

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 979**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2010 E 10812601 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2473048**

54 Título: **Moduladores alostéricos positivos del receptor M1 de piranilarilmetilbenzoquinazolinona**

30 Prioridad:

31.08.2009 US 238457 P

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

16.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUDUK, SCOTT D.;
CHANG, RONALD K. y
GRESHOCK, THOMAS J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 537 979 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 M1 de piranilarilmetilbenzoquinazolinona

5 Campo de la invención

La invención se dirige a una clase de compuestos de piranilarilmetilbenzoquinazolinona, sus sales, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento del cuerpo humano. En particular, la invención se dirige a una clase de compuestos de piranilarilmetilbenzoquinazolinona que son modulares alostéricos positivos del receptor muscarínico M1, y por tanto son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa común que afecta a los ancianos, dando como resultado un deterioro progresivo de la memoria, pérdida de las capacidades de lenguaje y visuoespaciales, y déficits de comportamiento. Las características de la enfermedad incluyen la degeneración de las neuronas colinérgicas de la corteza cerebral, hipocampo, prosencéfalo basa, y otras regiones del cerebro, ovillos neurofibrilares, y acumulación del péptido amiloide β (A β). A β es un aminoácido de 39-43 aminoácidos producidos en el cerebro mediante el procesamiento de la proteína precursora beta amiloide (APP) mediante la enzima que escinde la proteína beta amiloide ("beta secretasa" o "BACE") y gamma-secretasa. El procesamiento conduce a la acumulación de A β en el cerebro.

La neurotransmisión colinérgica implica la unión de la acetilcolina bien al receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) o al receptor muscarínico de la acetilcolina (mAChR). Se ha teorizado que la hipofunción colinérgica contribuye al deterioro cognitivo de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, los inhibidores de la acetil colinesterasa, que inhiben la hidrólisis de la acetilcolina, se han autorizado en Estados Unidos para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Aunque se ha demostrado que los inhibidores de la acetil colinesterasa han proporcionado cierta mejora cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, el tratamiento no ha demostrado alterar la patología subyacente del a enfermedad.

Una posible segunda diana farmacológica para contrarrestar la hipofunción colinérgica es la activación de los receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran distribuidos por todo el cuerpo. Se han identificado cinco receptores muscarínicos diferentes (M1-M5) en mamíferos. En el sistema nervioso central, los receptores muscarínicos están implicados en las funciones conductuales, sensoriales, motoras y autónomas. El receptor muscarínico M1, que es prevalente en la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado, parece tener un papel principal en el procesamiento cognitivo, y se cree que tiene un papel en la patofisiología de la enfermedad de Alzheimer. Véase Eglén et al, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2001,22:8, 409-414.

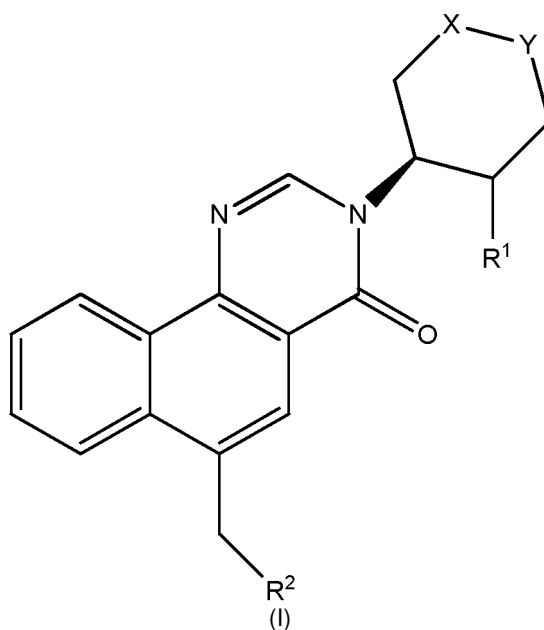
Además, a diferencia de los inhibidores de la colinesterasa, que se sabe que proporcionan solamente un tratamiento sintomático, los agonistas de M1 también tienen el potencial de tratar el mecanismo patológico subyacente de la enfermedad de Alzheimer. La hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer está vinculada tanto al β -amiloide como a la proteína tau hiperfosforada. La formación del β -amiloide puede afectar negativamente el acoplamiento del receptor muscarínico con las proteínas G. Se ha demostrado que la estimulación del receptor muscarínico M1 aumenta la formación del fragmento neuroprotector α APPs, evitando de esta manera la formación del péptido A β . Por tanto, los agonistas de M1 pueden alterar el procesamiento de APP y potenciar la secreción de α APPs. Véase Fisher, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84:101-112. Sin embargo, los ligandos de M1 que se han desarrollado y estudiado para la enfermedad de Alzheimer han producido efectos secundarios comunes a otros ligandos del receptor muscarínico, como sudoración, náuseas y diarrea. Véase Spalding et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 61:6, 1297-1302.

Los receptores muscarínicos son conocidos por incluir uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con los ligandos muscarínicos se unen al receptor primario o a los sitios ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505; S. Lazareno et al, *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 194-207. Véanse también los documentos US61/199740, US61/329,690; 61/286,122; 61/253,629; 61/247,705; 61/238,457; 61/208,331; 61/170,744; y WO2008/002621.

De esta forma, los compuestos de la presente invención, que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1, se cree que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de piranilarilmetilbenzoquinazolinona de la fórmula genérica (I)

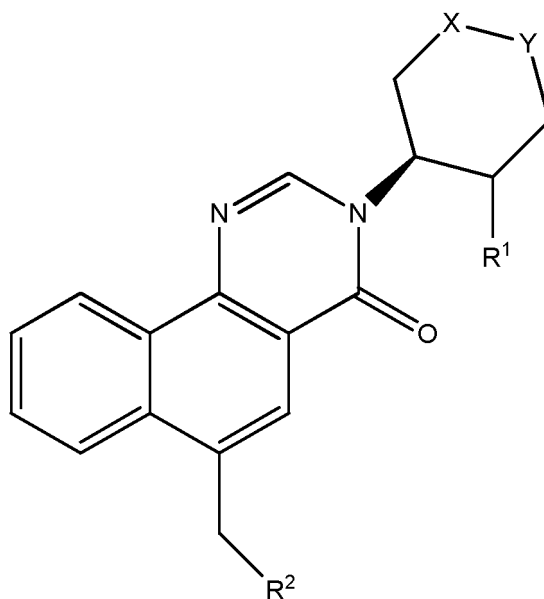


5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que son moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1.

También se describen métodos para tratar a un paciente (preferentemente un ser humano) para enfermedades o trastornos en los que está implicada la actividad del receptor M1, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades.

15 Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención se dirige a compuestos de quinolinona-pirazolona de la fórmula general (I)



y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que X-Y se selecciona del grupo que consiste en

- (1) $-O-CR^A R^B-$,
- (2) $-CR^A R^B-O-$,
- (3) $-CR^A R^B-SR^C-$,
- (4) $-CR^A R^B-NR^C-$, y
- (5) $-NR^C-CR^A R^B-$;

en el que cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno, y
- (b) -alquilo C_{1-6} , y

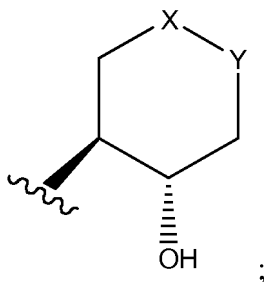
RC se selecciona entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno,
- (b) $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (c) alquilo C_{1-6} ,
- (d) $-C(=O)-CH_2-C_6H_5$,
- (e) $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno, y
- (2) hidroxilo,

siempre que cuando X-Y es $-O-CR^A R^B-$, $-CR^A R^B-O-$ o $-CR^A R^B-SR^C-$, entonces R^1 es hidroxilo en la posición isomérica *trans* tal como se representa gráficamente:



R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) arilo C_{6-10} , o
- (2) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S, en el que el grupo arilo o heteroarilo R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) $-NR^3 R^4$,
- (d) -alquilo C_{1-6} ,
- (e) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (f) alquenilo $-C_{2-8}$,
- (g) $-C(=O)-(O)_m R^5$,
- (h) $-C(=O)-NR^5$,
- (i) $-S(=O)_2 R^5$,
- (j) $-SR^5$,
- (k) $-CN$;
- (l) $-C_{6-10}$
- (m) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S,
- (n) $Si(R^6)_3$,
- (o) $=S$,

en el que el resto alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,

(c) alquilo C₁₋₆,

(d) -S-R⁶,

(e) -NR⁸R⁹,

(f) -O-alquilo C₁₋₆,

5 en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R³ y R⁴, o R⁸ y R⁹, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

(1) hidrógeno, o

10 (2) -alquilo C₁₋₆,

en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

15 (c) -O-alquilo C₁₋₆,

(d) -NR¹⁰R¹¹,

(e) -C(=O)-(O)_n-alquilo C₁₋₆,

20 o R³ y R⁴, o R⁸ y R⁹, se unen entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 4-6 miembros, en el que uno o dos de los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos por un nitrógeno, oxígeno o azufre, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más

(a) halógeno,

25 (b) hidroxilo,

(c) C-alquilo C₁₋₆,

(d) -O-alquilo C₁₋₆,

(e) -C(=O)-(O)_n-alquilo C₁₋₆;

30 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) -alquilo C₁₋₆,

(3) -cicloalquilo C₃₋₈,

35 (4) -alqueno C₂₋₈, o

(5) arilo C₆₋₁₀,

en el que el alquilo, cicloalquilo, alqueno o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más

(a) halógeno,

40 (b) hidroxilo,

(c) alquilo C₁₋₆,

(d) -O-alquilo C₁₋₆,

(e) -cicloalquilo C₃₋₈, o

(f) -arilo C₆₋₁₀;

45 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) hidrógeno, o

(2) -alquilo C₁₋₆;

50 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

(1) hidrógeno, o

(2) -alquilo C₁₋₆,

55 en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

(a) halógeno,

(b) hidroxilo,

60 (c) -O-alquilo C₁₋₆,

(d) -C(=O)-(O)_n-alquilo C₁₋₆,

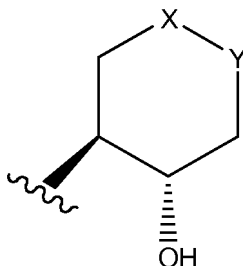
o R¹⁰ y R¹¹ están unidos entre sí con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 4-6 miembros, en el que uno o dos de los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos por un nitrógeno, oxígeno o azufre, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más

65

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alquilo C₁₋₆,
- (d) -O-alquilo C₁₋₆,
- (e) -C(=O)-(O)n-alquilo C₁₋₆;

m es 0 o 1;
n es 0, 1 o 2.

- 10 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), R¹ es hidroxilo. En una realización particular, el grupo hidroxilo R¹ está en la posición isomérica *trans*:



- 15 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), X-Y es -O-CR^AR^B- o -CR^AR^B-O-, en la que R^A y R^B son cada uno hidrógeno.

- 20 En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (I), X-Y es -CR^AR^B-SR^C, CR^AR^B-NR^C-, o -NR^C-CR^AR^B-, en la que R^A y R^B son cada uno hidrógeno, y R^C se selecciona entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno,
- (b) -C(=O)-alquilo C₁₋₆,
- (c) -C-alquilo C₁₋₆,
- (d) -C(=O)-CH₂-C₆H₅, y
- (e) -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆.

- 30 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), R² es -C₆₋₁₀ arilo (por ejemplo, fenilo), sustituido como se ha descrito anteriormente.

- En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), R² es heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, sustituido como se ha descrito anteriormente.

- 35 Un grupo heteroarilo R² ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo).

- 40 Otro grupo heteroarilo R² ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y N→O, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N o N→O (por ejemplo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R² es piridilo.

- 45 Otro grupo heteroarilo R² ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es O, N, N→O o S (por ejemplo, quinolina, benzotiazol, dioxolopiridina, benzotiadiazol, imidazopiridina, pirrolopiridina y dihidropirrolopiridina).

- 50 En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), cuando R² es -arilo C₆₋₁₀, el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) -NR³R⁴,
- (c) -O-alquilo C₁₋₆, o
- (d) -alquilo C₁₋₆,
- (e) alqueno C₂₋₈,
- (f) -arilo C₆₋₁₀,
- (g) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, en el que el grupo alquilo, alqueno, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
- (ii) alquilo C₁₋₆,
- (iii) -NR⁸R⁹,
- (iv) -O-alquilo C₁₋₆,

5

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

10

- (a) halógeno
- (b) -O-alquilo C₁₋₆,
- (c) -alquilo C₁₋₆,
- (d) arilo C₆₋₁₀,
- (e) heteroarilo que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

15

20

- (i) halógeno,
- (ii) -alquilo C₁₋₆,
- (iii) -NR⁸R⁹,
- (iv) -O-alquilo C₁₋₆,

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

25

En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y N→O, en el que uno o dos átomos del anillo es N o N→O, el heteroarilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

30

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) -NR³R⁴,
- (d) -O-alquilo C₁₋₆,
- (e) -alquilo C₁₋₆,
- (f) alquenilo -C₂₋₈,
- (g) -C(=O)-(O)_m-R⁵,
- (h) -C(=O)-NR⁵,
- (i) -S(=O)₂-R⁵,
- (j) -SR⁵,
- (k) -CN;
- (l) arilo C₆₋₁₀,

35

- (m) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,

40

- (n) Si(R⁶)₃, o

45

- (o) =S,

en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
- (ii) hidroxilo
- (iii) -alquilo C₁₋₆,
- (iv) -S-R⁶,
- (v) -NR⁸R⁹,
- (vi) -O-alquilo C₁₋₆,

50

55

en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En una realización particular de los compuestos de fórmula (I), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es N, N→O, O o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

60

- (a) halógeno,
- (b) -NR³R⁴,
- (c) -O-alquilo C₁₋₆,
- (d) -alquilo C₁₋₆,

65

- (e) -arilo -C₆₋₁₀,
- (f) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los

átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, en el que el grupo alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
- (ii) alquilo C₁₋₆,
- (iii) -NR^aR^a,
- (iv) -O-alquilo C₁₋₆,

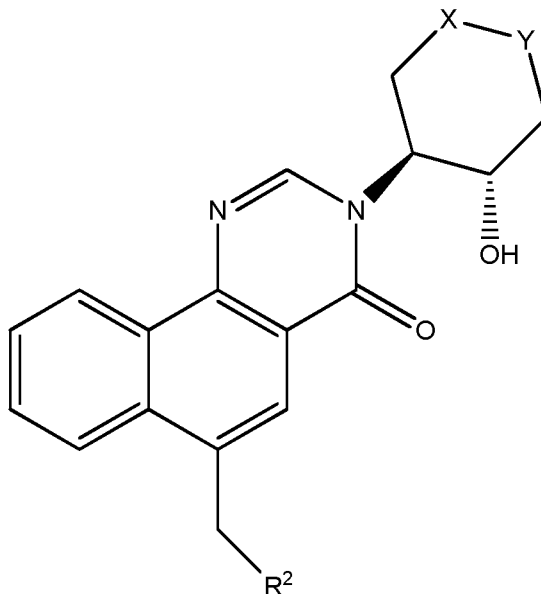
en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

La invención también se dirige a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que está implicado en receptor M1, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor y trastornos del sueño.

La invención también se dirige a medicamentos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que está implicado en receptor M1, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor y trastornos del sueño, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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



(II)

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que X, Y y R² son como se han descrito anteriormente.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), X-Y es -O-CR^AR^B- o -CR^AR^B-O-, en la que R^A y R^B son cada uno hidrógeno.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (II), X-Y es -CR^AR^B-SR^C, CR^AR^B-NR^C-, o -NR^C-CR^AR^B-, en la que R^A y R^B son cada uno hidrógeno, y R^C se selecciona entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno,
- (b) -C(=O)-alquilo C₁₋₆,
- (c) -C-alquilo C₁₋₆,

- (d) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,
 (e) $-\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} .

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), R^2 es $-\text{C}_{6-10}$ arilo (por ejemplo, fenilo), sustituido como se ha descrito anteriormente.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), R^2 es heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, sustituido como se ha descrito anteriormente.

Un grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo).

Otro grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y $\text{N}\rightarrow\text{O}$, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N o $\text{N}\rightarrow\text{O}$ (por ejemplo, piridilo, N -óxido de piridilo, pirimidinilo). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R^2 es piridilo.

Otro grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$, O o S (por ejemplo, quinolina, benzotiazol y piridinilpirrol).

