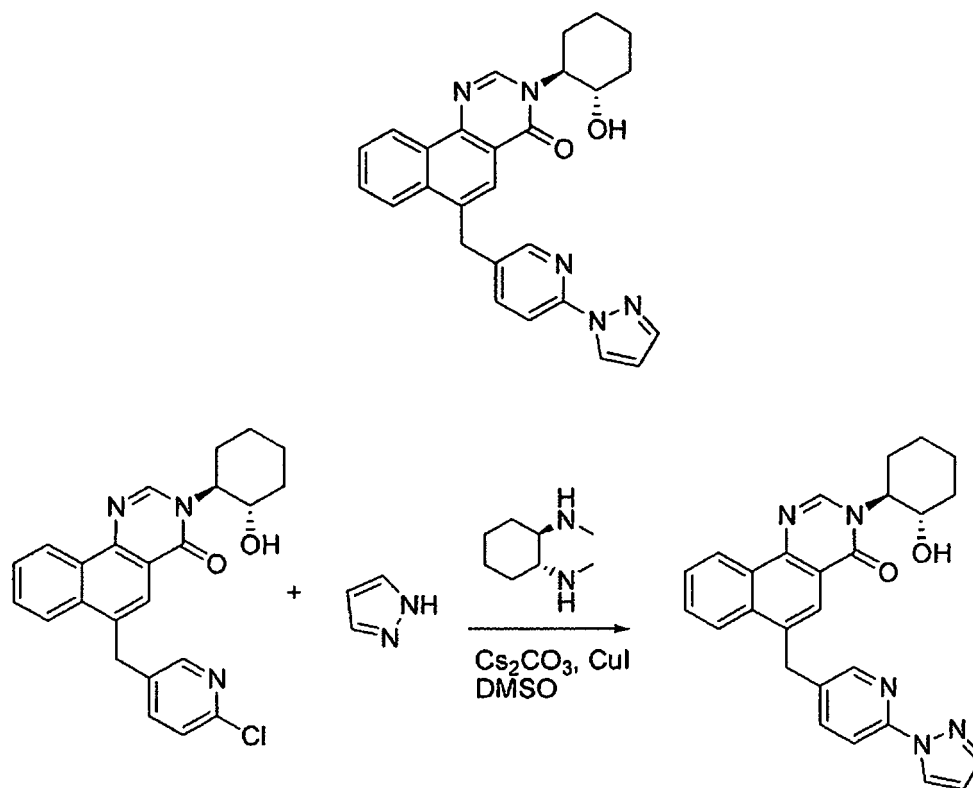


Se preparó rac-6-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 1.

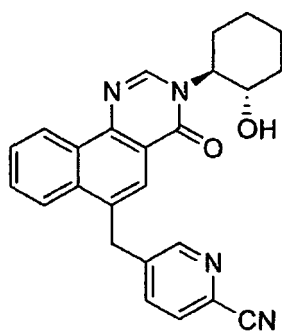
A una solución de rac-6-[[6-cloropiridin-3-il]metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,080 g, 0,19 mmol) en 3 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato de cesio (0,38 ml, acuoso 1 N, 0,38 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,079 g, 0,38 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (10% en mol). La reacción se calentó a 100 °C durante 20 h, se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se retiró y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100%, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 466,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,02-8,99 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,82-7,62 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,38-1,30 (m, 4H).

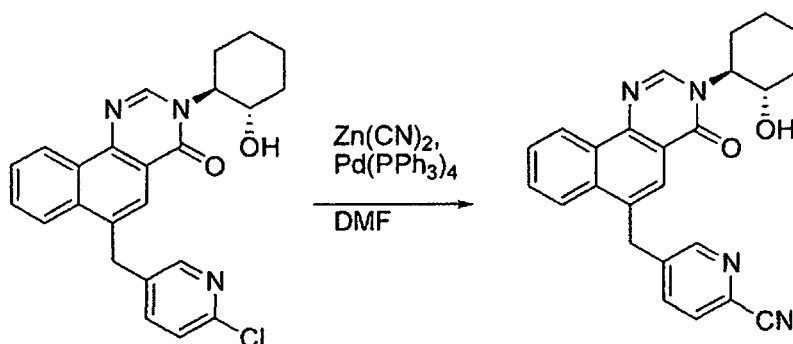
**Ejemplo 6**

rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



- 5 A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4 (3H)-ona (0,050 g, 0,12 mmol) y pirazol (0,024 g, 0,36 mmol) en 2 ml de DMSO en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato de cesio (0,24 ml, acuoso 1 N, 0,24 mmol), *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,7 mg, 0,012 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,3 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h, se enfrió a ta y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío. El residuo se
- 10 recogió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN<sup>+</sup>) de 452,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01-8,99 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 3 H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H),
- 15 4,63 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 1H).

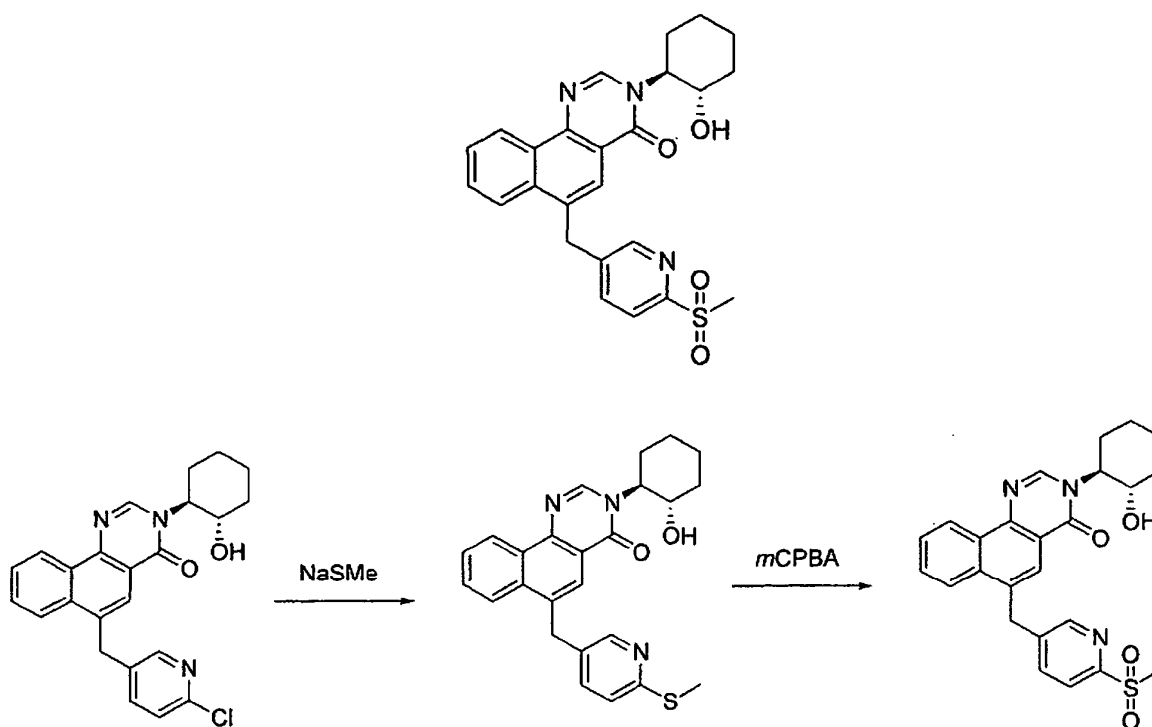
**Ejemplo 7**rac-5-((3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)metil)piridina-2-carbonitrilo



5 A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,050 g, 0,12 mmol) y cianuro de cinc (0,042 g, 0,36 mmol) en 2 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (10% en mol). La mezcla se irradió en un reactor para microondas a 160 °C durante 1 h, se enfrió a ta, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 411,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04-9,02 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,67 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (s a, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,59-1,21 (m, 3H).

#### 10 Ejemplo 8

rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-metilsulfonyl]piridina-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



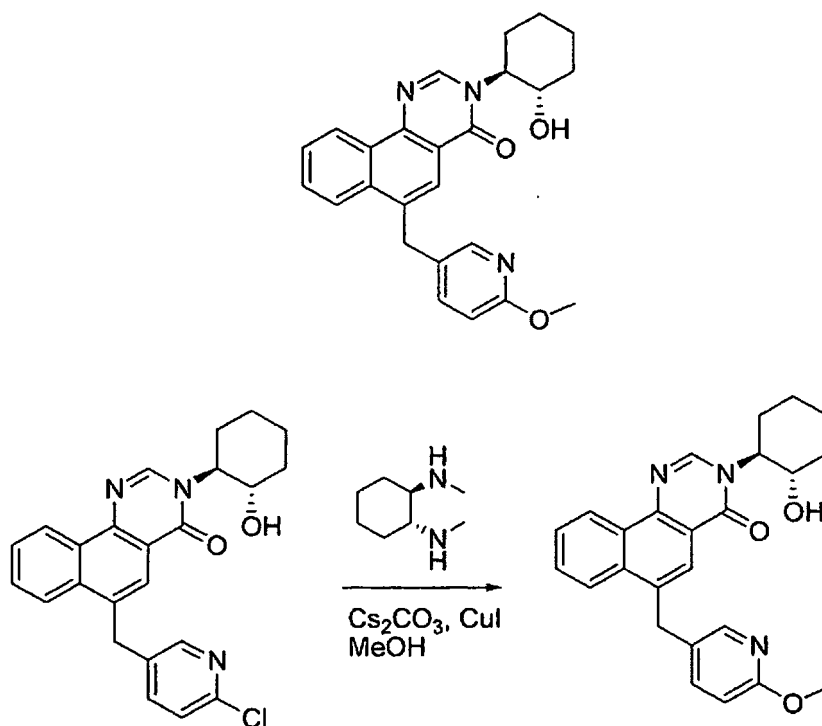
15 Una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,357 mmol) y tiometóxido sódico (0,075 g, 1,1 mmol) en 2 ml de DMF se calentó a 120 °C durante 15 h, se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 432,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,04 (s a, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,59-1,43 (m, 3H).

A una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (0,045 g, 0,10 mmol) en 3 ml de diclorometano a 0 °C se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,045 g, 0,26 mmol). La mezcla se calentó a ta, se agitó durante 2 h

después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-70% en hexanos, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 463,8 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05-9,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 4,65 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,03 (s a, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 3H), 1,61-1,43 (m, 4H).

### Ejemplo 9

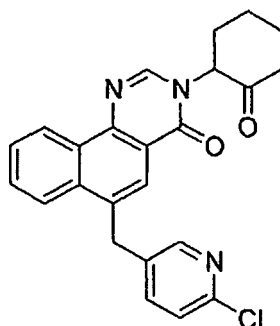
rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

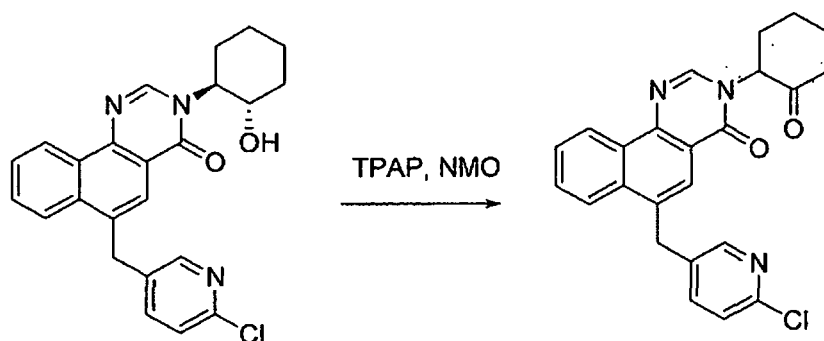


- 10 A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4 (3H)-ona (0,150 g, 0,357 mmol) en 3 ml de MeOH en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,7 mg, 0,012 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,3 mg, 0,012 mmol). La mezcla se irradió en un reactor para microondas a 160 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 416,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03-8,99 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,39(s, 2H), 4,01 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 3H).

### Ejemplo 10

- 20 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-(2-oxiciclohexil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

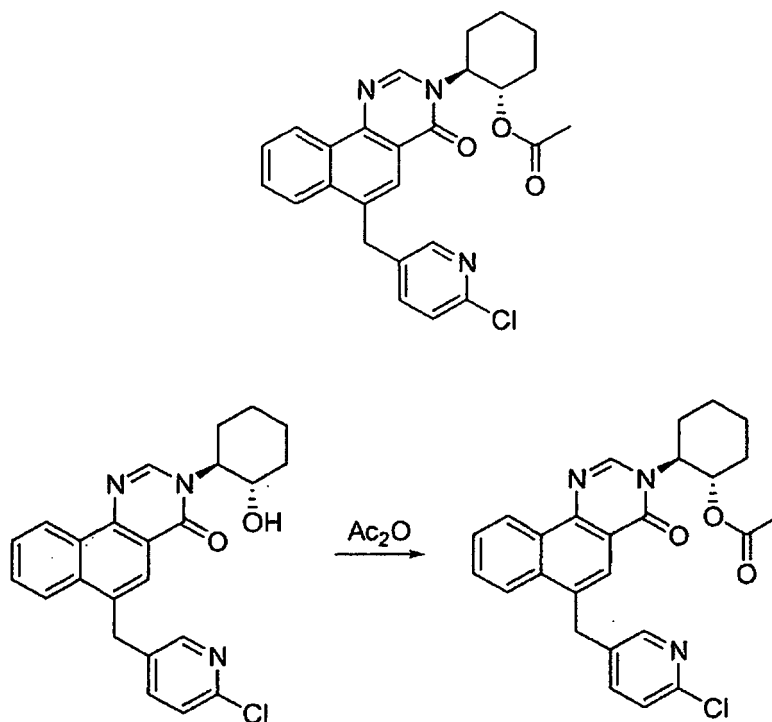




5 A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4 (3H)-ona (0,050 g, 0,12 mmol) en 3 ml de diclorometano que contenía 4 Å de tamices moleculares se le añadió 4-oxido de 4-metilmorfolina (0,018 g, 0,16 mmol). Después de 15 min, se añadió perrutenato de tetrabutilamonio (0,013 g, 0,036 mmol) y después de 30 min, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 417,9 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03-9,00 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,06-1,83 (m, 2H).

#### Ejemplo 11

rac-acetato de trans-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexilo

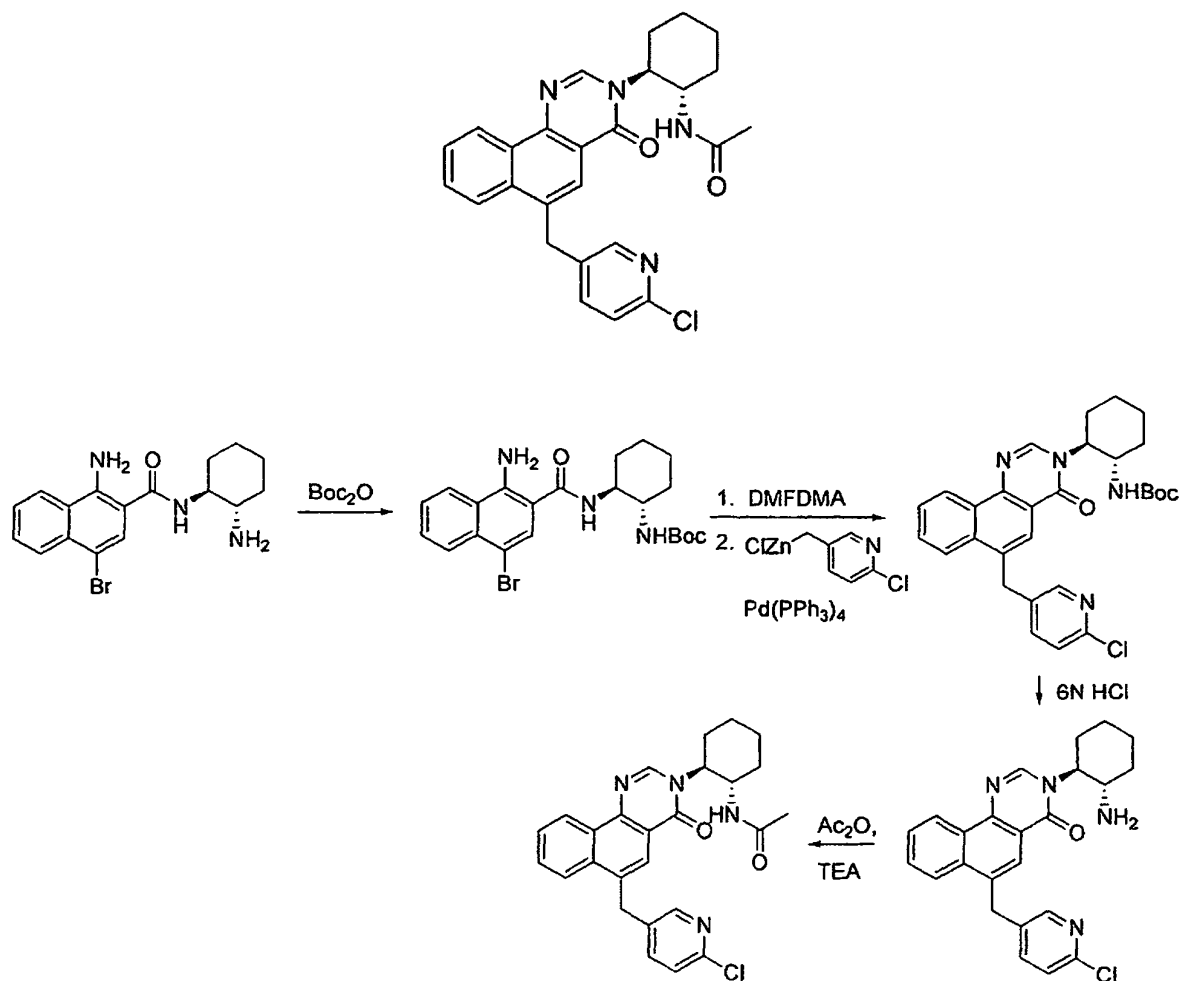


15 A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4 (3H)-ona (0,040 g, 0,095 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se le añadieron anhídrido acético (0,011 ml, 0,11 mmol) y trietilamina (0,026 ml, 0,20 mmol). La mezcla se calentó a ta y después de 15 h, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 461,9 para [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 12

N-((1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexil) acetamida



- 5 Se preparó 1-amino-N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-bromo-2-naftamida mediante el procedimiento que se ha descrito para la síntesis de 1-amino-4-bromo-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-2-naftamida en el Ejemplo 1.