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), cuando R^2 es $-\text{arilo } \text{C}_{6-10}$, el arilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

- (a) halógeno,
 (b) $-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 (c) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , o
 (d) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (e) alquenilo C_{2-8} ,
 (f) $-\text{arilo } \text{C}_{6-10}$,
 (g) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, en el que el resto alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
 (ii) alquilo C_{1-6} ,
 (iii) $-\text{NR}^8\text{R}^9$,
 (iv) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), cuando R^2 es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

- (a) halógeno,
 (b) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (c) alquilo C_{1-6} ,
 (d) $-\text{arilo } \text{C}_{6-10}$,
 (e) heteroarilo que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ o S, en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
 (ii) $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$,
 (iii) $-\text{NR}^8\text{R}^9$,
 (iv) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ,

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), cuando R^2 es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y $\text{N}\rightarrow\text{O}$, en el que uno o dos átomos del anillo es N o $\text{N}\rightarrow\text{O}$, el heteroarilo está opcionalmente sustituidos con uno o más

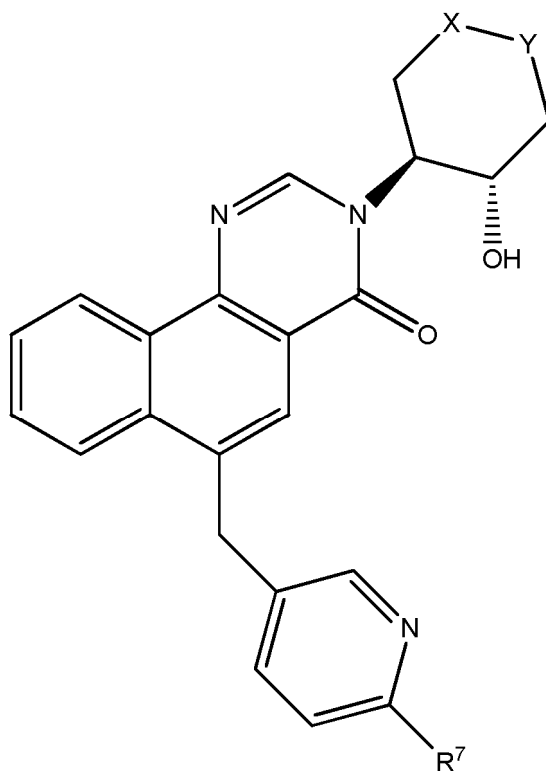
- 5 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) $-NR^3R^4$,
 (d) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 (e) alquilo C_{1-6} ,
 (f) alquenoilo $-C_{2-8}$,
 (g) $-C(=O)-(O)_m-R^5$,
 (h) $-C(=O)-NR^5$,
 (i) $-S(=O)_2-R^5$,
 10 (j) $-SR^5$,
 (k) $-CN$;
 (l) arilo C_{6-10} ,
 (m) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S,
 15 (n) $Si(R^6)_3$,
 en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 20 (i) halógeno,
 (ii) hidroxilo
 (iii) $-alquilo C_{1-6}$,
 (iv) $-S-R^5$,
 (v) $-NR^8R^9$,
 (vi) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 25 en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), cuando R^2 es un grupo heteroarilo que tiene nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es N, $N \rightarrow O$, O o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 30 (a) halógeno,
 (b) $-NR^3R^4$,
 (c) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 (d) $-alquilo C_{1-6}$,
 35 (e) arilo C_{6-10} ,
 (f) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S,
 en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más
 40 (i) halógeno,
 (ii) alquilo C_{1-6} ,
 (iii) $-NR^8R^9$,
 (iv) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 45 en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

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



(III)

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que X e Y son como se ha descrito anteriormente, y R^7 se ha seleccionado del grupo que consiste en

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) $-NR^3R^4$,
- (4) -alquilo C_{1-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (6) -alquenilo C_{2-8} ,
- (7) $-C(=O)-(O)_m-R^5$,
- (8) $-C(=O)-N R^5$,
- (9) $-S(=O)_2-R^5$,
- (10) $-SR^5$,
- (11) -CN;
- (12) arilo C_{6-10} ,
- (13) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S,
- (14) $Si(R^6)_3$,
- (15) $=S$, o
- (16) hidrógeno,
- (17) en el que el resto alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} ,
- (c) $-S-R^6$,
- (d) $-NR^8R^9$,
- (e) -Oalquilo C_{1-6} ,

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

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

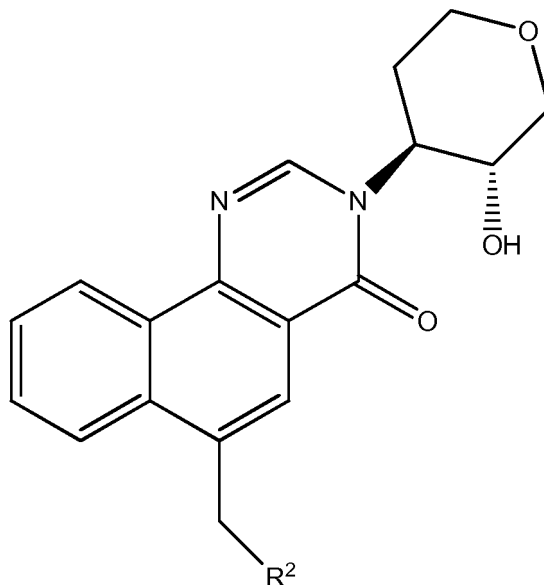
- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) $-NR^3R^4$,

- (4) -alquilo C_{1-6} ,
 (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
 (6) $-S(=O)_2-R^5$, o
 (7) $-SR^5$.

En realizaciones particulares de compuestos de fórmula (III), X-Y se selecciona del grupo que consiste en

- (1) $-O-CR^A R^B-$, o
 (2) $-CR^A R^B-O-$.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (IV)



donde $-R^2-$ es como se ha descrito anteriormente.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (IV), R^2 es $-C_{6-10}$ arilo (por ejemplo, fenilo), sustituido como se ha descrito anteriormente.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (IV), R^2 es heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ o S, al menos uno de los cuales es O, N, $N \rightarrow O$ o S, sustituido como se ha descrito anteriormente.

Un grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, $N \rightarrow O$ y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, $N \rightarrow O$ o S (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo).

Otro grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y $N \rightarrow O$, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N o $N \rightarrow O$ (por ejemplo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo). Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R^2 es piridilo.

Otro grupo heteroarilo R^2 ilustrativo corresponde a los heteroarilos que tienen nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es N, $N \rightarrow O$, O o S (por ejemplo, quinolina, benzotiazol, dioxolopiridina, benzotiadiazol, imidazopiridina, pirrolopiridina y dihidropirrolopiridina).

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (IV), cuando R^2 es -arilo C_{6-10} , el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
 (b) $-NR^3 R^4$,
 (c) -O-alquilo C_{1-6} , o
 (d) -alquilo C_{1-6} ,
 (e) alquenilo C_{2-8} ,
 (f) -arilo C_{6-10} ,
 (g) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los

átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, en el que el grupo alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 5 (i) halógeno,
(ii) -alquilo C₁₋₆,
(iii) -NR⁸R⁹,
(iv) -O-alquilo C₁₋₆,

en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 10 En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (IV), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 15 (a) halógeno,
(b) -alquilo C₁₋₆,
(c) alquilo C₁₋₆,
(d) -arilo C₆₋₁₀,
(e) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,
20 en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (i) halógeno,
(ii) alquilo C₁₋₆,
25 (iii) -NR⁸R⁹,
(iv) -O-alquilo C₁₋₆,

en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 30 En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (IV), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y N→O, en el que uno o dos átomos del anillo es N o N→O, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
35 (b) hidroxilo,
(c) -NR³R⁴,
(d) -O-alquilo C₁₋₆,
(e) alquilo C₁₋₆,
(f) alquenilo -C₂₋₈,
40 (g) -C(=O)-(O)_m-R⁵,
(h) -C(=O)-NR⁵,
(i) -S(=O)₂-R⁵,
(j) -SR⁵,
(k) -CN;
45 (l) arilo C₆₋₁₀,
(m) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,
(n) Si(R⁶)₃, o
(o) =S,
50 en el que el resto alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (iii) halógeno,
(iv) hidroxilo
(iv) alquilo C₁₋₆,
55 (vi) -S-R⁵,
(b) -NR⁸R⁹,
(vii) -O-alquilo C₁₋₆,
en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 60 En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula (II), cuando R² es un grupo heteroarilo que tiene nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O y S, en el que uno, dos o tres de los átomos del anillo es N, N→O, O o S, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
65 (b) -NR³R⁴,
(c) -O-alquilo C₁₋₆,

(d) -alquilo C₁₋₆,
 (e) arilo C₆₋₁₀,
 (f) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,
 en el que el grupo alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

(i) halógeno,
 (ii) -alquilo C₁₋₆,
 (iii) -NR⁸R⁹,
 (iv) -O-alquilo C₁₋₆,
 en el que el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Las realizaciones específicas de la fórmula (I) se describen en el presente documento como los Ejemplos 1-163, incluyendo 1-37, tal como se define a continuación:

6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-metiltio)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(piridin-3-ilmetil)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 5-[(3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il)metil]piridin-2-carbonitrilo;
 6-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-acetilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-(4-morfolin-4-ilbencil)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(2-Cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 ácido
 5-[(3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il)metil]piridin-2-carboxílico;
 5-[(3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il)metil]-*H*,*H*-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1-metoxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[6-(Fluorometil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[6-(Difluorometil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(2-Cloro-1-oxidopiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(2-Fluoropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-etioxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-hidroxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-6-[(6'-metil-2,3-bipiridin-5-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-piperidin-4-ilbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se dirige a un compuesto de las fórmulas (II) a (IV) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor M1, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor y trastornos del sueño, administrando al paciente un compuesto de las fórmulas (II) a (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se dirige a medicamentos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o trastornos en un paciente (preferentemente un ser humano) en el que está implicado el receptor M1, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, esquizofrenia, trastornos del dolor, y trastornos del sueño, que comprende un compuesto de las fórmulas (II) a (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Cuando una variable aparece una vez en cualquiera de las fórmulas (II) a (IV), o en uno de sus sustituyentes, las apariciones individuales de dicha variable son independientes entre sí, a menos que se especifique otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilo C_{1-10} significa un grupo alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono). Los grupos alquilo preferidos para su uso en la invención son grupos alquilo C_{1-6} , que tiene de uno a seis átomos. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares. alquilo C_0 significa un enlace.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un doble enlace carbono-carbono y el número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquenilo C_{2-10} significa un grupo alquenilo que tiene de dos a diez átomos de carbono). Los grupos alquenilo preferidos para su uso en la invención son grupos alquenilo C_{2-6} , que tienen de dos a seis átomos de carbono. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen etenilo y propenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene el número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-12} significa 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 monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, espirociclos, y carbociclos de anillos condensados y en forma de puente.

Los grupos cicloalquilo preferidos para su uso en la invención son grupos cicloalquilo C_{3-8} monocíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo en forma de puente ilustrativos incluyen adamantilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo condensados ilustrativos incluyen decahidronaftaleno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo cíclico aromático. Los grupos arilo preferidos tienen de seis a diez átomos de carbono. El término "arilo" incluye sistemas de anillos múltiples tales como sistemas de anillo simple. Los grupos arilo preferidos para su uso en la invención incluyen fenilo y naftilo.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un grupo cíclico o policíclico que tiene de cinco a doce átomos del anillo seleccionados entre C, N, N→O, O y S, en el que al menos un heteroátomo del anillo es O, N, N→O o S, y en el que al menos uno de los anillos constituyentes es aromático. Los grupos heteroarilo ilustrativos para su uso en la invención incluyen carbazolilo, carbolinilo, cromenilo, cinolinilo, 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, triacnilo y triazolilo, y sus N-óxidos.

Un subgrupo de grupos heteroarilo tiene cinco átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O o S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S. Los grupos heteroarilo ilustrativos en esta realización son imidazolilo, pirazolilo y tiazolilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N y N→O, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N o N→O. Los grupos heteroarilo ilustrativos en esta realización son piridilo, N-óxido de piridilo y pirimidinilo.

Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O y S, en el que uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S. Los grupos heteroarilo ilustrativos en esta realización son quinolina, benzotiazol, dioxolopiridina, benzotiadiazol, imidazopiridina, pirrolopiridina y dihidropirrolopiridina.

El término "heteroarilo" incluye también 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 ilustrativo que es parcialmente aromático es benzodioxol.

Cuando un grupo heteroarilo como se define en el presente documento está sustituido, el sustituyente puede estar unido a un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o a un heteroátomo del anillo (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permita la sustitución. Preferentemente, el sustituyente está unido a un átomo de carbono del anillo. De manera similar, cuando un grupo heteroarilo está definido como un sustituyente en el presente documento, el punto de unión puede estar en un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o a un heteroátomo del anillo (*es decir*, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permita la unión. Preferentemente, la unión está en un átomo de carbono del anillo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La síntesis independiente de los compuestos enriquecidos enantioméricamente o diastereoméricamente, o sus separaciones cromatográficas, se puede conseguir como es conocido en la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos de tal forma que se aíslan los enantiómeros o diastereómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos 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 métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es frecuentemente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por medios cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la materia.

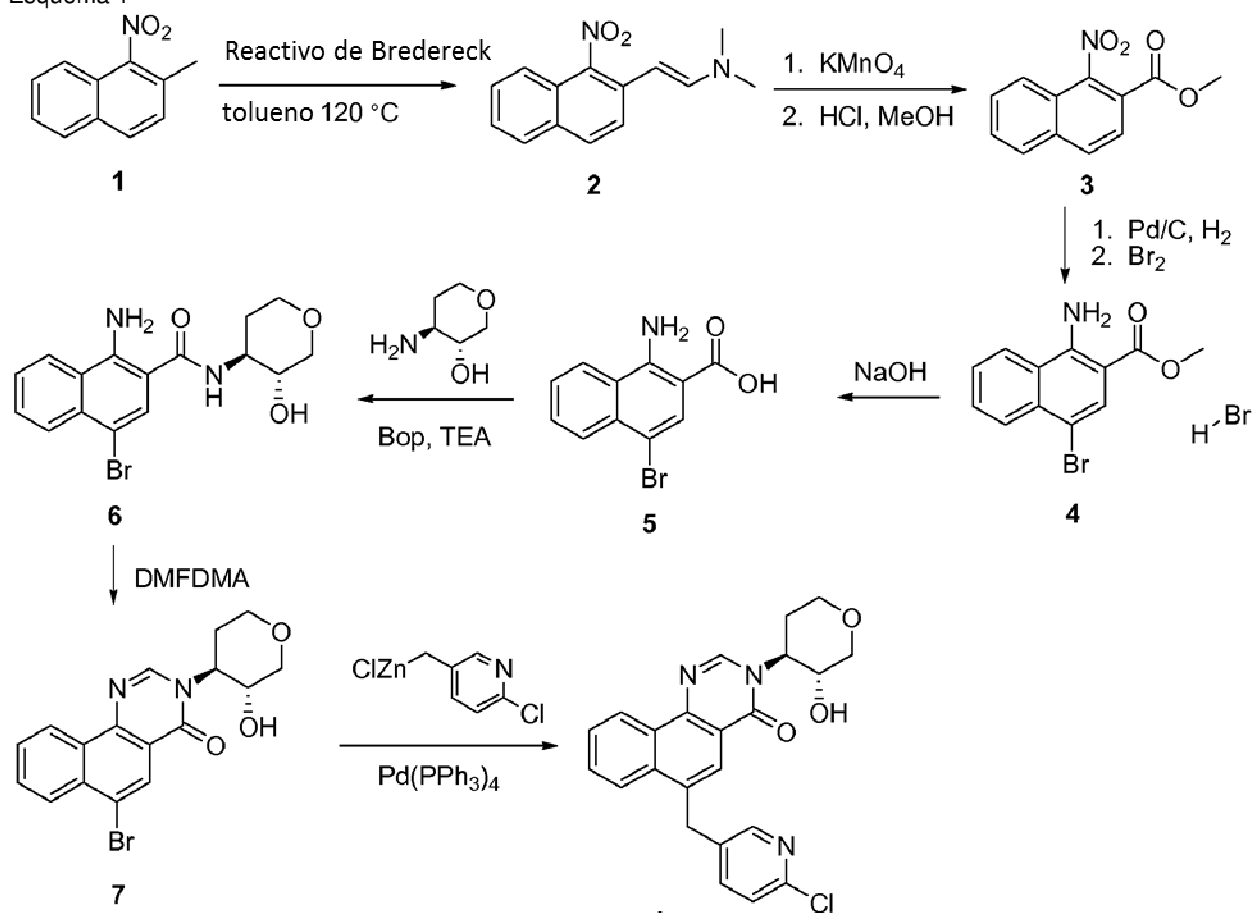
Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero diastereómero o compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

en los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérico. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior, o puede proporcionar un compuesto útil como un compuesto convencional para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos con la Fórmula I genérica isotópicamente enriquecidos se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivo y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción, en el que las variables se han definido antes, o se han derivado, usando materiales de partida fácilmente disponibles, a partir de reactivos y procedimientos sintéticos convencionales. También es posible usar variantes que sean conocidas por sí mismas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, pero no se mencionan con mayor detalle.

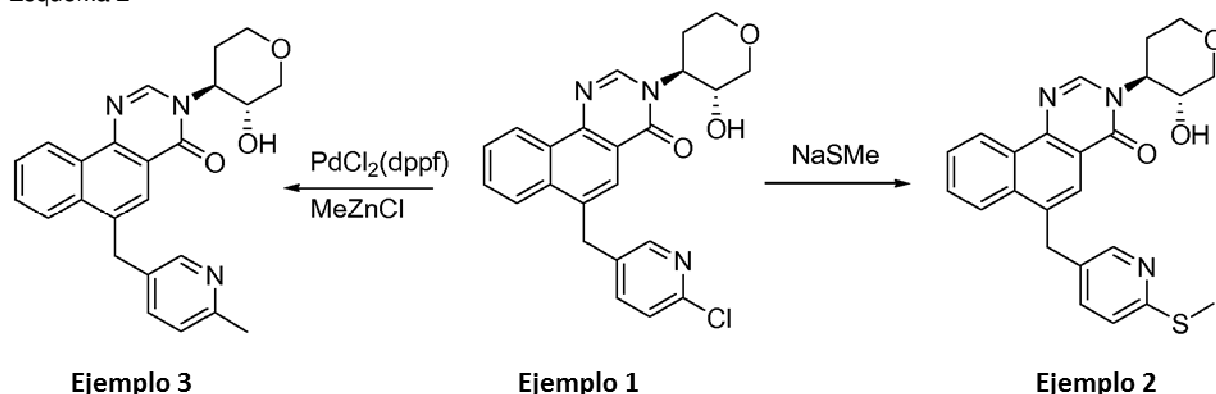
La presente invención proporciona también un método para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la invención.

Esquema 1



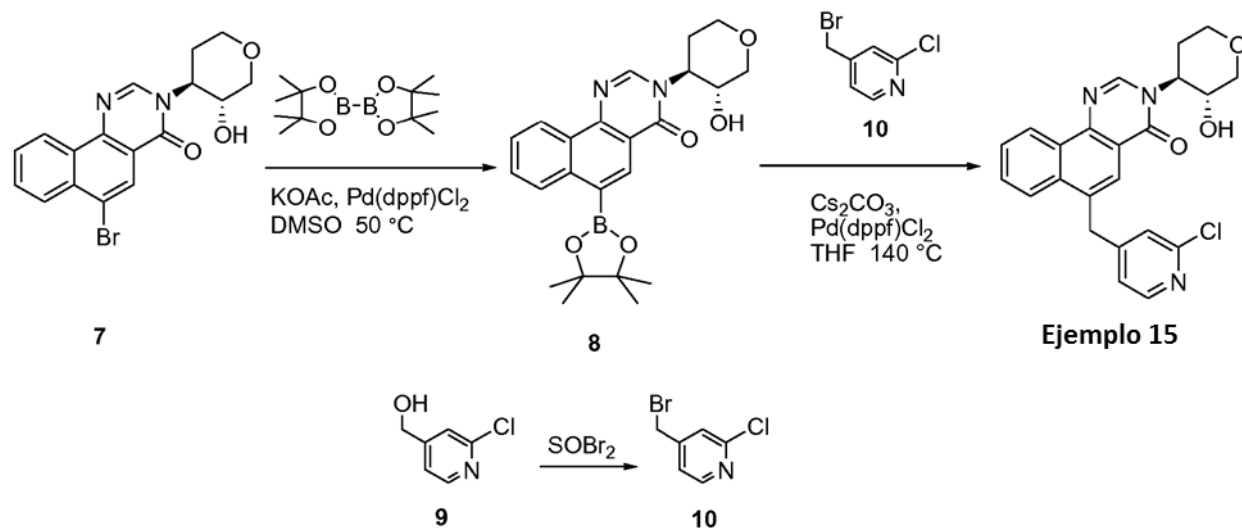
- 5 Una síntesis general se muestra en el Esquema 1. El tratamiento del 2-metil-1-nitronaftaleno **1** con el reactivo de Bredereck da como resultado el compuesto **2**. La oxidación de **2** con un reactivo como el permanganato de potasio seguido por la esterificación usando metanol anhidro saturado con HCl proporciona el éster **3**. La reducción del grupo nitro mediante un catalizador tal como el paladio sobre carbono bajo atmósfera de hidrógeno va seguido por bromación con bromo para dar como resultado **4**. La hidrólisis de **4** usando una base tal como hidróxido de sodio da como resultado el ácido **5**. La formación del enlace amida (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol usando un reactivo de acoplamiento tal como el BOP (hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio) da como resultado **6**. La ciclación de **6** a benzoquinazolinona **7** está mediada por el dimetilformamida dimetilacetil. Finalmente, el acoplamiento cruzado de Negishi de **7** con el reactivo de cinc adecuado usando un catalizador tal como tetraquis trifenilfosfina paladio en un disolvente tal como THF da como resultado el Ejemplo 1.

Esquema 2



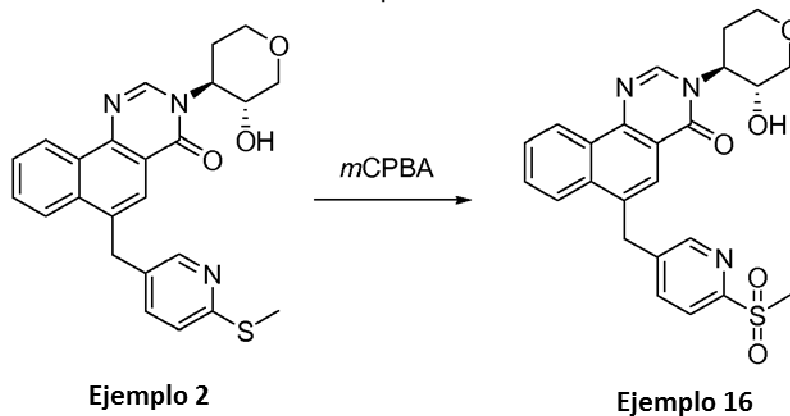
Como se muestra en el Esquema 2, El Ejemplo 1 se puede transformar en otros numerosos ejemplos. El desplazamiento del cloruro con un nucleófilo tal como trimetóxido de sodio en un solvente tal como DMSO o DMF a temperatura elevada da como resultado el Ejemplo 2. El acoplamiento cruzado del metal de transición del Ejemplo 1 con un organometálico tal como cloruro de metilcinc usando un catalizador tal como paladio en un disolvente adecuado tal como THF da como resultado el Ejemplo 3. Se pueden también emplear numerosos otros organometálicos, como los ácidos borónicos, ésteres de boronato, sales de fluoroborato de potasio, y reactivos de estaño.

Esquema 3



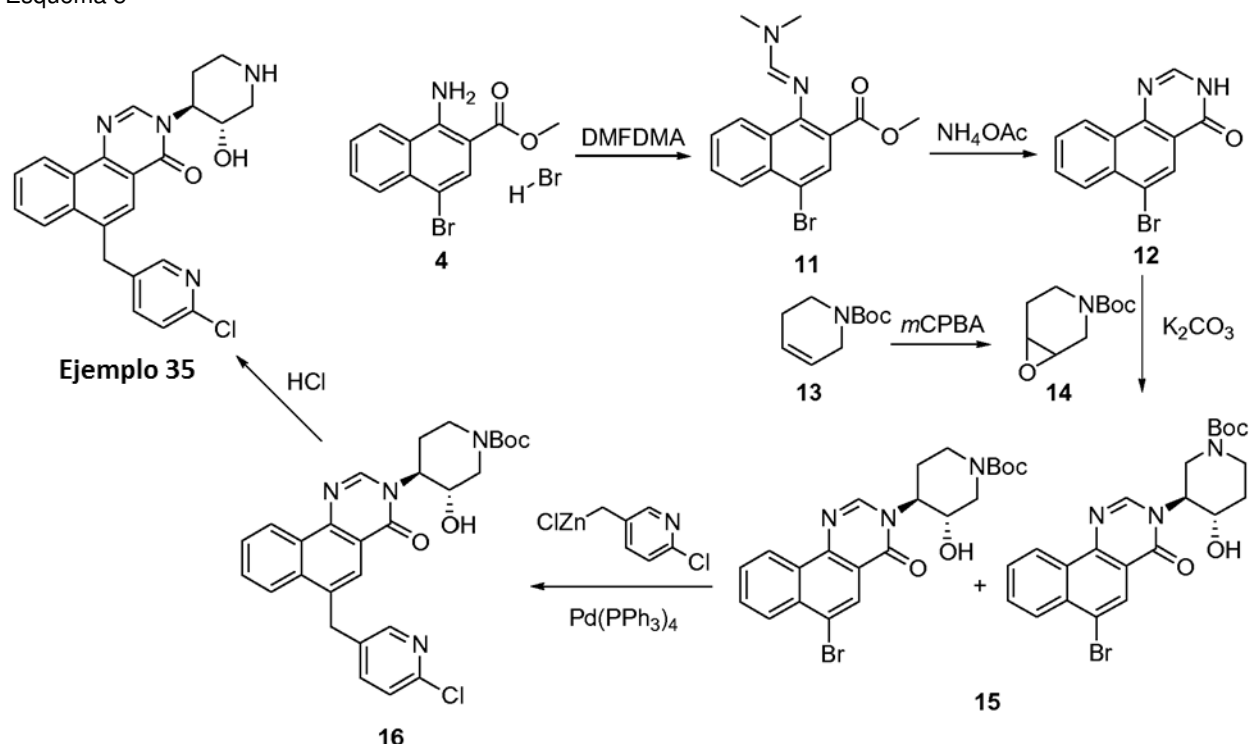
En el Esquema 3, el compuesto intermedio 7 se puede convertir en el éster de boronato 8 con el éster de pinacol diboro usando un catalizador como paladio, una base tal como acetato de potasio en un disolvente tal como DMSO. El acoplamiento cruzado de 8 con el bromuro 10 usando un catalizador como paladio, una base como carbonato de cesio en un disolvente tal como THF da como resultado el Ejemplo 15. El bromuro 10 se puede producir a partir del alcohol 9 usando un reactivo como cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema 4



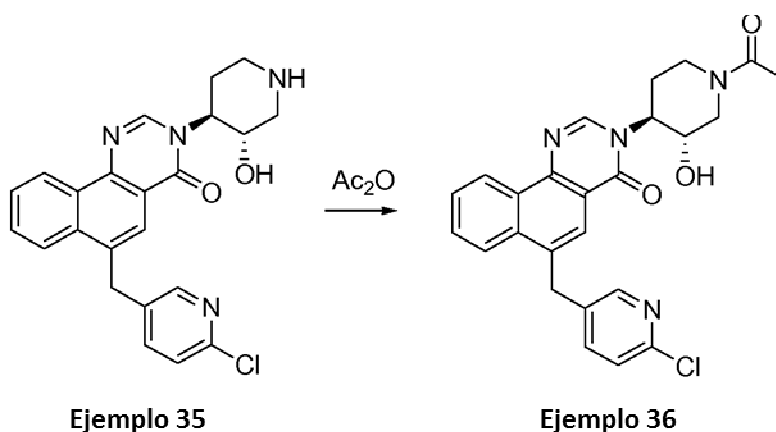
Además, los productos se pueden convertir adicionalmente en otros ejemplos. Como se muestra en el Esquema 4, la oxidación del Ejemplo 2 con un oxidante como ácidos meta-cloroperoxibenzoico da como resultado el Ejemplo 16.

Esquema 5



- 5 En el Esquema 5, el bromuro 4 se puede tratar con dimetilformamida dimetilacetal para dar como resultado 11. El calentamiento 11 con una fuente de amonio tal como acetato de amonio en ácido acético da como resultado la benzoquinazolinona 12. La reacción de 12 con epóxido 14 en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un disolvente como DMF para dar como resultado 15 como una mezcla de regioisómeros que se puede separar. El acoplamiento cruzado tal como se describe en el Ejemplo 1 da como resultado 16. La eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo se puede mediar usando un ácido tal como HCl en un disolvente como dioxano para dar como resultado el Ejemplo 35.

Esquema 6



- 15 El Ejemplo 35 se puede funcionalizar adicionalmente a través de la química externa del anillo de piperidina. Por ejemplo, la acilación se puede llevar a cabo usando un reactivo tal como anhídrido acético en la presencia de una base como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para dar como resultado el Ejemplo 36.

- 20 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Projective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999.
- 25 Los grupos protectores se pueden eliminar en un estado posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

La expresión "sustancialmente puro" significa que el material aislado tiene una pureza de al menos el 90 %, y preferentemente una pureza del 95 %, el incluso más preferentemente una pureza del 99 % tal como se sometió a ensayo con técnicas analíticas conocidas en la materia.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "receptor muscarínico M1" se refiere a uno de los cinco subtipos del receptor muscarínico de la acetilcolina, que pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a la 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. Los receptor muscarínicos son conocidos por incluir uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con los ligandos muscarínicos se unen al receptor primario o a los sitios ortostéricos. Véase, por ejemplo, S. Lazareno et al, Mol Pharmacol, 2002, 62:6, 1491-1505.

10 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "modulador alostérico positivo" y "potenciador alostérico" se utilizan de forma indistinta, y se refieren a un ligando que interactúa con un sitio alostérico de un receptor para activar el sitio de unión principal. Los compuestos de la invención son modulares alostéricos positivos del receptor muscarínico M1. Por ejemplo, un modulador o potenciador puede aumentar de forma directa o indirecta la respuesta producida por el ligando endógeno (tal como acetilcolina o xanomelina) en el sitio ortostérico del receptor muscarínico M1 en un animal, en particular, un ser humano.

15 Las acciones de ligandos en los sitios del receptor alostérico también se pueden entender de acuerdo con el "modelo del complejo alostérico ternario", como es sabido de los expertos en la materia. El modelo del complejo alostérico ternario se describe con respecto a la familia de receptores muscarínicos en Birdsall et al, 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.

20 Se cree que los compuestos de la invención se unen a un sitio de unión alostérico que es diferente del sitio ortostérico de la acetilcolina del receptor muscarínico M1, aumenta de esta forma la respuesta producida por el ligando de acetilcolina endógena en el sitio ortostérico del receptor M1. Se cree también que los compuestos de la invención se unen a un sitio alostérico que es diferente del sitio de la xanomieline del receptor muscarínico M1, aumenta de esta forma la respuesta producida por el ligando de xanomieline endógena en el sitio ortostérico del receptor M1.

25 El término "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 monosales, disales o trisales, dependiendo del número de funcionalizadas ácidas presentes en la forma de base libre del compuesto. Las sales libres y las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares.

30 Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, 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, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

35 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, trifluoroacético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido paratoluenosulfónico, y similares.

40 La presente invención se dirige al uso de los compuestos de fórmulas (I) a (III) descritos en el presente documento como moduladores alostéricos de M1 en un paciente o sujeto tal como un mamífero necesitado de dicha actividad, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de los seres humanos, se puede tratar otros varios mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención.

45 Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar o mejorar la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también pueden ser útiles para tratar o mejorar otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1, tal como esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos del dolor (incluyendo dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático) y trastornos cognitivos (incluyendo deterioro cognitivo leve). Otras dolencias que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Parkinson, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía cerebral amiloidea, demencia degenerativa, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo alemán (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, trauma encefálico, ictus, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis

periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis.

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

Las posibles enfermedades o trastornos de esquizofrenia para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen una o más de las siguientes dolencias o trastornos: esquizofrenia o psicosis incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general e inducido por sustancias o inducido por fármacos (feniciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis, trastorno psicótico, psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia" tales como personalidades esquizoides o esquizotípicas, o enfermedades asociadas a la psicosis (tales como depresión mayor, trastorno depresivo maniaco (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares o ictus, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hipoxia perinatal, otros estados médicos generales o abuso de sustancias); delirios, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar la esquizofrenia o la psicosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. Las patologías particulares de la esquizofrenia o la psicosis incluyen la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o la esquizofrenia no diferenciada y el trastorno psicótico inducido por sustancias. De hecho, 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 diagnóstica que incluye la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o la esquizofrenia no diferenciada y el trastorno psicótico inducido por sustancias. Tal como se usa en el presente documento, el término "esquizofrenia o psicosis" incluye el tratamiento de aquellos trastornos mentales descritos en DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así, está previsto que el término "esquizofrenia o psicosis" incluya trastornos similares que se han descrito en otras fuentes de diagnóstico.

Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento de la esquizofrenia, por ejemplo, junto con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, ansiolíticos, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes inferiores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5HT-2, y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, aiprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretaro, clorpromazina, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonin, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproelona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolam, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, y sales de los mismos, y sus combinaciones, y similares, o el compuesto sujeto se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como terapia ligera o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto sujeto se puede utilizar junto con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal de clorhidrato o de lactato) y clorhidrato de trihexilfenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de la serotonina y agonistas del receptor de la dopamina tales como alantemol, bromocriptina, fenoldopam, lisúrido, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromohidrato de alantemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida.