A una solución de 1-amino-N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-4-bromo-2-naftamida (0,460 g, 1,27 mmol) en 20 ml de diclorometano se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,305 g, 1,40 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en hexanos, proporcionando {(1S, 2S)-2-[(1-amino-4-bromo-2-naftoil)amino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo que dio un ión másico (EN+) de 463,9 para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 El compuesto que se ha preparado anteriormente se convirtió, proporcionando {(1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexil}carbamato de terc-butilo mediante el procedimiento descrito para la síntesis de 6-[(6-cloro-piridin-3-il)metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxilciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona en el Ejemplo 2.

A una solución de {(1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (0,080 g, 0,15 mmol) en 2 ml de metanol se le añadió ácido clorhídrico (0,15 ml, acuoso 6 N, 0,92 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se concentró dos veces con tolueno. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando 3-[(1 S,2S)-2-aminociclohexil]-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 419,0 para  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  9,10-9,08 (m, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 4H), 1,70-1,56 (m, 4H).

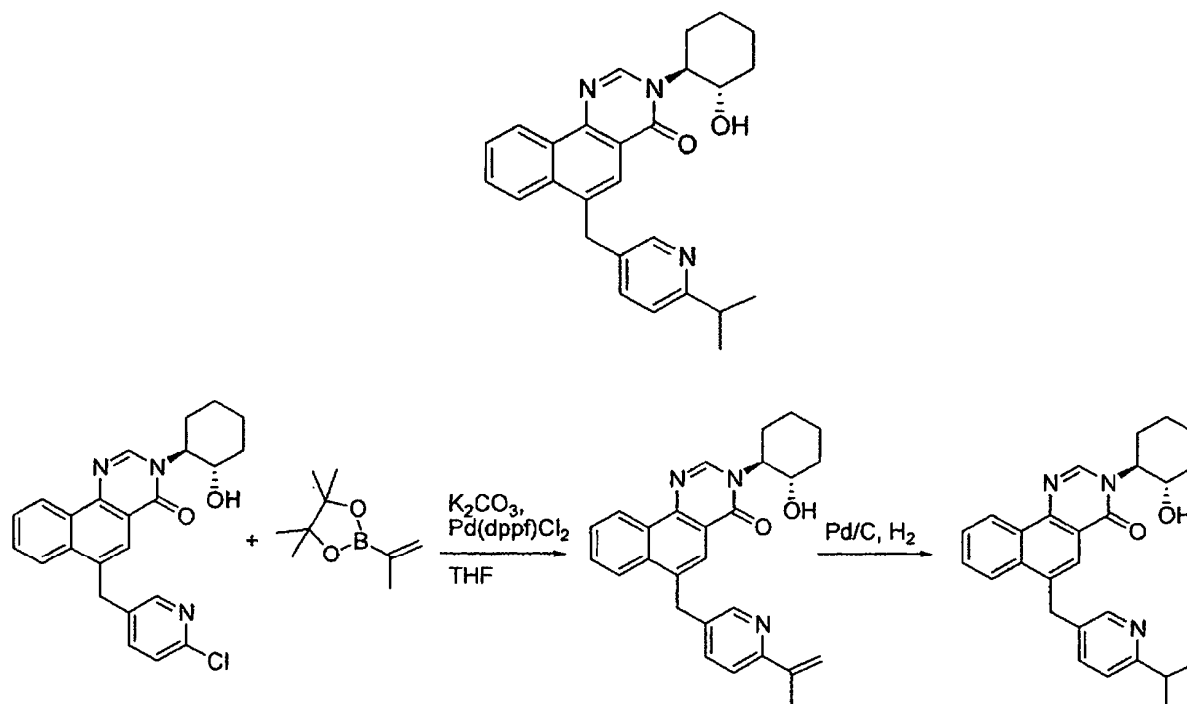
25 A una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (0,025 g, 0,055 mmol) en 2 ml de diclorometano a 0 °C se le añadieron trietilamina (0,023 ml, 0,16 mmol) y anhídrido acético (0,0078 ml, 0,082 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se



filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 460,9 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11-9,08 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H) 1,72 (s, 3H), 1,60-1,41 (m, 3H).

### Ejemplo 13

3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-isopropilpiridin-3-il)metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

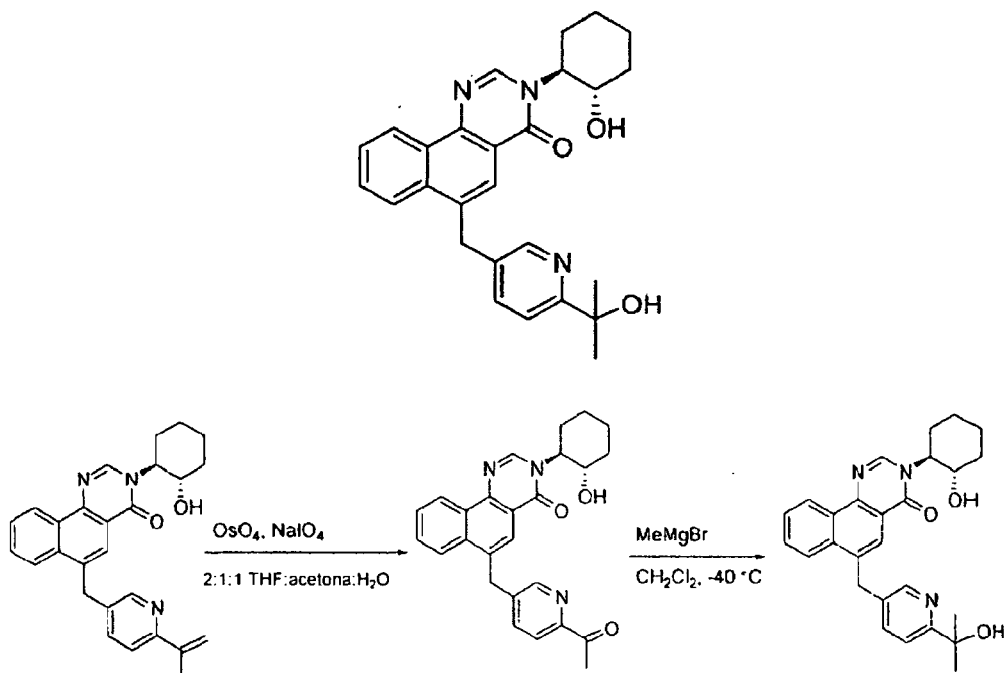


A una solución de rac-6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,250 g, 0,595 mmol) en 3 ml de THF y 0,5 ml de agua en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato potásico (0,091 g, 0,66 mmol), pinacol éster del ácido isopropenilborónico (0,200 g, 1,19 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)fenoceno]dicloropaldio (II), complejo 1:1 con DCM (10% en mol) (0,022 g, 0,030 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se repartió y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-isopropenilpiridin-3-il)metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 426,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05-9,03 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 3H), 1,58-1,44 (m, 3H).

A una solución del compuesto anterior (0,030 g, 0,71 mmol) en 3 ml de MeOH se le añadió paladio sobre carbono (10% en mol). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 h y después se filtró a través de una capa de Celite, que se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 428,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04-9,00 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,63-1,41 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

## Ejemplo 14

3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



- 5 Se preparó 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-isopropenilpiridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 13.

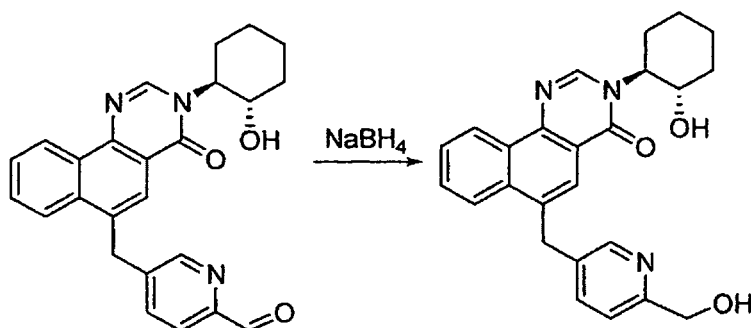
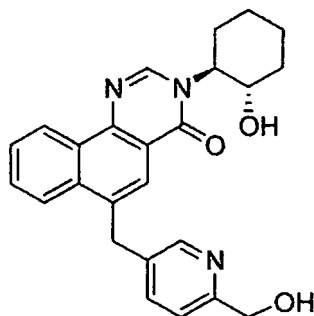
A una solución de 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-isopropenilpiridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona en 4 ml de una solución de THF:acetona:agua (2:1:1) se le añadieron peryodato sódico (0,075 g, 0,353 mmol), y tetraóxido de osmio (4% en peso en agua, 3 gotas de una pipeta de 9") y después de 4 h, se añadió más cantidad de tetraóxido de osmio (4% en peso en agua, 3 gotas de una pipeta de 9"). Después de 3 h más, la mezclas diluyó con acetato de etilo, se lavó con tiosulfato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando 6-[[6-acetilpiridin-3-il]metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 428,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04-9,02 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,71-64 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,60-1,42 (m, 3H).