En otra realización, el compuesto sujeto se puede utilizar junto con un compuesto perteneciente a la clase de agentes neuropépticos como tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los

ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tiofanenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butifenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpiride y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan junto con el compuesto sujeto, 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, etanato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindolona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se utilizan habitualmente en forma no salina. Por tanto, el compuesto sujeto se puede utilizar junto con acetofenazina, alantemol, aripiprazol, amisuiprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisúrido, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergólido, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpiride, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

Las enfermedades o trastornos posibles del sueño para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen una calidad del sueño potenciada; mejora de la calidad de sueño; aumento del mantenimiento del sueño; aumento del valor que se calcula a partir del tiempo en el que el sueño de un sujeto se divide por el tiempo en que un sujeto intenta dormir; disminución de la latencia o inicio del sueño (el tiempo que se tarda en quedar dormido); disminución de las dificultades para quedarse dormido; aumento de la continuidad del sueño; disminución del número de despertares durante el sueño; disminución de la excitación nocturna; disminución del tiempo que se pasa despierto tras el principio del inicio del sueño; aumento de la cantidad total de sueño; reducción de la fragmentación del sueño; alteración del calendario, frecuencia o duración de los inicios del sueño REM; alteración del calendario, frecuencia o duración de la onda lenta (es decir, etapas 3 o 4) de los inicios del sueño; aumentar la cantidad y porcentaje del sueño de la etapa 2; promover el sueño de onda lenta; potenciar la actividad delta EEG durante el sueño; aumento de la alerta diurna; reducción de la somnolencia diurna; tratamiento o reducción de la somnolencia diurna; insomnio; hipersomnia; narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; vigilia; mioclonía nocturna; interrupciones del sueño REM; síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag); trastorno del sueño por cambio de turno de trabajo; disomnia; terrores nocturnos; insomnios asociados con depresión, trastornos del estado de ánimo o emocionales, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño con envejecimiento acompañante; síndrome del ocaso en el Alzheimer; dolencias asociadas al ritmo circadiano, así como trastornos mentales y físicos asociados con el viaje a través de zonas horarias y con calendarios de trabajo por turnos; dolencias debidas a fármacos que ocasionan reducciones en el sueño REM como efecto secundario; síndromes que se manifiestan por un sueño no restaurador y dolor muscular o apneas del sueño que están asociados con trastornos respiratorios durante el sueño; y dolencias que son el resultado de una disminución en la calidad del sueño.

Los trastornos del dolor para el que son útiles los compuestos de la invención incluyen el dolor neuropático (tal como la neuralgia postherpética, lesión nerviosa, los "dinias", por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones de la raíz, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (potencialmente causados por virtualmente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso central); síndromes de dolor postquirúrgico (por ejemplo, síndrome posterior a mastectomía, síndrome posterior a poratocomía, dolor fantasma); dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por movimiento repetido, dolor dental, dolor del cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor periquirúrgico (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina, y dolor inflamatorio de diferentes orígenes (por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), cefalea, migraña y cefalea en racimo, cefalea, hiperalgia primaria, hiperalgia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria, u otro dolor causado por sensibilización central.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar o prevenir discinesias. Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar para disminuir la tolerancia y/o la dependencia del tratamiento del dolor con opioides, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia de, por ejemplo, alcohol, opiáceos, y cocaína.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más fármacos adicionales en el tratamiento de enfermedades o dolencias para las que tienen utilidad los compuestos de la presente invención, donde la combinación de los fármacos entre sí es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más fármacos para tratar, prevenir, controlar, mejorar, o bien reducir el riesgo de efectos secundarios indeseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para estos, contemporánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más principios activos diferentes, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden

administrar como parte de un producto de combinación en una forma farmacéutica unitaria, o en forma de un kit o protocolo de tratamiento en el que uno o más fármacos adicionales se administran en formas farmacéuticas independientes como parte de un régimen de tratamiento.

- 5 Los ejemplos de combinaciones de los compuestos de la presente invención incluyen combinaciones con agentes contra la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, inhibidores de la beta-secretasa; los agonistas alfa 7 nicotínicos; ligandos o activadores de ADAM 10; inhibidores de la gamma-secretasa; moduladores de la gamma-secretasa; inhibidores de la fosforilación de tau; inhibidores del transporte de glicina; agonistas de LXR β ; moduladores conformacionales de ApoE4; antagonistas de NR2B; moduladores de los receptores de andrógenos; bloqueantes de la
- 10 formación de oligómero A β ; antagonistas de 5-HT4; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de 5-HT1a, como lecozotano; inhibidores de p25/CDK5; antagonistas del receptor NK1/NK3; inhibidores de COX-2; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; AINE incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos antiamiloides (incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el amiloide), tales como bapineuzumab; compuestos antiinflamatorios tales como (R)-flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno; agonistas de PPAR-gamma, como pioglitazona y rosiglitazona;
- 15 antagonistas del receptor CB-1 o antagonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampina; agonistas del receptor N-metil- D-aspartato (NMDA), como memantina y neramexana; inhibidores de la colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donezepil, tacrina, fenserina y ladostigil; secretagogos de la hormona del crecimiento como ibutamoreno, ibutamoreno mesilato, y capromorelina; antagonistas del receptor de la histamina H₃; agonistas de AMPA o moduladores de AMPA; inhibidores de PDE IV; inhibidores de PDE10A; agonistas
- 20 inversos de GABA_A; inhibidores de GSK3 β ; agonistas nicotínicos neuronales; agonistas selectivos de M1; inhibidores de HDAC; y ligandos de la quinasa que regula la afinidad de los microtúbulos (MARK); u otros fármacos que afectan los receptores o las enzimas que bien aumentan la eficacia, seguridad, comodidad, o bien reducen efectos secundarios indeseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención.
- 25 Los ejemplos de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento del dolor, por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos, tal como aspirina, diclofenaco, duflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina; inhibidores de COX-2, como celecoxib, rofecoxib y valdecoxib; antagonistas de CB-2; antagonistas de VR-1;
- 30 antagonistas del receptor de bradiquinina B1; bloqueantes y antagonistas del canal del calcio; inhibidores de la sintasa de ácido nítrico (NOS) (incluyendo inhibidores iNOS y nNOS); antagonistas del sitio de la glicina, incluyendo lacosamida; agonistas nicotínicos neuronales; antagonistas de NMDA, aperturizantes de canales del potasio; antagonistas del receptor de AMPA/kainato; bloqueadores de los canales de calcio, tales como ziconotida; moduladores IO del receptor GABA-A (por ejemplo, un agonista del receptor de GABA-A); inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz (MMP); agentes trombolíticos; analgésicos opioides como codeína, fentanilo,
- 35 hidromorfona, levofranol, meperidina, metadona, morfina, oxiconona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno; factor inhibidor de neutrófilos (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinérgicos; amantadina; inhibidores de la monoamino oxidasa B15 ("MAO-B"); agonistas o antagonistas del receptor 5HT; antagonistas de mGlu5; alfa agonistas; agonistas nicotínicos neuronales; agonistas o antagonistas del receptor NMDA; antagonistas de NK1; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("SSRI") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina ("SSNRI"), como duloxetina; fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de la norepinefrina; litio; valproato; gabapentina; pregabalina; rizatriptán; zolmitriptán; naratriptán y sumatriptán.
- 40

- Los compuestos de la invención se pueden administrar junto con compuestos útiles para potenciar la calidad del sueño y evitar y tratar trastornos del sueño y perturbaciones del sueño, incluyendo por ejemplo sedantes, hipnóticos,
- 45 ansiolíticos, antipsicóticos, ansiolíticos, antihistaminas, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, antagonistas de orexina, antagonistas de alfa-1, antagonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2 incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina incluyendo antagonistas de histamina H₃, antagonistas inversos de histamina H₃, imidazopiridinas, tranquilizantes inferiores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatónérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de prokineticina, pirazolopirimidinas, antagonistas de los canales del calcio de tipo T, triazolopiridinas, y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capuride, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretaro, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex,
- 55 difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxyzina, ibutamoren, imipramina, indiplón, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, mecloqualona, melatonin, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilon, midafur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tiordazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zopiclona, zolpidem, y sales de los mismos, y sus combinaciones, y similares, o el compuesto de la presente invención se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como
- 60 terapia ligera o estimulación eléctrica.
- 65

En otra realización, el compuesto sujeto se puede utilizar junto con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal de clorhidrato o de lactato) y clorhidrato de trihexilfenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de adenosina, agonistas colinérgicos y agonistas del receptor de la dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisúrido, naxagolida, pergolida y pramipexol.

Se pretende que el término "composición" tal como se usa en el presente documento abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término, en relación con las composiciones farmacéuticas, está previsto que abarque un producto que comprenda uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos 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, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el principio activo, que es un compuesto de las fórmulas (I) a (VIII), se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de enfermedad. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El portador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar en forma de unidades discretas adecuadas para su administración por vía oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones se pueden presentar en forma de polvo, como gránulos, en forma de una solución, en forma de suspensión en un líquido acuoso, en forma de líquido no acuoso, en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas habituales definidas anteriormente, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden administrar por medios de liberación controlada y/o mediante dispositivos de administración.

Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden incluir el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo.

Un comprimido que contiene la composición de la presente invención se puede preparar mediante compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes o adyuvantes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada, estando el principio activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeado en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverulento humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, y cada sello o cápsula contiene preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

Las composiciones para uso oral se pueden presentar también como cápsulas de gelatina dura en la que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Otras composiciones farmacéuticas incluyen las suspensiones acuosas, que contienen los materiales activos en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Además, se pueden formular 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 incluir varios excipientes. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua, que también pueden contener excipientes tales como agentes

edulcorantes y saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril, o en forma de polvo estéril para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles.

5 En todos los casos, la forma inyectable final deberá ser estéril y deberá ser eficazmente fluida o tener una administración sencilla mediante jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente deberán preservarse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

10 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, formulaciones para empolvado, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 10% en peso
15 del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga la consistencia deseada.

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

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

Deberá entenderse que las expresiones "administración de" o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención al individuo que lo necesita en una forma que se pueda introducir en el organismo del individuo en una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente útil, incluyendo, pero sin limitarse a:
25 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, que incluyen cremas, gelatinas, polvos, o parches; formas farmacéuticas bucales; polvo para inhalación, pulverizadores,
30 suspensiones, y similares; y supositorios rectales.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan la cantidad del compuesto sujeto que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

35 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "tratar" significan cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluyen (1) inhibición de la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), o (2) mejorar la enfermedad en el animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o la sintomatología).
40

Las composiciones que incluyen los compuestos de la presente invención se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la farmacopea. El término "forma farmacéutica unitaria" se selecciona para denotar una dosis única en la que todos los principios activos y principios no activos se han combinado en un sistema adecuado, de forma que el paciente o persona que administra el fármaco al paciente pueda abrir un único recipiente o envase en la dosis completa contenida en su interior, y no tiene que mezclar cualquier componente entre sí procedentes de dos o más recipientes o envases. Los ejemplos típicos de formas farmacéuticas unitarias son comprimidos o cápsulas para administración oral, viales de dosis única para inyección, o supositorios para administración rectal. Esta lista de formas farmacéuticas unitarias no está prevista para
45 que sea limitante en forma alguna, sino que simplemente representa ejemplos típicos de formas farmacéuticas unitarias.
50

Las composiciones que contienen compuestos de la presente invención se pueden presentar cómodamente en forma de un kit, en el que dos o más componentes, que pueden ser principios activos o inactivos, vehículos, diluyentes, y
55 similares, se proporcionan junto con instrucciones para la preparación de la forma farmacéutica real por el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente. Dichos kits pueden estar provistos de todos los materiales e ingredientes necesarios incluidos en su interior, o pueden incluir instrucciones para utilizar o preparar materiales o componentes que se deben obtener independientemente por el paciente o persona que administra el fármaco al paciente.
60

Cuando se trata o se mejora un trastorno o enfermedad para los que están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen por lo general resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de peso corporal animal, se proporciona preferentemente como una dosis única diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o
65 en una forma de liberación sostenida. La 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

adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 1,400 mg. Esta pauta terapéutica se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

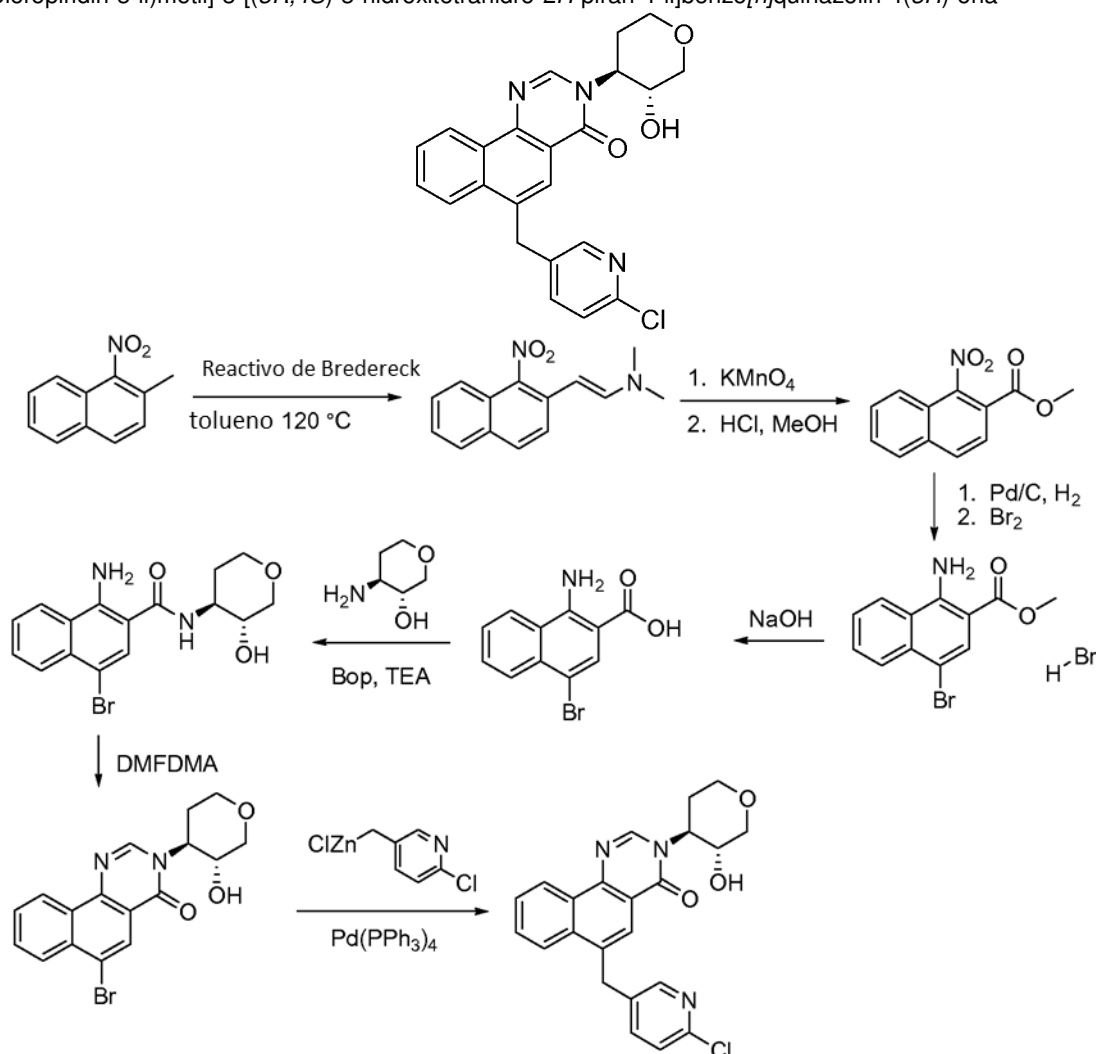
5 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación prevista para su administración por vía oral a seres humanos puede incluir de forma conveniente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 2,5 g de principio activo, compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material vehículo. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 1000 mg del principio activo, de forma típica 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, administrados una, dos o tres veces al día siguiente.

15 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier paciente particular puede modificarse y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

20 Varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención se ilustran en los esquemas y ejemplos del presente documento. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en el presente documento. Se proporcionan los siguientes ejemplos para que la invención se comprenda más totalmente.

25 EJEMPLO 1

6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



30 Una solución de 2-metil-1-nitronaftalano (5,00 g, 26,7 mmol) y terc-butoxisbis(dimetilamino)metano (reactivo de

Bredereck, 8,27 g, 40,1 mmol) en 10 ml de tolueno se calentó a temperatura de reflujo a 120 °C durante 15 h. Se añadió una cantidad adicional de terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (3,76 g, 13,4 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo a 120 °C durante 24 h más. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 50 ml de hexanos. Tras una agitación intensa durante 30 min, se recogió un sólido de color rojo ladrillo, se lavó con más cantidad de hexanos, y se secó para proporcionar (E)-N,N-dimetil-2-(1-nitro-2-naftil)etilenamina que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

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 t-BuOH:H₂O 1:1 se añadió permanganato de potasio (15,7 g, 99,0 mmol) lentamente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h, y se filtró un precipitado de color negro y se lavó dos veces con 100 ml de agua. El filtrado se concentró hasta un volumen de 200 ml, y se acidificó con HCl 6 N hasta pH ~2. Se recogió un precipitado de color beige, se lavó dos veces con 100 ml de agua, y se secó para proporcionar ácido 1-nitro-2-naftoil que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 218,1 para [M+H]⁺.

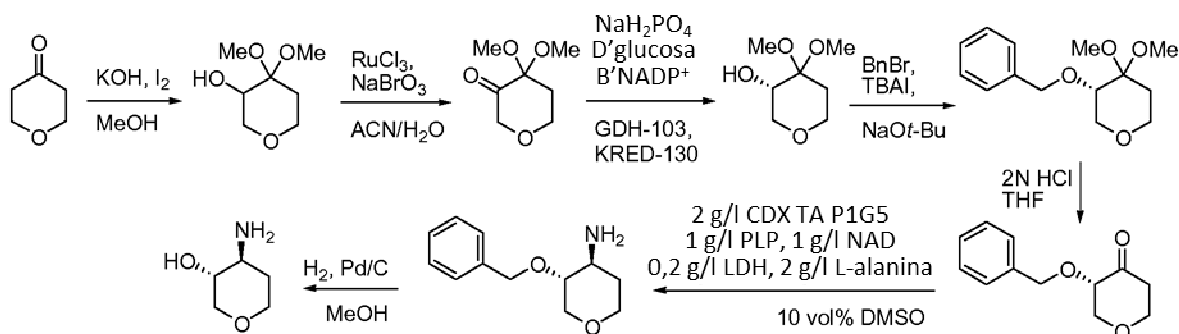
Una solución del compuesto anterior (32,5 g, 150 mmol) en 150 ml de MeOH se enfrió a 0 °C y se saturó con HCl gaseoso. La solución se calentó a ta y después se calentó a temperatura de reflujo a 90 °C durante 22 h. La solución se saturó de nuevo con HCl(g), se calentó a 90 °C durante 20 h, y a continuación se enfrió a ta. Se recogió un precipitado de color beige, se lavó con agua y MeOH, y se secó para proporcionar 1-nitro-2-naftoato de metilo que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

A una solución del compuesto anterior (10,0 g, 43,3 mmol) en 250 ml de MeOH y 3 ml de THF se añadió paladio sobre carbono (0,100 g, 0,940 mmol). La reacción se puso bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm (101,3 kPa) durante 14 h. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con más cantidad de MeOH y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se concentró dos veces con tolueno y se secó *in vacuo* para proporcionar 1-amino-2-naftoato que proporcionó un ion másico (ES+) de 202,1 para [M+H]⁺.

A una solución del compuesto anterior (8,70 g, 43,2 mmol) en una mezcla de 200 ml de dioxano: CCl₄ 1:1 a 0 °C se añadió una solución de bromo (2,23 ml, 43,2 mmol) en 40 ml de dioxano:CCl₄ 1:1 gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se filtró y se lavó con Et₂O, y se secó para proporcionar bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

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 añadió hidróxido de sodio (11,1 ml, solución acuosa al 20 %, 55,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h, después se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N) hasta pH ~2. El sólido de color beige se recogió por filtración, se lavó dos veces con agua, y se secó para proporcionar el ácido 1-amino-4-bromo-2-naftoico que proporcionó un ion másico (ES+) de 266,0 (⁷⁹Br) para [M+H]⁺.

Síntesis de (3R,4S)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol



Un matraz encamisado provisto de agitador vertical y un termopar se cargó con 23,0 l de MeOH, y se enfrió a 5 °C. Se añadió al matraz hidróxido de potasio (1,574 kg, 28,05 moles), y la solución resultante se envejeció hasta que fue homogénea y se volvió a enfriar a 5 °C. Se añadió a continuación tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,00 kg, 10,0 moles) a una velocidad constante durante 20 min, y la solución resultante se envejeció durante 20-30 min. Una solución de yodo (2,778 kg, 10,95 moles) en 18,5 l de MeOH se añadió después mediante una bomba mecánica a una velocidad constante de 90-100 minutos. Después de 30 min más, la solución se calentó a ta y se añadió tolueno (42,0 l). La suspensión resultante se concentró *in vacuo* hasta un volumen de ~8,4 l. Se añadió más cantidad de tolueno (8,4 l) y la solución resultante se concentró hasta un volumen de 8,4 l 2x. La solución resultante se filtró a continuación, y la torta del filtro se lavó 2x con tolueno (4,0 l). Las corrientes de tolueno combinadas se concentraron a ~6 l, y el producto se extrajo 2x con agua (3,0 l) para proporcionar 4,4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol.

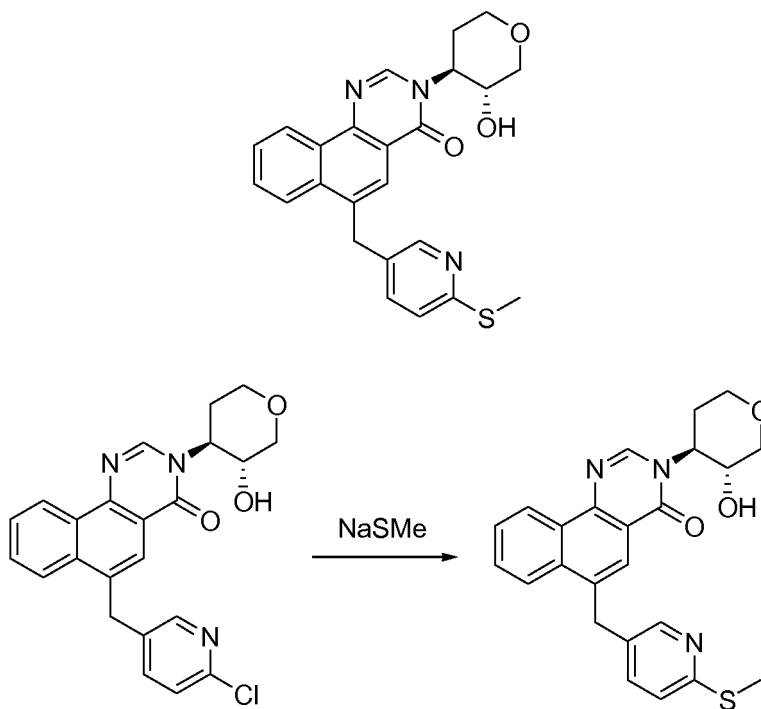
- A una solución del compuesto anterior (1,00 kg, 6,17 moles) en 5 l de agua se añadió ácido acético hasta pH 5,2-5,4. La mezcla se diluyó con acetonitrilo (4,0 l) y se añadió bromuro de rutenio trihidratado (6,4 g, 0,028 moles), y se lavó con más cantidad de acetonitrilo (1,0 l). El matraz se introdujo en un baño de agua ta y se añadió una solución de bromato de sodio (650 g, 4,31 mol) en agua (1,95 l) lentamente durante aproximadamente ~30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después de 2 horas, se añadieron bicarbonato de potasio (430 g, 4,30 moles), tiosulfato de sodio (1,07 kg, 4,31 moles), cloruro de potasio (500 g, 6,71 moles) y acetonitrilo (5 l) sucesivamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con acetonitrilo (10 l). La combinación de extractos orgánicos se concentró hasta ~4 l. A continuación se añadió tolueno (5 l) y la mezcla se volvió a concentrar a 4 l 4x. La mezcla se diluyó con tolueno (7 l) y se filtró para eliminar sólidos. La torta del filtro se los 3x con tolueno (2 l) y la combinación de filtrados y los lavados se concentraron hasta un volumen total de 3 l para proporcionar una solución orgánica de 4,4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona.
- A un matraz RB de tres bocas de 3 l provisto de agitador vertical, termopar y manta calefactora se añadió dihidrogenofosfato de sodio (96,0 g, 800 mmol) en 1,6 l de agua. Se añadió hidróxido de sodio (29 ml, 50% en peso) hasta pH 7,13, seguido por ácido clorhídrico (5 ml, 6 N) hasta pH 7,02.
- La solución orgánica anterior de 4,4-dimetoxidihidro-2H-piran-3(4H)-ona se extrajo 3x con agua tamponada con fosfato (0,55 l). A la combinación de extractos acuosos se añadió D-glucosa (180 g, 100 mmol), y la solución se calentó a 30 °C. Cuando la solución superó los 27 °C debido al calentamiento, se añadieron B-NADP+ (1,60 g, 499 mmol), GDH-103 (1,60 g, 499 mmol), y KRED-130 (1,60 g, 499 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 h a 30 °C. Se añadieron cloruro de potasio (200 g, 2,68 moles) y acetonitrilo (1,3 l). Después de 30 min, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 6 l y se añadió una cantidad adicional de MeCN (0,67 l) y tolueno (0,87 l). La capa acuosa se volvió a extraer 1x con una mezcla de acetonitrilo (1,95 l) y tolueno (0,65 l), y 1x con acetonitrilo (1,5 l). La combinación de extractos orgánicos se concentró *in vacuo* para proporcionar (3S)-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-piran-3-ol.
- A un matraz RB de 2 l provisto de agitador vertical, termopar, manta calefactora y entrada de N₂ se añadió una solución del compuesto anterior (72,0 g, 0,444 moles) en 750 ml de THF. Después de 15 horas, terc-butóxido de sodio (48,3 g, 492 mmol) se añadió en una porción, y la mezcla se calentó a 35 °C durante 1 h, y se envejeció a 22 °C durante 1 hora. Se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (8,19 g, 22,2 mmol) y bromuro de bencilo (56,5 ml, 466 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió a 25 °C, y se añadieron agua (750 ml) y MtBE (2,25 l). La capa orgánica se separó de la acuosa y se concentró a vacío. El aceite de color marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (3S)-3-(benciloxi)-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano.
- A una solución del compuesto anterior (61,1 g, 225 mmol) en 300 ml de THF se añadió HCl 2 N (300 ml, 0,600 moles). Después de 1,5 horas, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (60 ml) mediante un embudo de adición hasta pH 7,4. La capa acuosa se extrajo 3x con MtBE (300 ml) y la combinación de extractos orgánicos se concentró a vacío para proporcionar la (3S)-3-(benciloxi)tetrahydro-4H-piran-4-ona bruta.
- A una solución de L-alanina (200 g, 2,24 mol), formiato de sodio (76,0 g, 1,12 mmol), y fosfato de sodio dibásico (28,7 g, 202 mmol) en 2,25 l de agua ajustada a pH 7,5 se añadió NAD (2,2 g, 3,21 mmol), piridoxal-5-fosfato (2,2 g, 8,90 mmol), LDH (0,45 g, 0,22 mol), FDH (4,5 g, 0,20 mol), y TA P1G5 (4,5 g, 0,22 mol). Una vez que se disolvieron completamente todos los componentes, se añadió (3S)-3-(benciloxi)tetrahydro-4H-piran-4-ona (45 g, 0,22 mol) y el pH se ajustó a pH 7,25 con HCl 6 N y se envejeció a 30 °C. Después de 15 horas, se añadió carbonato de potasio (700 g, 5,06 moles) lentamente, seguido de acetato de etilo (2,2 l). La mezcla se filtró a través de un lecho de Solka Floc y la torta se lavó con acetato de etilo (250 ml). La combinación de filtrados se separó y la capa acuosa se extrajo una segunda vez con acetato de etilo (2 l). La combinación de extractos orgánicos se concentró *in vacuo* para proporcionar la (3R,4S)-3-(benciloxi)tetrahydro-2H-piran-4-amina bruta.
- A una solución del compuesto anterior (38,8 g, 0,187 moles) en 730 ml de metanol se añadió ácido clorhídrico concentrado (23,3 ml). La solución se sometió a hidrogenación con H₂ 40 psi (275,79 kPa), 25 °C sobre 5,8 g de 10 % Pd/C (5,8 g). Después de 15 horas, la mezcla se filtró a través de Solka Floc y la torta se lavó 5x con metanol (100 ml). La combinación de filtrados y los lavados se concentraron a vacío para proporcionar (3R,4S)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.
- A una solución de ácido 1-amino-4-bromo-2-naftoico (0,644 g, 2,42 mmol) en 10 ml de acetonitrilo enfriado a 0 °C se añadió hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (1,82 g, 4,12 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio (0,921 g, 2,42 mmol), cloruro de (3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-aminio (0,310 g, 2,02 mmol), y trietilamina (0,84 ml, 6,1 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar la 1-amino-4-bromo-N-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-2-naftamida bruta que proporcionó un ion másico (ES+) de 366,9 (⁸¹Br) para [M+H]+.
- Una solución del compuesto anterior (0,737 g, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (2,70 ml, 20,2 mmol) se calentó a 85 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró a vacío, y se secó para proporcionar 6-

bromo-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un ion másico (ES+) de 376,8 (^{81}Br) para $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A un matraz de fondo redondo que contenía una solución del compuesto anterior (3,65 g, 9,73 mmol) en 20 ml de THF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de (2-cloro-5-piridil)metilcinc (24,3 ml, 0,5 M en THF, 12,2 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (3% en moles). La reacción se calentó a *ta*, se agitó durante 15 min, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano y agua, y un sólido de color beige se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo 2x con diclorometano y la combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a *vacío*. El residuo se trituró con diclorometano, y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con diclorometano, y se secó para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 422,1265 para $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,1266$]: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96-8,94 (m, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 2,6$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,24-4,07 (m, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H).

EJEMPLO 2

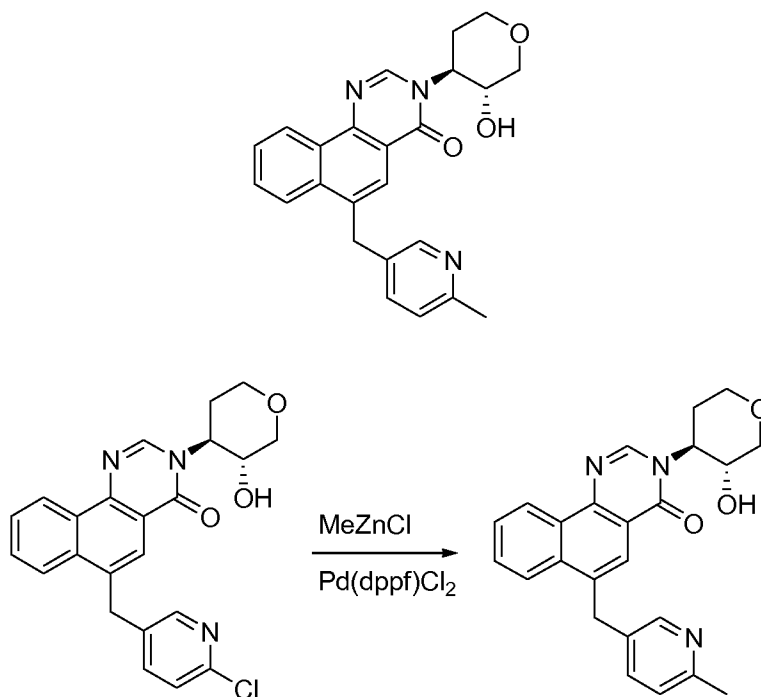
3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-metil(piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,065 g, 0,15 mmol) en 2 ml de MeOH se añadió tiometóxido de sodio (21,6 mg, 0,308 mmol) y 1 ml de DMF. La mezcla se calentó en un tubo precintado a 100 °C durante 24 h. Se añadió más cantidad de tiometóxido de sodio (0,100 g, 1,43 mmol) y la reacción se calentó en un tubo precintado a 140 °C durante 8 horas, se enfrió a *ta*, y se diluyó con diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo 3x con diclorometano y la combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 434,1529 para $[\text{M}+\text{H}]^+$ [Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,1533$]: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H).

EJEMPLO 3

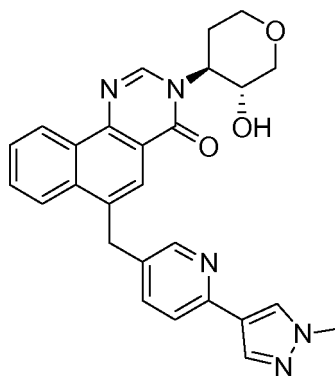
3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

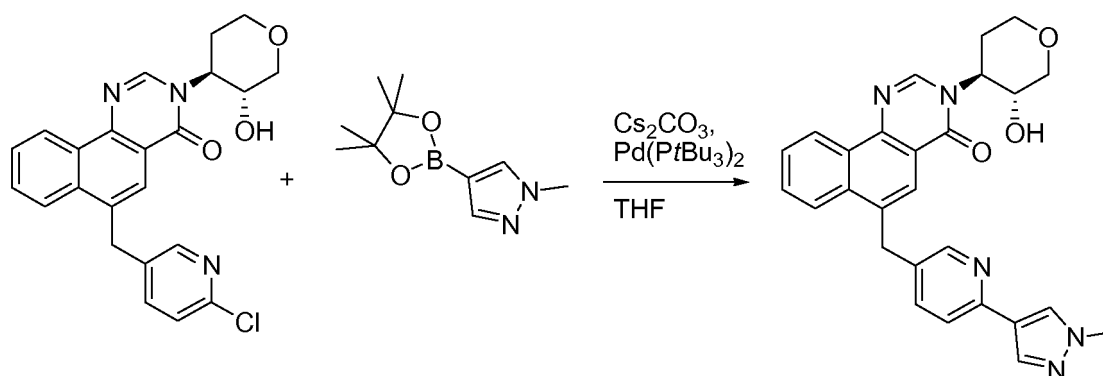


A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,040 g, 0,095 mmol) en 1 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de metil cinc (0,095 ml, 2 M en THF, 1,90 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio(II), complejo 1:1 con DCM (3 % en moles). La reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a ta, y se inactivó con agua (2 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y la capa acuosa se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 401,46 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 4H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).