A una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (0,010 g, 0,023 mmol) en 2 ml de diclorometano a -40 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,016 ml, solución 3,0 M de éter dietílico, 0,047 mmol). Después de 1 h a -40 °C, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso saturado, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 444,1 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12-9,10 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43-3,41 (m, 1H), 8,12-8,00 (m, 3H), 7,81-7,73 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,56-1,43 (m, 3H).

25

**Ejemplo 15**

rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(hidroximetil)piridina-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

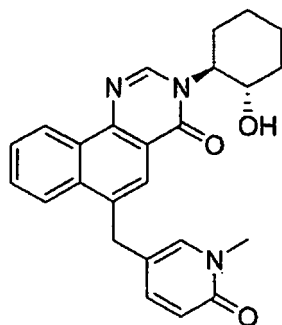


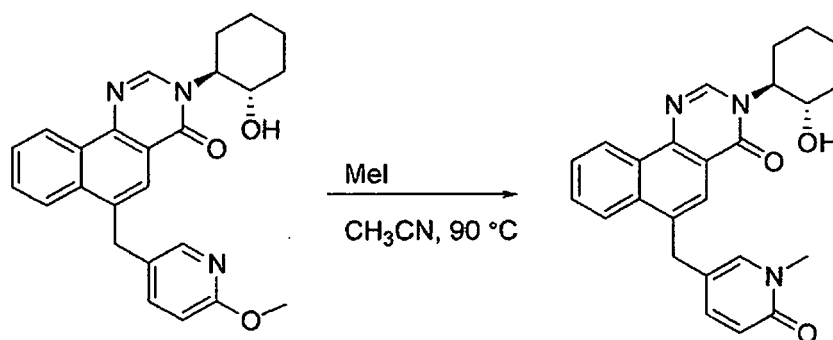
- 5 Se preparó rac-5-((3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)metil)piridina-2-carbaldehído mediante el mismo procedimiento que se ha descrito para la síntesis de 6-[(6-acetilpiridina-3-il)metil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona en el Ejemplo 14.

- A una solución de rac-5-((3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)metil)piridina-2-carbaldehído (0,070 g, 0,17 mmol) en 3 ml de MeOH se le añadió borohidruro sódico (0,0096 g, 0,25 mmol). Después de 1 h, la mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso saturado, se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 416,0 para [M+H]<sup>+</sup>:  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06-9,04 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,72-1,40 (m, 6H).

**Ejemplo 16**

rac-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-6-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



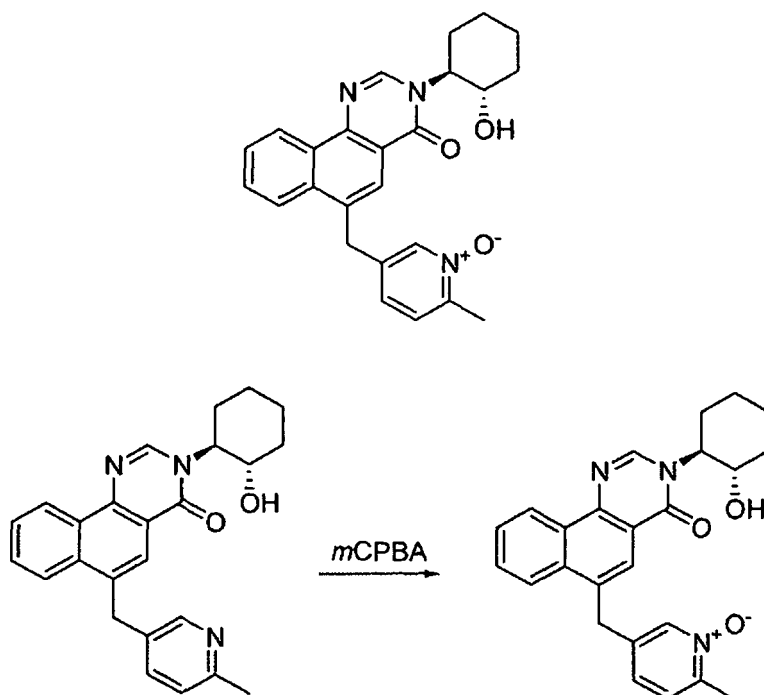


Se preparó rac-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 9.

5 A una solución de rac-3-[*trans*-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,025 g, 0,060 mmol) en 1 ml de acetonitrilo en un vial cerrado con un tapón de rosca se le añadió yodometano (0,031 g, 0,22 mmol). El recipiente se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 48 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 416,1 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07-9,05 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,28-1,88 (m, 5H), 1,59-1,44 (m, 3H).

#### Ejemplo 17

3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



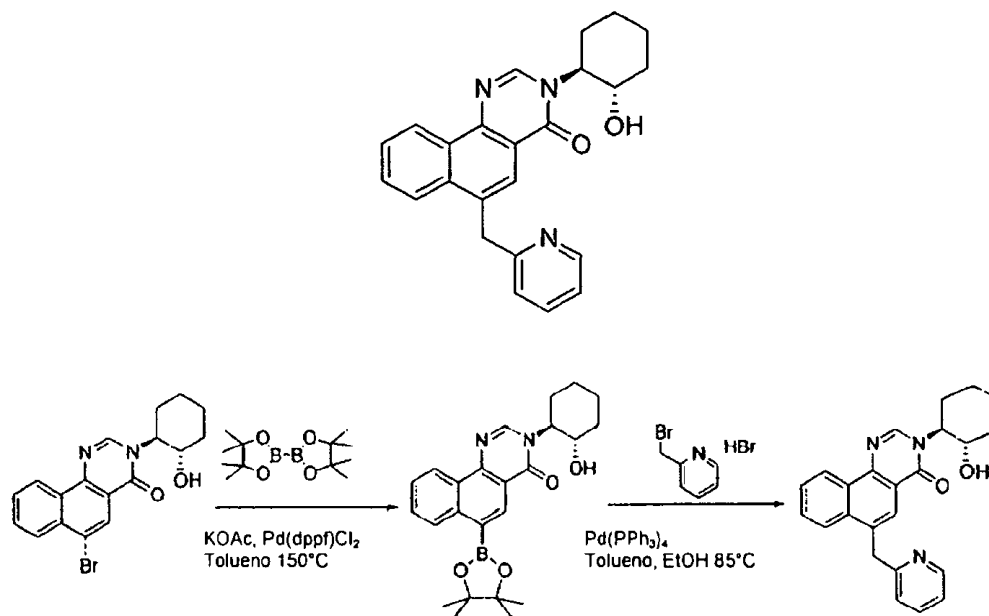
15 Se preparó 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 2.

20 A una suspensión de clorhidrato de 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,050 g, 0,12 mmol) en 0,6 ml de diclorometano se le añadió trietilamina (0,012 g, 0,12 mmol). Tras la disolución de la suspensión, se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (0,031 g, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con carbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de

protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 416,1967 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99-8,96 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,00 (s a, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,58-1,40 (m, 3H).

## 5 Ejemplo 18

3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-(piridin-2-ilmetil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



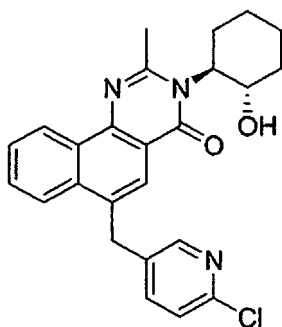
10 Se preparó 6-bromo-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 2.

15 A una solución de 6-bromo-3-[(1 S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,300 g, 0,804 mmol) en 6,5 ml de tolueno se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,225 g, 0,884 mmol), acetato potásico (0,158 g, 1,61 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo 1:1 con DCM (0,029 g, 0,040 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se irradió en un reactor para microondas a 150 °C durante 90 min, se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexanos, proporcionando 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona que dio un ión másico (EN+) de 421,0 para [M+H]<sup>+</sup>.

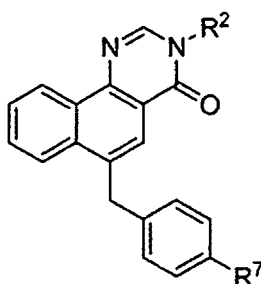
20 A una solución del compuesto que se ha preparado anteriormente (0,080 g, 0,190 mmol) en 1 ml de tolueno y 0,8 ml de etanol se le añadieron bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,048 g, 0,19 mmol), carbonato sódico (0,76 ml, acuoso 2 M, 1,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,143 g, 0,124 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con sulfato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 386,0 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06-9,04 (m, 1H), 8,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,02-4,91 (m, 2H), 4,67 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 3H).

**Ejemplo 19**

6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-2-metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

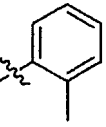
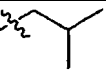
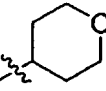
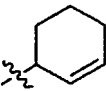
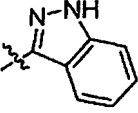
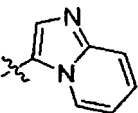
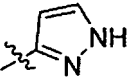
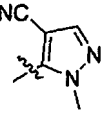
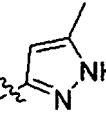
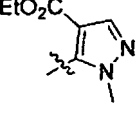
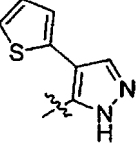


- 5 Usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 2 para la preparación de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona, sustituyendo *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal por *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, se obtuvo el compuesto del título que dio espectros de RMN de protones de acuerdo con la teoría y un ión másico (EN+) de 433,9 para [M+H]<sup>+</sup>: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,05-9,03 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,53-1,35 (m, 3H).
- 10 Los siguientes compuestos de fórmula (III) anterior, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, se representan a continuación en la Tabla 1. Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1-20. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

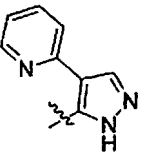
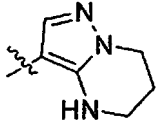
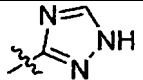
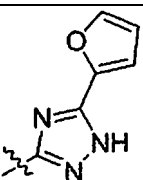
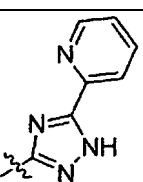
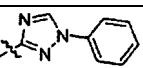
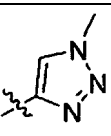
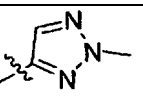
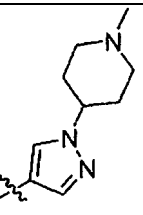
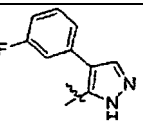
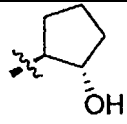
15 Tabla 1. Compuestos ejemplares de la Figura (III), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EM	Procedimiento
20	-		OMe	411,1527	Ejemplo 1
21	-	H	OMe	317,0	Ejemplo 1
22	-	Alilo	OMe	357,0	Ejemplo 1
23	-	Me	OMe	331,0	Ejemplo 1
24	-	Ph	OMe	392,9	Ejemplo 4
25	racémico		OMe	414,9	Ejemplo 1
26	-	3-piridilo	OMe	393,9	Ejemplo 4

(continuación)

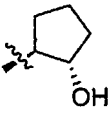
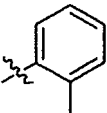
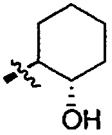
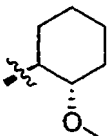
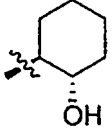

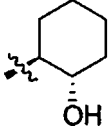

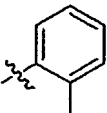
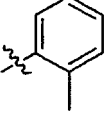

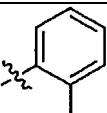

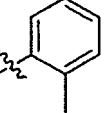
Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R'	EM	Procedimiento
27	-	4-piridilo	OMe	393,9	Ejemplo 4
28	-		OMe	407,0	Ejemplo 1
29	-		OMe	373,0	Ejemplo 1
30	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	OMe	369,94	Ejemplo 1
31	-		OMe	400,94	Ejemplo 1
32	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	OMe	360,99	Ejemplo 1
33	racémico		OMe	397,0	Ejemplo 1
34	-		OMe	433,1659	Ejemplo 1
35	-		OMe	433,1659	Ejemplo 3
36	-		OMe	383,1498	Ejemplo 3
37	-		OMe		Ejemplo 3
38	-		OMe	397,1653	Ejemplo 3
39	-		OMe	469,1859	Ejemplo 3
40	-		OMe	465,1376	Ejemplo 3

(continuación)

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	EM	Procedimiento
41	-		OMe	460,1755	Ejemplo 3
42	-		OMe	438,1925	Ejemplo 3
43	-		OMe	384,1456	Ejemplo 3
44	-		OMe	450,1563	Ejemplo 3
45	-		OMe	461,1723	Ejemplo 3
46	-		OMe	460,1762	Ejemplo 3
47	-		OMe	398,1608	Ejemplo 3
48	-		OMe	398,1605	Ejemplo 3
49	-		OMe	480,2408	Ejemplo 3
50	-		OMe	477,1723	Ejemplo 3
51	racémico		OMe	401,0	Ejemplo 1



(continuación)

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	EM	Procedimiento
52	racémico		Cl	404,9	Ejemplo 1
53	-		Cl	410,9	Ejemplo 1
54	racémico		Cl	418,9	Ejemplo 1
55	racémico		Cl	432,9	Ejemplo 1
56	racémico			464,9	Ejemplo 5
57	racémico			461,9	Ejemplo 5
58	-	PMB	OMe	437,0	Ejemplo 1
59	-		Ph	452,9	Ejemplo 5
60	-			457,0	Ejemplo 5
61	-			442,9	Ejemplo 6
62	-		H	377,0	Ejemplo 5

Los siguientes compuestos de la Figura (I) anterior, en la que  $R^3$  es hidrógeno y X, Y y Z son CH, se representan a continuación en la Tabla 2. Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1-19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

5

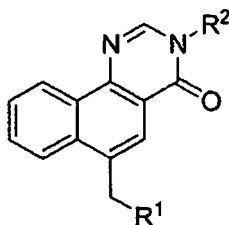


Tabla 2 - Compuestos ejemplares de Figura (I), en la que  $R^3$  es hidrógeno

Ejemplo Nº	Estereoespecificidad	$R^2$	$R^1$	EM	Procedimiento
63	-	H		336,97	Ejemplo 1
64	racémico			434,96	Ejemplo 1
65	(1S, 2S)			386,1	Ejemplo 18
66	(1S, 2S)			386,0	Ejemplo 18

Los siguientes compuestos de la Figura (II) anterior, en la que  $R^3$  es hidrógeno, se representan a continuación en la Tabla 3. Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1-19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

10

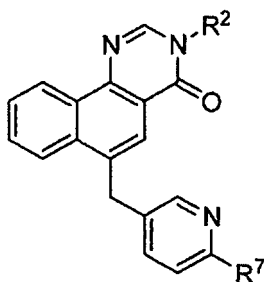
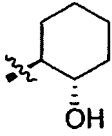

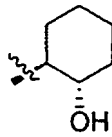

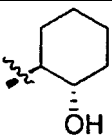

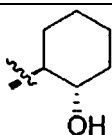
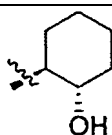
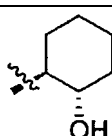
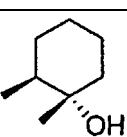
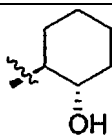

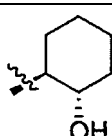

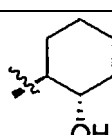

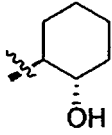
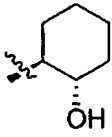
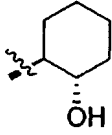
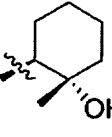
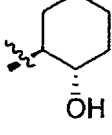
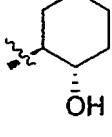
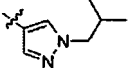
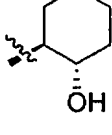

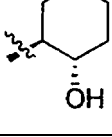

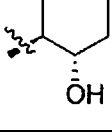

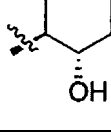



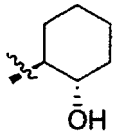
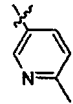
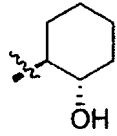
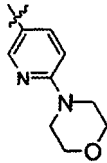
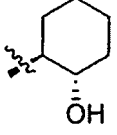
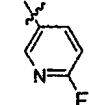
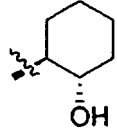
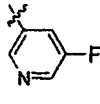
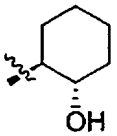
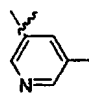
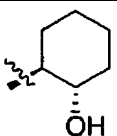
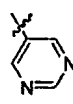
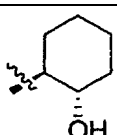
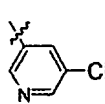
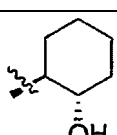
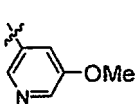
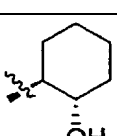
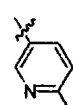
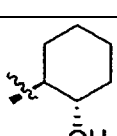

Tabla 3 - Compuestos ejemplares de Figura (II), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	EMAR	Procedimiento
67	racémico			465,9	Ejemplo 5
68	(1S, 2S)			466,0	Ejemplo 5
69	racémico			462,9	Ejemplo 5
70	racémico		Cl	419,9	Ejemplo 1
71	(1S, 2S)		Cl	420,1496	Ejemplo 2
72	racémico		Cl	420,0	Ejemplo 2
73	(1S, 2S)		Cl	434,1624	Ejemplo 2
74	racémico			451,9	Ejemplo 6
75	(1S, 2S)			452,0	Ejemplo 6
76	racémico			451,9	Ejemplo 6

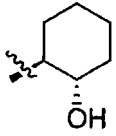

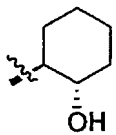

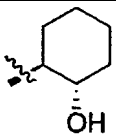

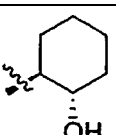

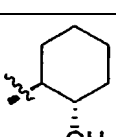
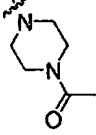
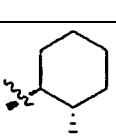
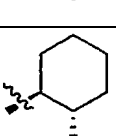
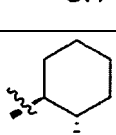
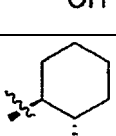
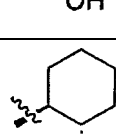
(continuación)