EJEMPLO 4

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

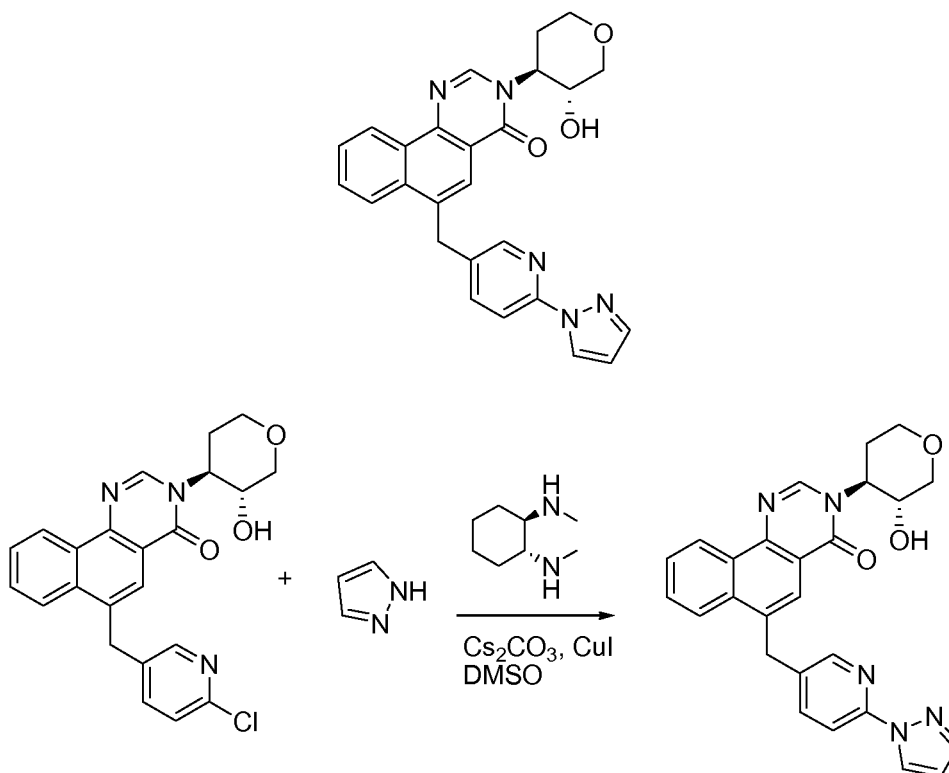




A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,040 g, 0,095 mmol) en 1 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de cesio (0,19 ml, solución acuosa 1 N, 0,19 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,040 g, 0,19 mmol), y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (10% en moles). La reacción se calentó a 85 °C durante 20 h, y se añadió más cantidad de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,040 g, 0,19 mmol), y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (10% en moles). Después de 24 horas, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 467,53 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3*H*), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H).

EJEMPLO 5

20 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

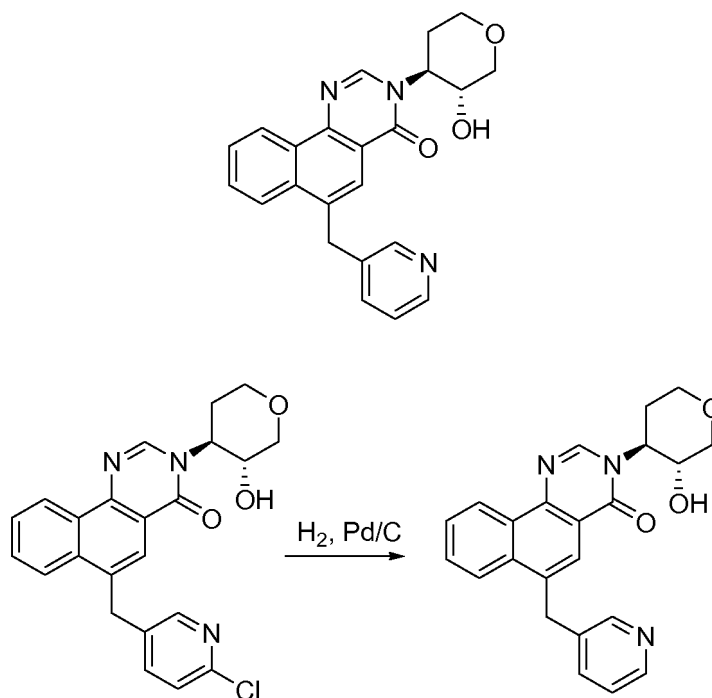


A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,080 g, 0,19 mmol) y pirazol (0,052 g, 0,15 mmol) en 2 ml de DMSO bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato

de potasio (0,57 ml, solución acuosa 1 N, 0,57 mmol), trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,6 mg, 0,152 mmol), y yoduro de cobre(I) (0,014 g, 0,076 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 20 h, se enfrió a ta, y se añadió más trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,6 mg, 0,152 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,014 g, 0,076 mmol). La reacción se calentó a 150 °C durante 24 h, se enfrió a ta, y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo, y la combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 453,51 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H).

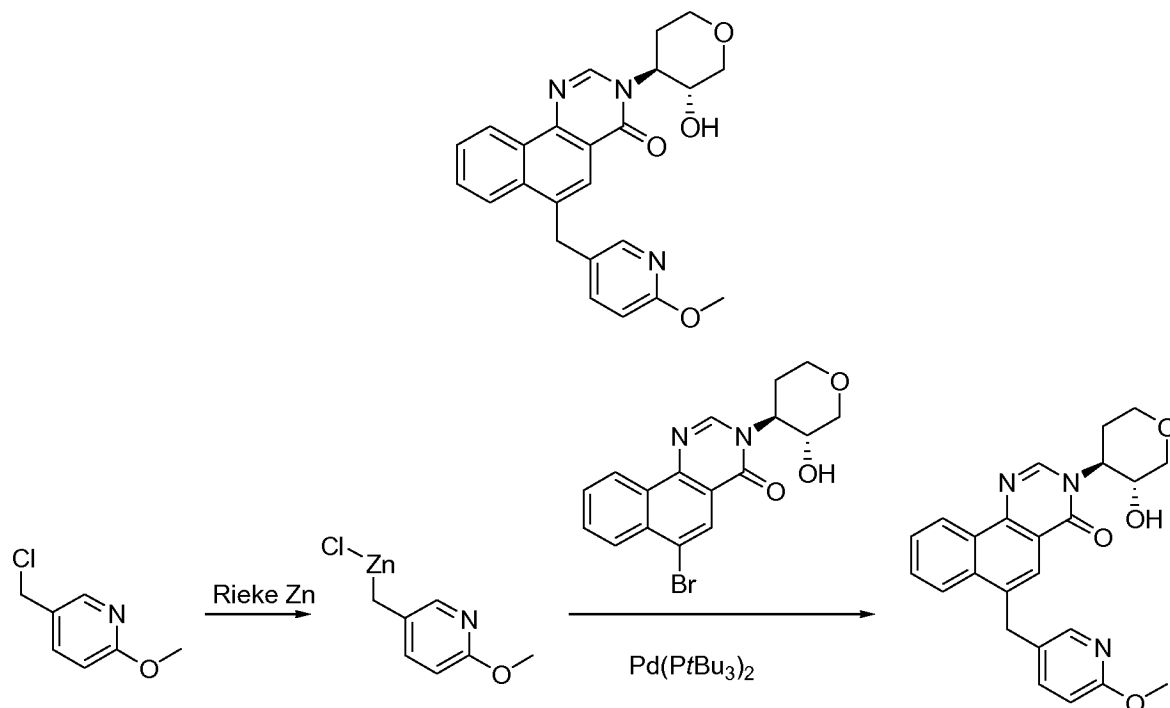
EJEMPLO 6

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-(piridin-3-ilmetil)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



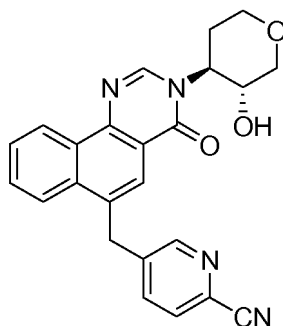
A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,050 g, 0,12 mmol) en 1 ml de metanol y 1 ml de diclorometano se añadió paladio sobre carbono (10 mg, 0,094 mmol). La mezcla se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, 101,3 kPa) durante 8 h y después se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con MeOH. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 388,1657 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₃H₂₂N₃O₃, [M+H]⁺ = 388,1656]: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,15-8,02 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,68 (s a, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H).

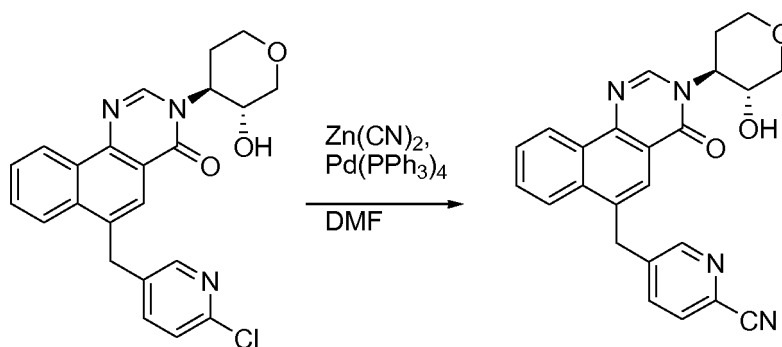
EJEMPLO 7

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

A una solución de 5-(clorometil)-2-metoxi piridina (0,158 g, 0,999 mmol) en 0,5 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió Rieke Zn (1,3 ml, 1,0 mmol, 0,76 M en THF). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h, después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 6-bromo-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (véase el Ejemplo 1, 0,125 g, 0,333 mmol) en 0,5 ml de THF, seguido por bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (5,1 mg, 0,010 mmol). La mezcla se calentó a ta. Después de 2 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 418,0 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94-8,92 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,23-4,06 (m, 3*H*), 3,85 (s, 3*H*), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,31 (*t*, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H).

EJEMPLO 8

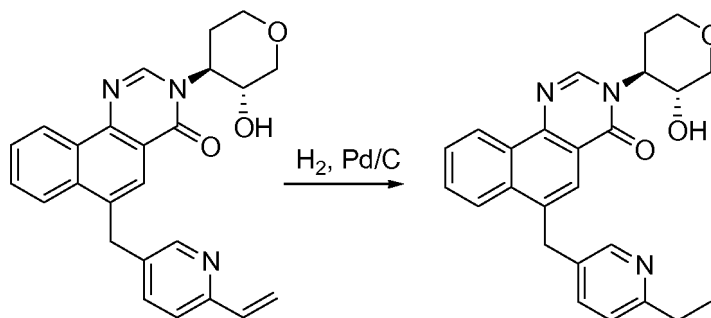
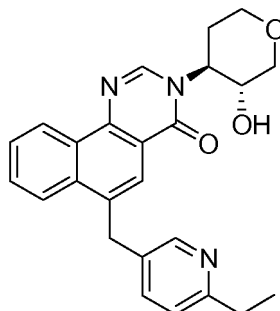
5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carbonitrilo



A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,100 g, 0,237 mmol) en 1 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió cianuro de cinc (Ejemplo 1, 0,084 g, 0,71 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,7 mg, 0,012 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 8 horas, después a 140 °C durante 15 h más. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3x con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 413,1603 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₄H₂₁N₄O₃, [M+H]⁺ = 413,1608]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96-8,94 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).

EJEMPLO 9

6-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



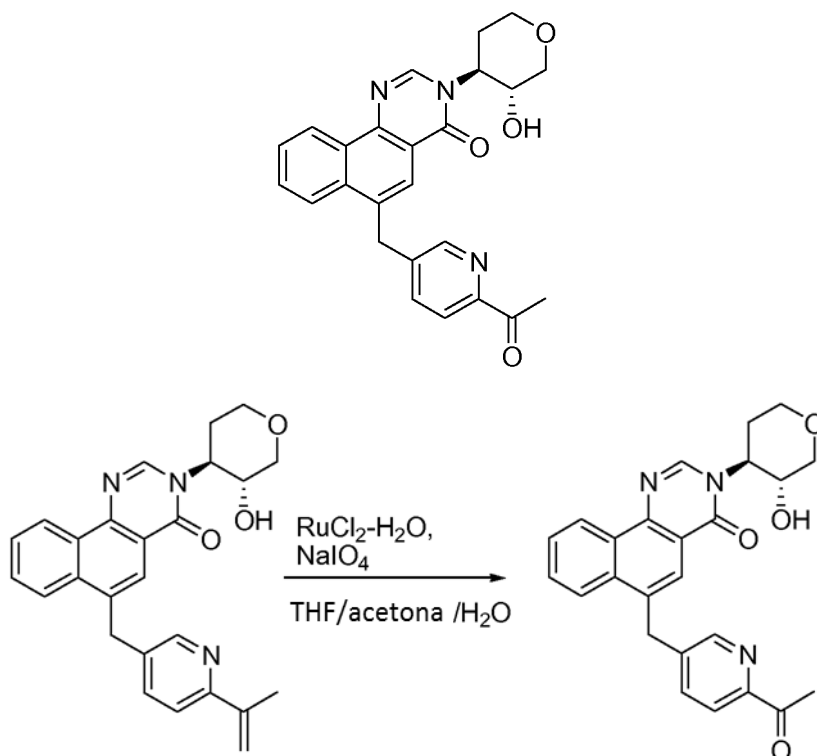
3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-vinilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 4, sustituyendo el vinil-trifluoroborato de potasio por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol.

A una solución de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-vinilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,040 g, 0,097 mmol) en 2 ml de metanol se añadió paladio sobre carbono (8,0 mg, 0,075 mmol). La mezcla se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, 101,3 kPa) durante 15 h y después se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con MeOH. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un

espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 416,1960 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₅H₂₆N₃O₃, [M+H]⁺ = 416,1969]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ 8,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,55 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,83 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 10

6-[(6-acetilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

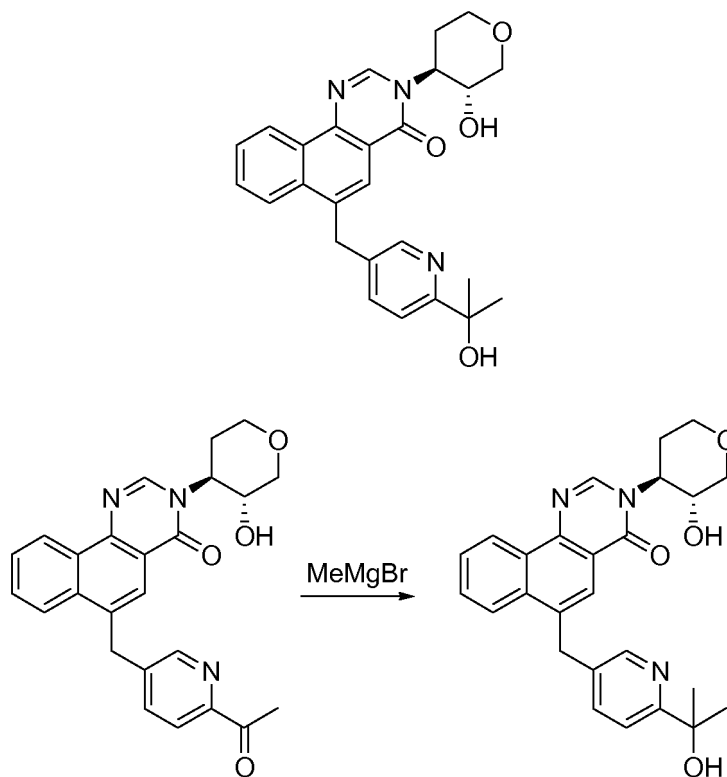


3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-isopropenilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-(1-metil-1'-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 4, sustituyendo el éster de pinacol del ácido isopropenilborónico por 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol.