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EMAR	Procedimiento
77	racémico		NMe <sub>2</sub>	429,0	Ejemplo 8
78	racémico		Me	400,0	Ejemplo 7
79	(1S, 2S)		Me	400,0	Ejemplo 7
80	(1S, 2S)		Me	414,2174	Ejemplo 7
81	racémico		CN	411,0	Ejemplo 7
82	racémico			508,0	Ejemplo 5
83	racémico			451,9	Ejemplo 5
84	racémico			480,9	Ejemplo 5
85	racémico			492,9	Ejemplo 5
86	(1S, 2S)			493,0	Ejemplo 5

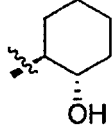
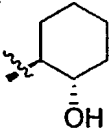
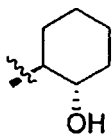

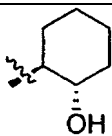

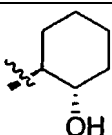

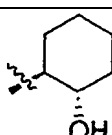

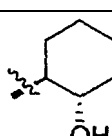
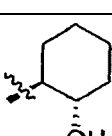
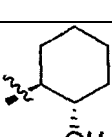
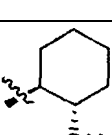
(continuación)

Ejemplo Nº	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EMAR	Procedimiento
87	racémico			476,9	Ejemplo 5
88	racémico			548,0	Ejemplo 5
89	(1S,2S)			481,0	Ejemplo 5
90	(1S, 2S)			481,0	Ejemplo 5
91	(1S, 2S)			477,0	Ejemplo 5
92	(1S, 2S)			464,0	Ejemplo 5
93	(1S, 2S)			497,0	Ejemplo 5
94	(1S, 2S)			493,0	Ejemplo 5
95	(1S, 2S)			477,0	Ejemplo 5
96	racémico			469,0	Ejemplo 8

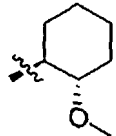
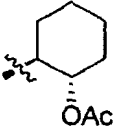
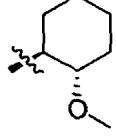
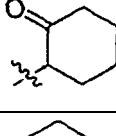
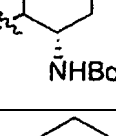
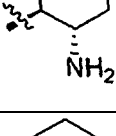
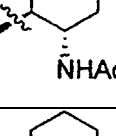
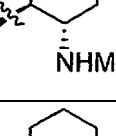
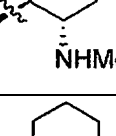
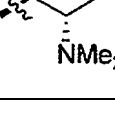
(continuación)

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EMAR	Procedimiento
97	racémico			486,9	Ejemplo 8
98	racémico			471,0	Ejemplo 8
99	(1S, 2S)			471,0	Ejemplo 8
100	racémico			484,0	Ejemplo 8
101	racémico			512,0	Ejemplo 8
102	racémico		SMe	431,9	Ejemplo 8
103	(1S, 2S)		SMe	432,0	Ejemplo 8
104	racémico		SO <sub>2</sub> Me	463,9	Ejemplo 8
105	racémico		vinilo	412,0	Ejemplo 13
106	racémico		Et	414,0	Ejemplo 13

(continuación)

Ejemplo Nº	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EMAR	Procedimiento
107	(1S,2S)		Et	414,0	Ejemplo 13
108	(1S, 2S)		CH <sub>2</sub> OH	416,0	Ejemplo 15
109	(1S, 2S)			426,0	Ejemplo 13
110	(1S, 2S)			428,0	Ejemplo 13
111	(1S, 2S)			428,0	Ejemplo 14
112	(1S, 2S)			444,1	Ejemplo 14
113	racémico		CHO	414,0	Ejemplo 14
114	racémico		OMe	415,9	Ejemplo 9
115	(1S, 2S)		OMe	416,0	Ejemplo 9
116	racémico		H	386,0	Ejemplo 1

(continuación)

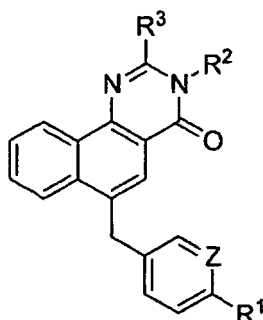
Ejemplo Nº	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	EMAR	Procedimiento
117	racémico		Cl	433,9	Ejemplo 11
118	racémico		Cl	461,9	Ejemplo 11
119	(1S, 2S)		Me	442,2128	Ejemplo 11
120	racémico		Cl	417,9	Ejemplo 10
121	(1S, 2S)		Cl	519,0	Ejemplo 12
122	(1S, 2S)		Cl	419,0	Ejemplo 12
123	(1S, 2S)		Cl	460,9	Ejemplo 12
124	(1S, 2S)		Cl	496,9	Ejemplo 12
125	(1S, 2S)		Cl	433,0	Ejemplo 12
126	(1S, 2S)		Cl	447,0	Ejemplo 12



(continuación)

Ejemplo N°	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	EMAR	Procedimiento
127	racémico			416,0	Ejemplo 16
128	(1S, 2S)			416,1967	Ejemplo 17

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que X e Y son CH, se representan a continuación en la Tabla 4. Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales proporcionados en los Ejemplos 1-19. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de reactivos disponibles en el mercado usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.



5

Tabla 4 - Compuestos ejemplares de Figura (II), en la que X e Y son hidrógeno

Ejemplo	Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Z	EMAR	Procedimiento
129	-		OMe	SMe	CH	457,4	Ejemplo 16
130	(1S, 2S)		Cl	Me	N	433,9	Ejemplo 19

10

La utilidad de los compuestos como moduladores alostéricos positivos del receptor M1 puede demostrarse por metodología conocida en la técnica, incluyendo por el ensayo descrito posteriormente. El ensayo se diseña para seleccionar compuestos que posean actividad moduladora en el receptor de acetilcolina muscarínico M1 u otros receptores muscarínicos expresados en células CHOnfat midiendo el calcio intracelular con un sistema lector de placas de captura de imágenes fluorométricas FLIPR<sup>384</sup>. El ensayo estudia el efecto de una o varias concentraciones de compuestos de ensayo en niveles de Ca<sup>2+</sup> basales o estimulados por acetilcolina usando FLIPR.

15

Se preparan compuestos y se someten a un período de preincubación de 4 minutos. A continuación, se añade una concentración única de CE<sub>20</sub> de acetilcolina a cada pocillo (3nM final). El nivel de Ca<sup>2+</sup> intracelular de cada muestra se mide y se compara con un control de acetilcolina para determinar cualquier actividad moduladora.

Células: Se siembran células CHOnfat/hM1, hM2, hM3 o hM4 24 horas antes del ensayo a una densidad de 18.000 células/pocillo (100 µl) en una placa de 384 pocillos. Medio de crecimiento de CHOnfat/hM1 y CHOnfat/hM3: se añade DMEM 90% (glucosa Hi); HI FBS 10%; L-glutamina 2 mM; NEAA 0,1 mM; Pen-Strep; y geneticina 1 mg/ml. Para células M2Gqi5CHOnfat y M4Gqi5CHOnfat, se añaden 600 µg/ml adicionales de higromicina.

Equipamiento: se usan placas de 384 pocillos, placa de adición de 120 µl; incubador Uniplate de 2 ml Whatman, 37 °C, CO<sub>2</sub> 5%; lavador de placas Skatron EMBLA-384; sistema de pipeteo Multimek; sistema Genesis Freedom 200; sistema mosquito; sistema de pipeteo de nanolitros Temo; y sistema de lectura de placas de captura de imágenes fluorométrica FLIPR<sup>384</sup>.

5 Tampones. Tampón de ensayo: solución salina equilibrada de Hank, con Hepes 20 mM, Probenecid 2,5 mM (Sigma P-8761) disuelto en primer lugar en NaOH 1 N, albúmina de suero bovino 1% (Sigma A-9647). Tampón de carga de colorante: tampón de ensayo más suero bovino fetal 1% y mezcla de Fluo-4 AM/ácido plurónico. Reserva de éster de Fluo-4 AM 2 mM en DMSO (Molecular Probes F-14202) concentración de 2 µM en tampón para una  
10 concentración final de 1 µM en el ensayo. Reserva de solución de ácido plurónico 20%, con concentración de 0,04% en el tampón, 0,02% en el ensayo.

Se mezclan 65 µl de Fluo-4 AM 2 mM con 130 µl de ácido plurónico 20%. Se añaden la solución resultante y 650 µl de FBS al tampón de ensayo para un volumen total de 65 ml. Controles positivos: 4-Br-A23187: 10 mM en DMSO; concentración final 10 µM. Acetilcolina: 10 mM en agua, reserva de trabajo tanto a 20 µM como a 30 µM en tampón de ensayo, concentración final de 10 µM. Esto se usa para comprobar la estimulación máxima de las células  
15 CHOK1/hM1. Se añade acetilcolina 20 µM (2x) en la parte de preincubación del ensayo, y se añade la reserva 30 µM (3x) en la segunda parte. Acetilcolina (CE<sub>20</sub>): 10 mM en agua, reserva de trabajo de 9 nM (3x), y la concentración final en el ensayo es 3 nM. Esta se usa después de la preincubación con compuestos de ensayo. La adición de la acetilcolina CE<sub>20</sub> a cada pocillo con un compuesto de ensayo determinará cualquier actividad moduladora. 24 pocillos contienen acetilcolina 3 nM sola como un control.