A una solución de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-isopropenilpiridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,042 g, 0,098 mmol) en una mezcla de 1 ml de acetona, 1 ml de THF, y 1 ml de agua se añadió cloruro de rutenio(II) hidrato (5,5 mg, 0,025 mmol) y peryodato de sodio (0,084 g, 0,39 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 460,1763 para [M+H]⁺: [Calculado para C₂₅H₂₄N₃O₄, [M+H]⁺ = 430,1761]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,26-4,09 (m, 2H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,57 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,34 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H).

EJEMPLO 11

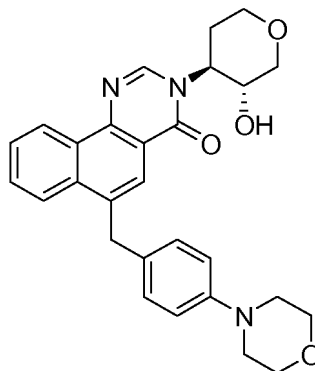
6-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

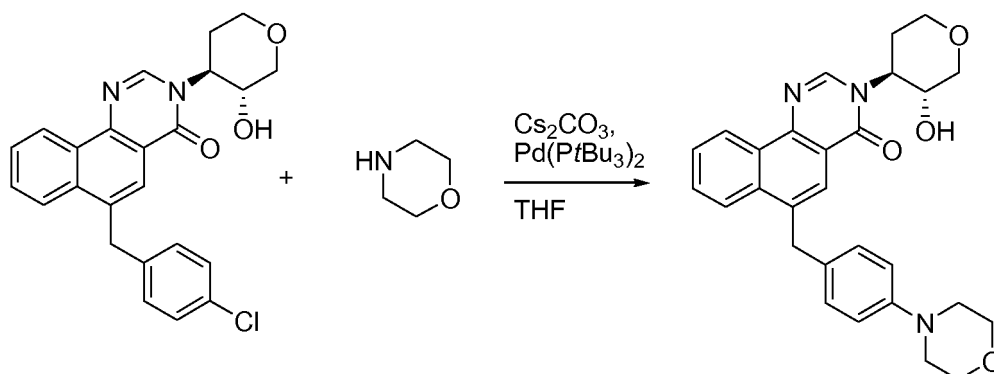


A una solución de 6-[[6-(1-acetilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 10, 0,018 g, 0,042 mmol) en 1 ml de THF a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (0,035 ml, solución de dietil éter 3,0 M, 0,10 mmol). Después de 30 min, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 446,2067 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₆H₂₈N₃O₄, [M+H]⁺ = 446,2074]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95-8,93 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,04 (m, 3*H*), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,47 (s, 6H).

EJEMPLO 12

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-(4-morfolin-4-ilbencil)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



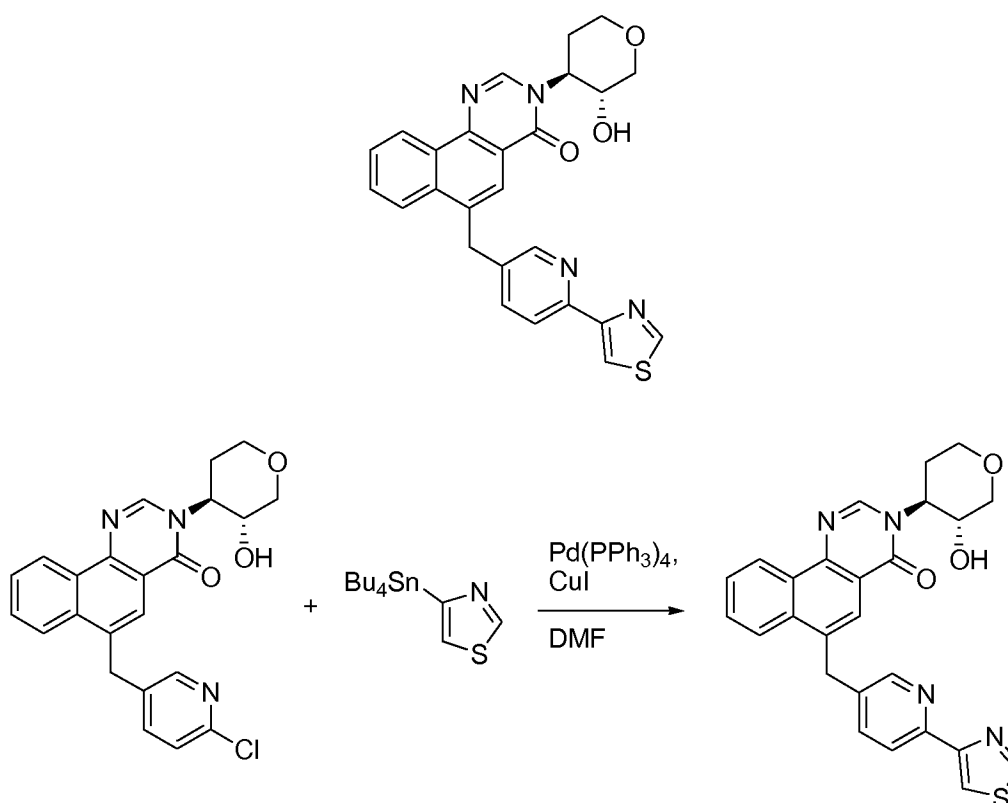


6-(4-clorobenzil)-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 4-clorobencinc por el cloruro de (2-cloro-5-piridil)metilcinc.

A una solución de 6-(4-clorobenzil)-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,100 g, 0,238 mmol) en 2 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió morfolina (0,083 g, 0,95 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (0,012 g, 0,024 mmol), carbonato de cesio (0,232 g, 0,713 mmol), y 0,2 ml de agua. La mezcla se calentó a 65 °C durante 5 minutos, se purgó con nitrógeno, y se irradió en un reactor de microondas a 130 °C durante 25 min. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y diclorometano. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano y la combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 471,9 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,06 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,66 (s a, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).

EJEMPLO 13

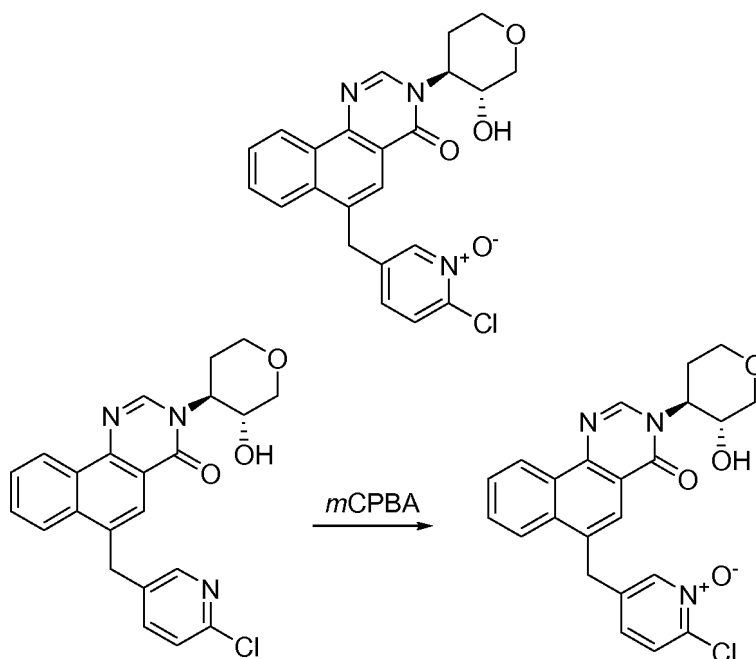
3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*S*-piran-4-il]-6-[[6-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin- 4(3*H*)-ona



A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,100 g, 0,237 mmol) en 1 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 4-(tributylestannil)-1,3-tiazol (0,111 g, 0,296 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,055 g, 0,047 mmol), y yoduro de cobre(I) (0,018 g, 0,095 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 15 h, y después a 140 °C durante 6 h más. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera y agua. La solución se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 471,1478 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₆H₂₃N₄O₃S, [M+H]⁺ = 471,1485]: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 9,01 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,08 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,53 (*t*, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,23 (*t*, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).

EJEMPLO 14

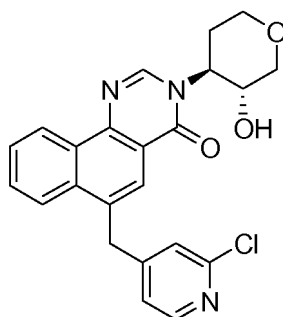
6-[(6-Cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

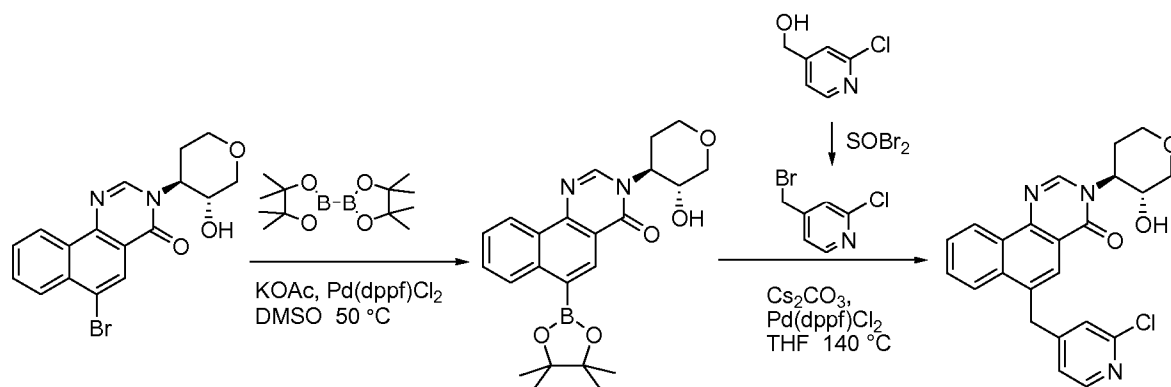


A una solución de 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 0,100 g, 0,237 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,205 g, 1,18 mmol). Después de 14 días, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 438,1220 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₃H₂₁ClN₃O₄, [M+H]⁺ = 438,1215]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79-8,75 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,84-3,36 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H).

EJEMPLO 15

6-[(2-Cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona





Síntesis de 4-(bromometil)-2-cloropiridina.

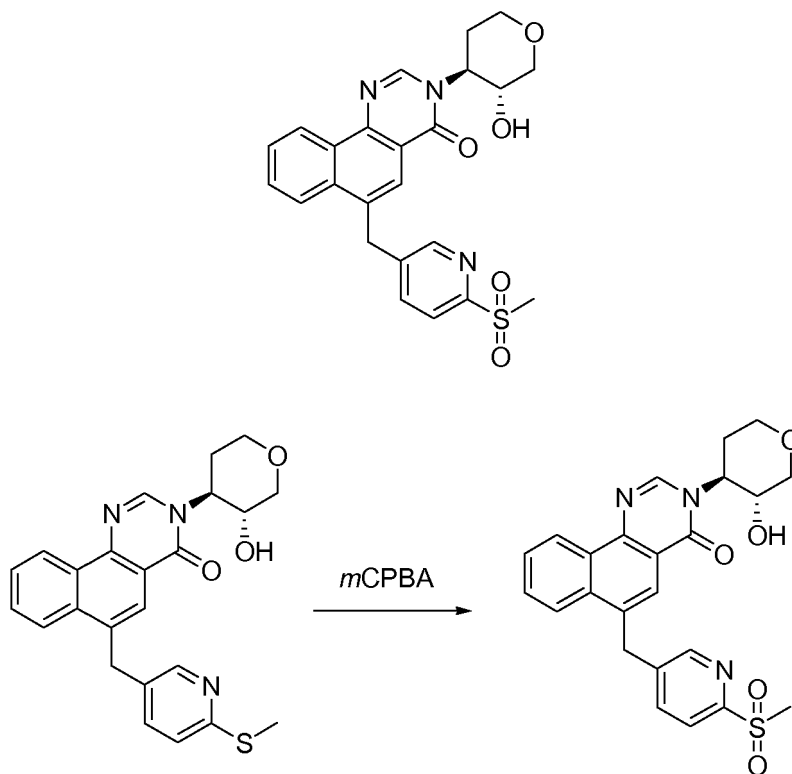
A una solución de 2-cloropiridin-4-metanol (1,02 g, 7,10 mmol) en 15 ml de diclorometano se añadió bromuro de tionilo (1,77 g, 8,53 mmol) gota a gota. Después de 15 min, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La solución orgánica se lavó 2x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 4-(bromometil)-2-cloropiridina que proporcionó un ion másico (ES⁺) de 208,0 para [M+H]⁺.

A una solución de 1-amino-4-bromo-1N-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-2-naftamida (0,800 g, 2,13 mmol) en 10 ml de DMSO bajo atmósfera de nitrógeno se añadió acetato de potasio (0,628 g, 6,40 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,596 g, 2,34 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), 1:1 con diclorometano (0,174 g, 0,213 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h, se enfrió a ta, y se diluyó con agua y acetato de etilo. La solución orgánica se lavó 3x con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-3 % en diclorometano para proporcionar 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

A una solución del compuesto anterior (0,604 g, 1,43 mmol) en 7 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 4-(bromometil)-2-cloropiridina (0,443 g, 2,14 mmol), solución acuosa de carbonato de cesio (2 M, 2,14 ml, 4,29 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), 1:1 con diclorometano (0,117 g, 0,143 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h, se enfrió a ta, y se diluyó con diclorometano. La solución orgánica se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. La suspensión resultante se filtró y se lavó con diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 422,1264 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₃H₂₁ClN₃O₃, [M+H]⁺ = 422,1266]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07-9,04 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 3H), 3,60 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H).

EJEMPLO 16

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



5

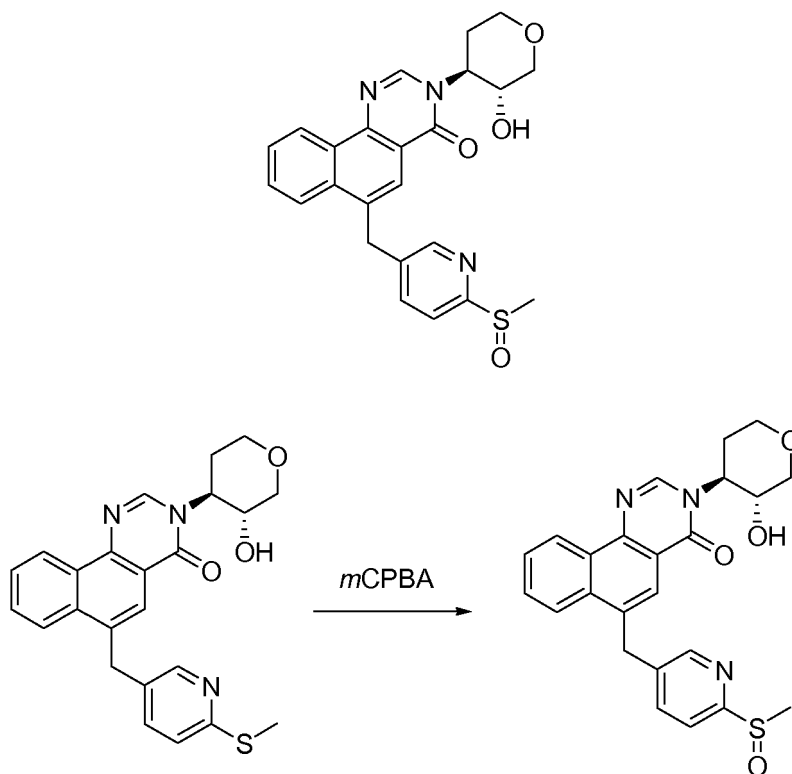
A una solución de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metiltio)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 2, 0,025 g, 0,058 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,030 g, 0,12 mmol). Después de 15 horas, la mezcla se lavó 3x con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 %, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 466,1446 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₄H₂₄N₃O₅S, [M+H]⁺ = 466,1431]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, 8,2 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 5H), 4,81-4,46 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,27-4,16 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,16 (s, 3*H*), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H).

10

15

EJEMPLO 17

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metilsulfinil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



5

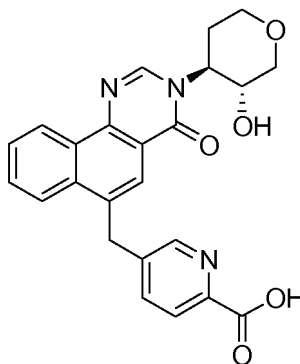
A una solución de 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(metiltilio)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 2, 0,025 g, 0,058 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,014 g, 0,058 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se lavó 3x con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 %, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 450,1495 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₄H₂₄N₃O₄S, [M+H]⁺ = 450,1482]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,72-7,54 (m, 4H), 4,80-4,76 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,75-2,74 (m, 3*H*), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).