20 Determinación de la actividad de compuestos potenciales:

Placa de exploración: los compuestos se titulan en placas de 96 pocillos (columnas 2-11), DMSO 100%, comenzando a una concentración de 15 mM (concentración de reserva 150x) y diluciones en serie tres veces usando el sistema Genesis Freedom200. Se combinan cuatro placas de 96 pocillos en una placa de  
25 384 pocillos usando el sistema de pipeteo de nanolitros mosquito transfiriendo 1 µl de compuestos diluidos en serie a cada pocillo, y se añadió acetilcolina 1 mM (concentración de reserva 100 x) como control. Usando Temo, se añaden 49 µl de tampón de ensayo a cada pocillo de la placa de 384 pocillos justo antes del ensayo.

En una Uniplate de 2 ml Whatman de 96 pocillos, se pipetea acetilcolina 9 nM (3x) en pocillos correspondientes a los compuestos de exploración, y en pocillos de control. Se añade el control de acetilcolina 30 µM (3x) a los pocillos de control, y la placa agonista 3x se transfiere a una placa de 384 pocillos.  
30

Las células se lavan tres veces con 100 µl de tampón, dejando 30 µL de tampón en cada pocillo. Usando Multimek, se añaden 30 µl de tampón de carga de colorante a cada pocillo y se incuban a 37 °C, CO<sub>2</sub> 5% durante hasta una hora.

Después de 60 minutos, las células se lavan tres veces con 100 µl de tampón, dejando 30 µl de tampón en cada pocillo. La placa celular, placa de exploración y placa de adición de agonista se sitúan en la plataforma del FLIPR y se cierra la puerta. Se realiza un ensayo de señal para comprobar la fluorescencia de fondo y la señal de fluorescencia basal. Se ajusta la intensidad del láser si es necesario.  
35

Se proporcionan 4 minutos de preincubación con los compuestos de ensayo para determinar cualquier actividad agonista en el receptor M1 por comparación con el control de acetilcolina 1 mM. Después de la preincubación, se añade el valor CE<sub>20</sub> de acetilcolina (3 nM final) para determinar cualquier actividad moduladora.  
40

Puede encontrarse una descripción adicional del ensayo de FLIPR muscarínico en la solicitud de patente internacional WO2004/073639.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en el ensayo anteriormente mencionado, generalmente con un PI (punto de inflexión) de 10 µM (10.000 nM) o menos. El punto de inflexión se calcula a partir de los valores de FLIPR, y es una medida de la actividad. Un resultado tal es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como moduladores alostéricos de M1.  
45

Se proporcionan los valores de PI del ensayo anteriormente mencionado para compuestos ejemplares representativos de la invención (como se describe en el presente documento) a continuación en la Tabla 1:

Ejemplo nM	Valor de PI (nM)
1	51
2	21
3	1800

(continuación)

Ejemplo nM	Valor de PI (nM)
4	3500
5	8
6	31
7	74
8	93
9	73
10	1300
11	3600
12	> 10000
13	21
14	46
15	24
16	84
17	63
18	228
19	1428

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo del texto:

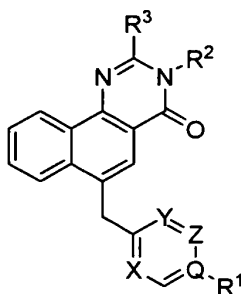
	Me:	metilo
	Et:	etilo
5	t-Bu:	terc-butilo
	Ar:	arilo
	Ph:	fenilo
	Bn:	bencilo
	DCE:	dicloroetileno
10	HMDS:	hexametildisilazano
	DMF:	dimetilformamida
	DMFDMA:	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
	THF:	tetrahidrofurano
	BOP:	hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio
15	Boc:	terc-butiloxicarbonilo
	TEA:	triethylamina
	TPAP:	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propil amonio
	NMO:	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metil morfolina
	ClZn:	Clorocinc
20	dppf:	difenilfosforoferrocenilo
	PMB:	<i>p</i> -metoxibencilo
	Ms:	mesilo
	Ac:	acetilo
	DMSO:	dimetilsulfóxido
25	DCM:	diclorometano
	<i>m</i> -CPBA:	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	DMEM:	Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Glucosa Alta)
	FBS:	suero fetal bovino
	ta:	temperatura ambiente
30	ac.:	acuoso
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
	EM:	espectrometría de masas

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden hacerse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, deleciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la invención se define por el alcance de las reivindicaciones que se indican a continuación y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de X, Y y Z es CH y Q es C, o uno de X, Y, Q y Z es N y los demás son CH o C, o X e Y son CH y Q, R<sup>1</sup> y Z están unidos para formar un grupo naftilo; R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 10 (3) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 (4) halógeno,  
 (5) -CN,  
 (6) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 15 (7) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (8) -alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (9) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>,  
 (10) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,
- en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más

- 20 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 25 (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>2</sub>,  
 (g) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, o  
 (h) oxo,

con la condición de que cuando Q sea N entonces R<sup>1</sup> esté ausente;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en

- 30 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 35 (4) un grupo heterocíclico, que es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene de cinco a doce átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 (5) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (6) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) -alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (8) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>,  
 40 (9) -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (10) -cicloalqueno C<sub>5-8</sub>,  
 (11) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,
- en la que dicho resto arilo, heteroarilo, heterocíclico, alquilo, alqueno, cicloalquilo y cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más

- 45 (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

- 5 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (e) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>,  
 (f) -alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (g) -CN,  
 (h) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (i) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 (j) oxo,  
 (k) arilo,  
 10 (l) un grupo heteroarilo que es un grupo cíclico o policíclico, que tiene de cinco a doce átomos en el anillo, dichos átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S,  
 (m) un grupo heterocíclico, que es un grupo cíclico o policíclico no aromático que tiene de cinco a doce átomos en el anillo seleccionados entre C, O, N o S, al menos uno de que es O, N o S  
 15 (n) -OC(=O)-R<sub>6</sub>,  
 en la que el resto alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,  
 (ii) -alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (iii) -Oalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 20 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (3) -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>,  
 en la que dicho resto R<sup>3</sup> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 25 (a) halógeno,  
 (b) ciano, y  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 30 (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo,  
 en la que dicho resto R<sup>4</sup>, R<sub>6</sub> o R<sub>8</sub> alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) ciano, y  
 35 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R<sub>5A</sub> y R<sup>5B</sup> se seleccionan entre el grupo que consiste en

- 40 (1) hidrógeno,  
 (2) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (4) -C(=O)-O-R<sub>6</sub>,  
 (5) -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>  
 o R<sub>5A</sub> y R<sup>5B</sup> están unidos junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo carbocíclico de 2-6 miembros, en el que uno o dos de los átomos de carbono del anillo se reemplaza opcionalmente por un nitrógeno, oxígeno o azufre;

- 45 m es 0 ó 1; y  
 n es 0, 1 ó 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es C, cada uno de X e Y es CH y Z es N.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es CH, y Q es C.  
 50

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X y Z es CH, Q es C e Y es N.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) halógeno,  
 (2) -CN,  
 (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (4) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 5 en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 10 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (f) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>, o  
 (g) oxo.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) arilo, o  
 (2) heteroarilo, en el que el resto R<sup>1</sup> arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 20 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (e) -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) hidroxilo,  
 (b) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (c) oxo.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) arilo,  
 (2) heteroarilo, o  
 (3) -alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dicho arilo, heteroarilo o alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 35 (e) -CN,  
 (f) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>,  
 (g) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 (h) oxo,  
 40 (i) arilo, y  
 (j) heteroarilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

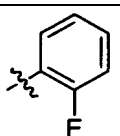
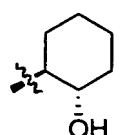
- rac-3-[trans-2-hidroxociclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-[(1S,2S)-2-hidroxociclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 6-(4-metoxibencil)-3-(5-metil)-1H-pirazol-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 6-(4-metoxibencil)-3-piridin-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 50 rac-3-[trans-2-hidroxociclohexil]-6-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-3-[trans-2-hidroxociclohexil]-6-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-5-({3-[trans-2-hidroxociclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il}metil)piridina-2-carbonitrilo;  
 rac-3-[trans-2-hidroxociclohexil]-6-[[6-metilsulfonil]piridina-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-3-[trans-2-hidroxociclohexil]-6-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 55 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-(2-oxociclohexil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-acetato de trans-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexilo;  
 N-[(1S,2S)-2-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]ciclohexil]acetamida;

3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-isopropilpiridin-3-il)metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-(hidroximetil)piridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 5 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metil-1-oxidopiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-(piridin-2-ilmetil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-2-metilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

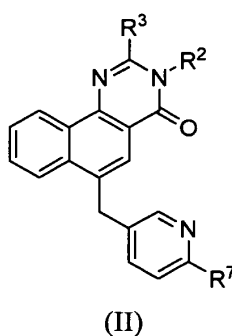
11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

10 rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 6-(4-metoxibencil)-3-(5-metil)-1H-pirazol-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 6-(4-metoxibencil)-3-piridin-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 15 rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-6-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;  
 rac-5-[(3-[trans-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[h]quinazolin-6-il)metil]piridina-2-carbonitrilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X e Y son CH, Q es C, y R<sup>1</sup>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y Z se representan a continuación:

R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Z
	OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH
	Cl	CH <sub>3</sub>	N
(1S, 2S)			

13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos,  
 en la que R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- 25 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) heteroarilo,  
 (4) halógeno,  
 (5) -CN,  
 30 (6) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (8) -alquenilo C<sub>2-6</sub>  
 (9) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>, y



(10)  $-NR^{5A}R^{5B}$ ,  
 en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alqueniilo está opcionalmente sustituido con uno o más

5

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) -O-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (d) -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (e)  $-C(=O)-(O)_m-R^6$ ,
- (f)  $-N(R^{5A}R^{5B})$ ,
- (g)  $-S(=O)_n-R^6$ , y
- (h) oxo.

10

14. Un compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R_3$  es hidrógeno y  $R_2$  y  $R^7$  se relacionan como se representa a continuación:

Estereoespecificidad	$R^2$	$R^7$
Racémica		
(1S, 2S)		
Racémica		
Racémica		Cl
(1S, 2S)		Cl
Racémica		Cl
(1S, 2S)		Cl
Racémica		
(1S, 2S)		

(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
Racémica		
Racémica		N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Racémica		CH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		CH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		CH <sub>3</sub>
Racémica		CN
Racémica		
Racémica		
Racémica		
Racémica		

(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
(1S, 2S)		
Racémica		
Racémica		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		

(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
Racémica		
Racémica		
Racémica		
(1S, 2S)		
Racémica		
Racémica		
Racémica		SCH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		SCH <sub>3</sub>
Racémica		SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Racémica		CH <sub>2</sub> =CH-

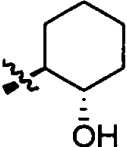
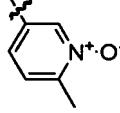
(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
Racémica		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		CH <sub>2</sub> OH
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
(1S, 2S)		
Racémica		CHO
Racémica		OCH <sub>3</sub>
(1S, 2S)		OCH <sub>3</sub>
Racémica		H

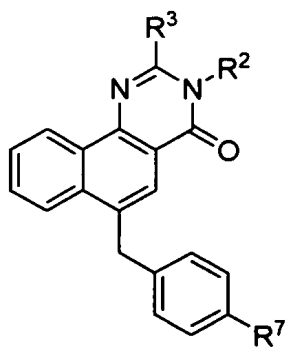
(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
Racémica		Cl
Racémica		Cl
(1S, 2S)		CH <sub>3</sub>
Racémica		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
(1S, 2S)		Cl
Racémica		

(continuación)

Estereoespecificidad	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
(1S, 2S)		

15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III):

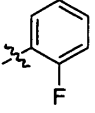
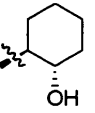
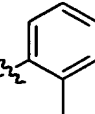
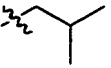
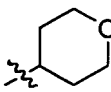
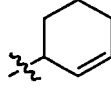
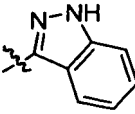
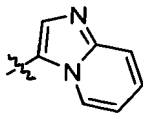
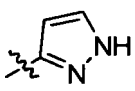


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha descrito anteriormente, y R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

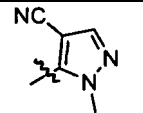
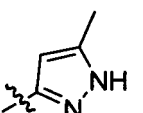
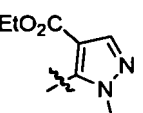
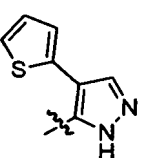
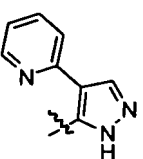
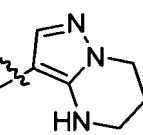
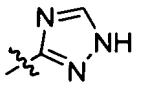
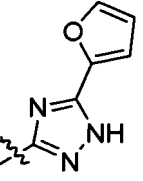
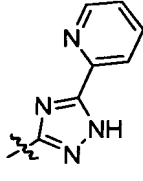
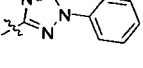
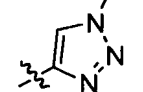
- 5 (1) hidrógeno,  
 (2) arilo,  
 (3) heteroarilo,  
 (4) halógeno,  
 (5) -CN,  
 10 (6) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (8) -alquenilo C<sub>2-6</sub>  
 (9) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>, y  
 (10) -NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>,  
 15 en la que dicho resto arilo, heteroarilo, alquilo y alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más
- (a) halógeno,  
 (b) hidroxilo,  
 (c) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (d) -alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 20 (e) -C(=O)-(O)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>  
 (f) -N(R<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>)<sub>2</sub>,  
 (g) -S(=O)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>, y  
 (h) oxo.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, y R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> se relacionan a partir del grupo que  
 25 consiste en

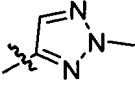
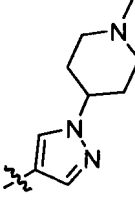
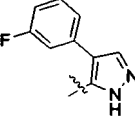
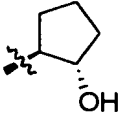
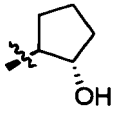
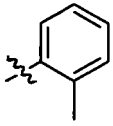
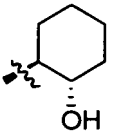
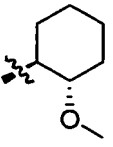
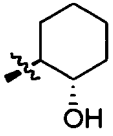

R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
	OCH <sub>3</sub>
H	OCH <sub>3</sub>
Alilo	OCH <sub>3</sub>
Me	OCH <sub>3</sub>
Ph	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
(racémico)	
3-piridilo	OCH <sub>3</sub>
4-piridilo	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
(racémico)	
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>



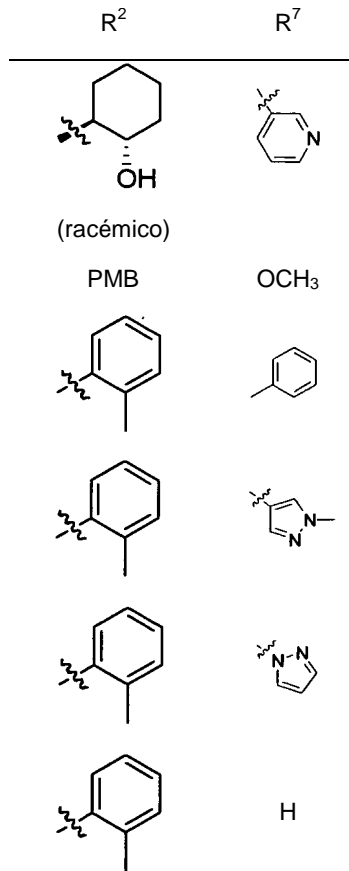
(continuación)

R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>

(continuación)

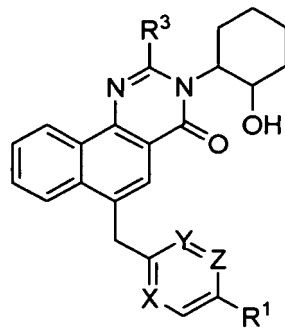
R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
	OCH <sub>3</sub>
(racémico)	
	Cl
(racémico)	
	Cl
	Cl
(racémico)	
	Cl
(racémico)	
	
(racémico)	

(continuación)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

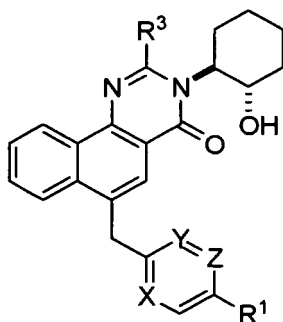
17. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sub>3</sub> son como se ha definido en la reivindicación 1.

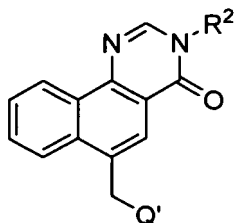
18. Un compuesto de la reivindicación 17, en el que el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de (IVA)



(IVA)

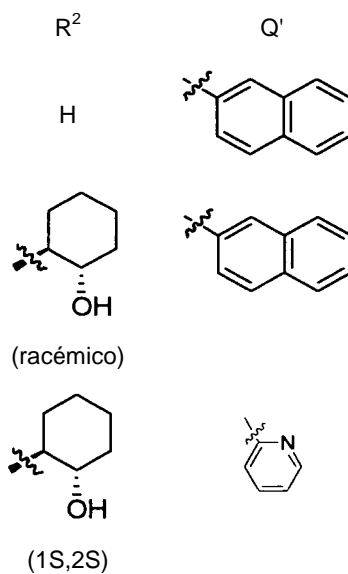
en la que los enlaces entre el nitrógeno de benzoquinazolina y el 1-carbono en el anillo ciclohexilo, y el enlace entre el hidroxilo y el 2-carbono en el anillo ciclohexilo, son *trans*.

19. Un compuesto de la reivindicación 17 ó 18, en el que cada uno de X e Y es CH y Z es N.
- 5 20. Un compuesto de la reivindicación 18 ó 19, en el que cada uno de X, Y y Z es CH.
21. Un compuesto de la reivindicación 18, en el que cada uno de X e Y es CH, Z es N, R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup> es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Un compuesto de fórmula (V),

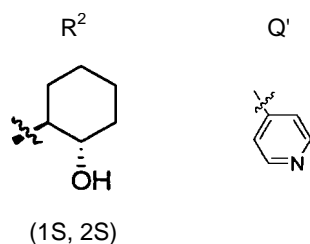


(V)

- 10 en la que R<sup>2</sup> y Q' están emparejados como se indica a continuación:



(continuación)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

10 25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediado por el receptor muscarínico M1, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos de dolor o del sueño.