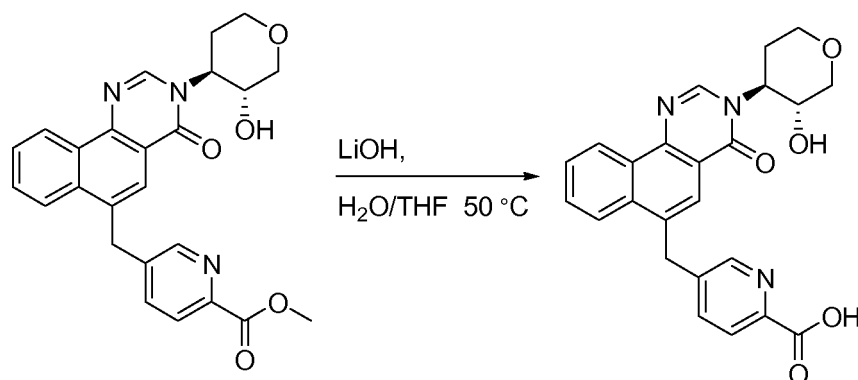
10

15

EJEMPLO 18

20 Ácido 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il]metil}piridin-2-carboxílico



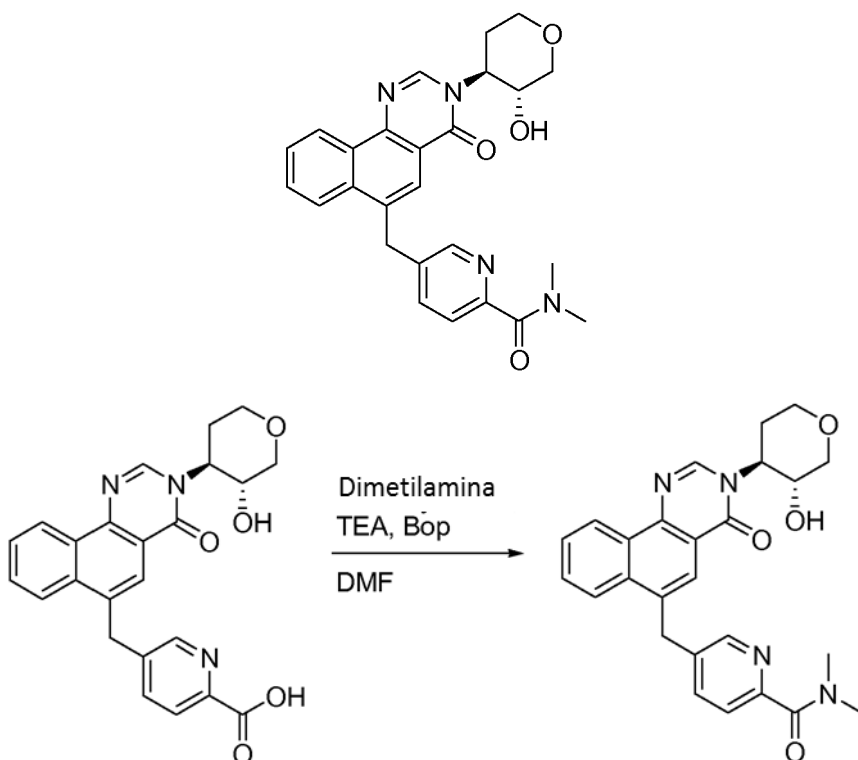


El 5-({3-[(*3R,4S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carboxilato de metilo se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(*3R,4S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo el 5-(bromometil)piridin-2-carboxilato de metilo por 4-(bromometil)-2-cloropiridina.

A una solución de 5-({3-[(*3R,4S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carboxilato de metilo (0,150 g, 0,337 mmol) en 2 ml de agua y 2 ml de THF se añadió hidróxido de litio (0,016 g, 0,67 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a ta, y se inactivó con una solución acuosa saturada de fosfato de potasio hasta pH 5. La solución acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo y la combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 432,1560 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₄H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺ = 432,1554]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96-8,94 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,41 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H).

EJEMPLO 19

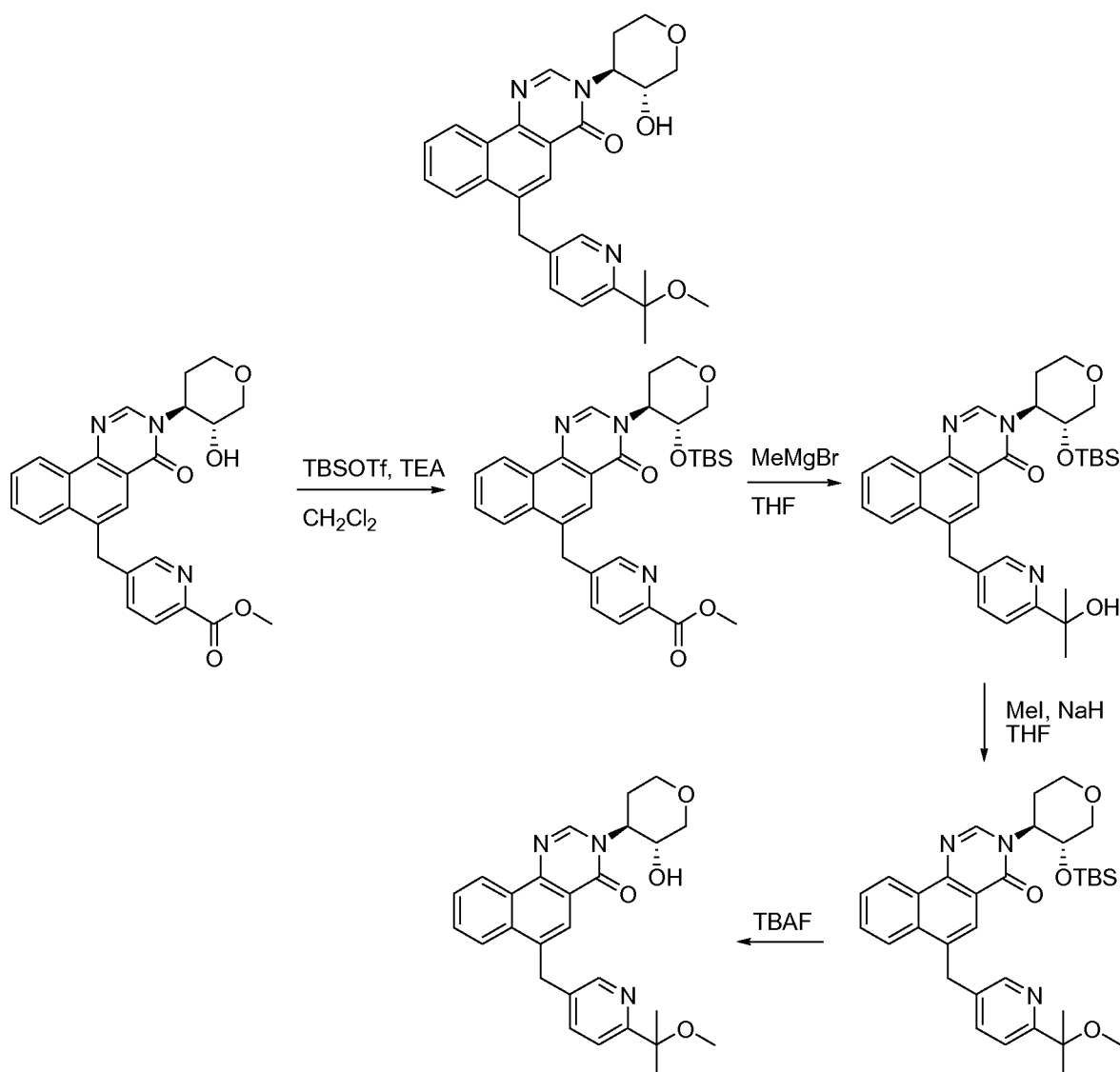
5-({3-[(*3R,4S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)-*N,N'*-dimetilpiridin-2-carboxamida.



A una solución del ácido 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 18, 0,030 g, 0,070 mmol) en 1 ml de DMF se añadió dimetilamina (0,087 ml, 0,17 mmol), trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (0,046 g, 0,10 mmol). Después de 1 hora, se añadió más dimetilamina (0,17 ml, 0,35 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con agua y diclorometano, y la solución orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 459,2039 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₆H₂₇N₄O₄, [M+H]⁺ = 459,2027]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89-8,87 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H).

EJEMPLO 20

3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(1-metoxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



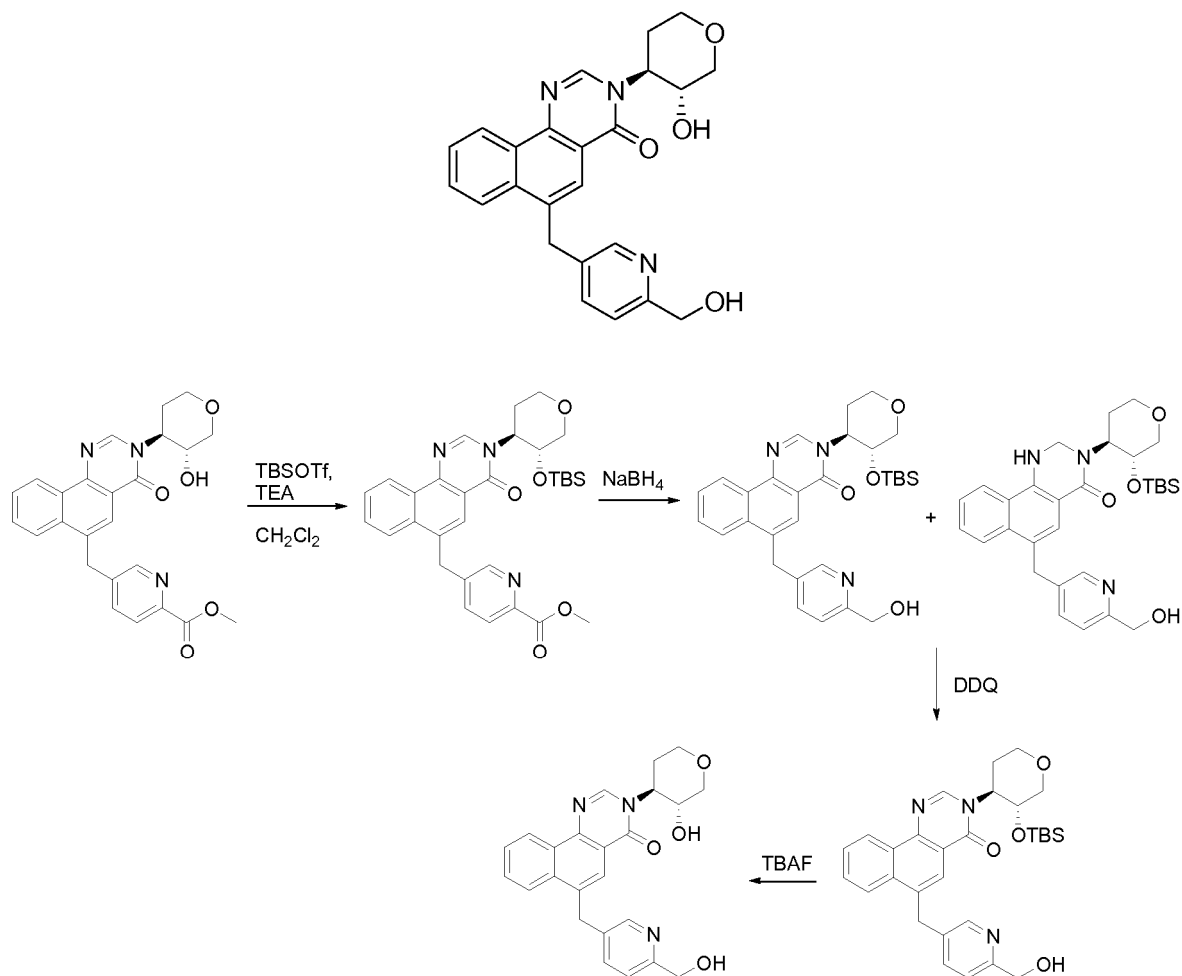
El 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carboxilato de metilo se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo el 5-(bromometil)piridin-2-carboxilato de metilo por 4-(bromometil)-2-cloropiridina.

- A una solución de 5-((3-((3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[*h*]quinazolin-6-il)metil)piridin-2-carboxilato de metilo (0,255 g, 0,572 mmol) in 6 ml de diclorometano se añadió trietilamina (0,087 g, 0,86 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butidimetilsililo (0,166 g, 0,630 mmol). Después de 2 horas, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título, 5-((3-((3*R*,4*S*)-3-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrobenczo[*h*]quinazolin-6-il)metil)piridin-2-carboxilato de metilo que proporcionó un ion másico (ES+) de 560,0 para [M+H]⁺.
- 10 A una solución del compuesto anterior (0,050 g, 0,089 mmol) en 1 ml de THF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió bromuro de metilmagnesio (0,089 ml, solución de dietil éter 3,0 M, 0,27 mmol). Después de 1 horas, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 3-((3*R*,4*S*)-3-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-[[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.
- 15 A una solución del compuesto anterior (0,050 g, 0,089 mmol) en 1 ml de THF se añadió hidruro de sodio (0,0071 g, 0,18 mmol). Después de 20 min, se añadió yodometano (0,056 ml, 0,89 mmol). Después de 15 horas, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 3-((3*R*,4*S*)-3-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-[[6-(1-metoxi-1-metiletil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un ion másico (ES+) de 574,0 para [M+H]⁺.
- 20 A una solución del compuesto anterior (0,051 g, 0,089 mmol) en 1 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,223 ml, 0,223 mmol). Después de 1 horas, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 460,2246 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₇H₃₀N₃O₄, [M+H]⁺ = 460,2231]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,24-4,06 (m, 4H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,32 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 3*H*), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

35

EJEMPLO 21

6-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



5

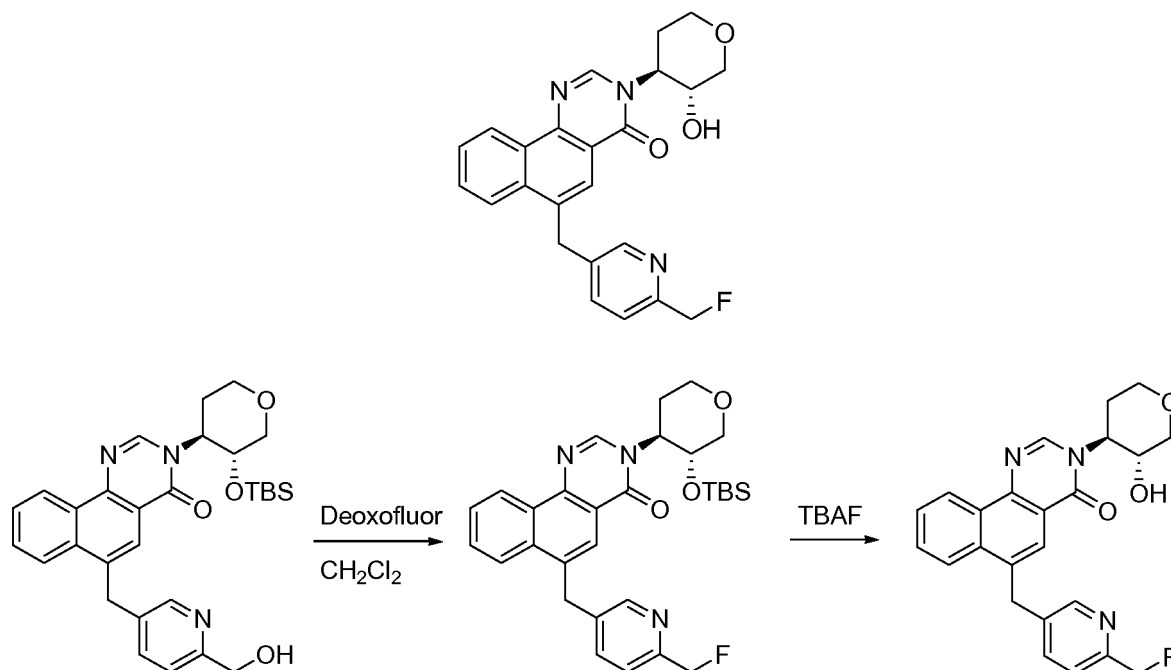
A una solución de 5-[[3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silyl]oxi]tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo (véase el Ejemplo 20, 0,250 g, 0,447 mmol) en 5 ml de etanol se añadió borohidruro de sodio (0,034 g, 0,89 mmol). Después de 15 horas, se añadió más borohidruro de sodio (0,050 g, 1,32 mmol). Después de 24 horas, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. A una solución del residuo en 3 ml de cloroformo se añadió 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (0,101 g, 0,447 mmol). Después de 15 min, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar 3-[(3*R*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silyl]oxi]tetrahydro-2*H*-piran-4-il]-6-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 532,0 para [M+H]⁺.

A una solución del compuesto anterior (0,015 g, 0,028 mmol) en 1 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,070 ml, 0,071 mmol). Después de 1 horas, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 460,2246 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₇H₃₀N₃O₄, [M+H]⁺ = 460,2231]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91-8,89 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,87 (s a, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).

25

EJEMPLO 22

6-{{6-(Fluorometil)piridin-3-il}metil}-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



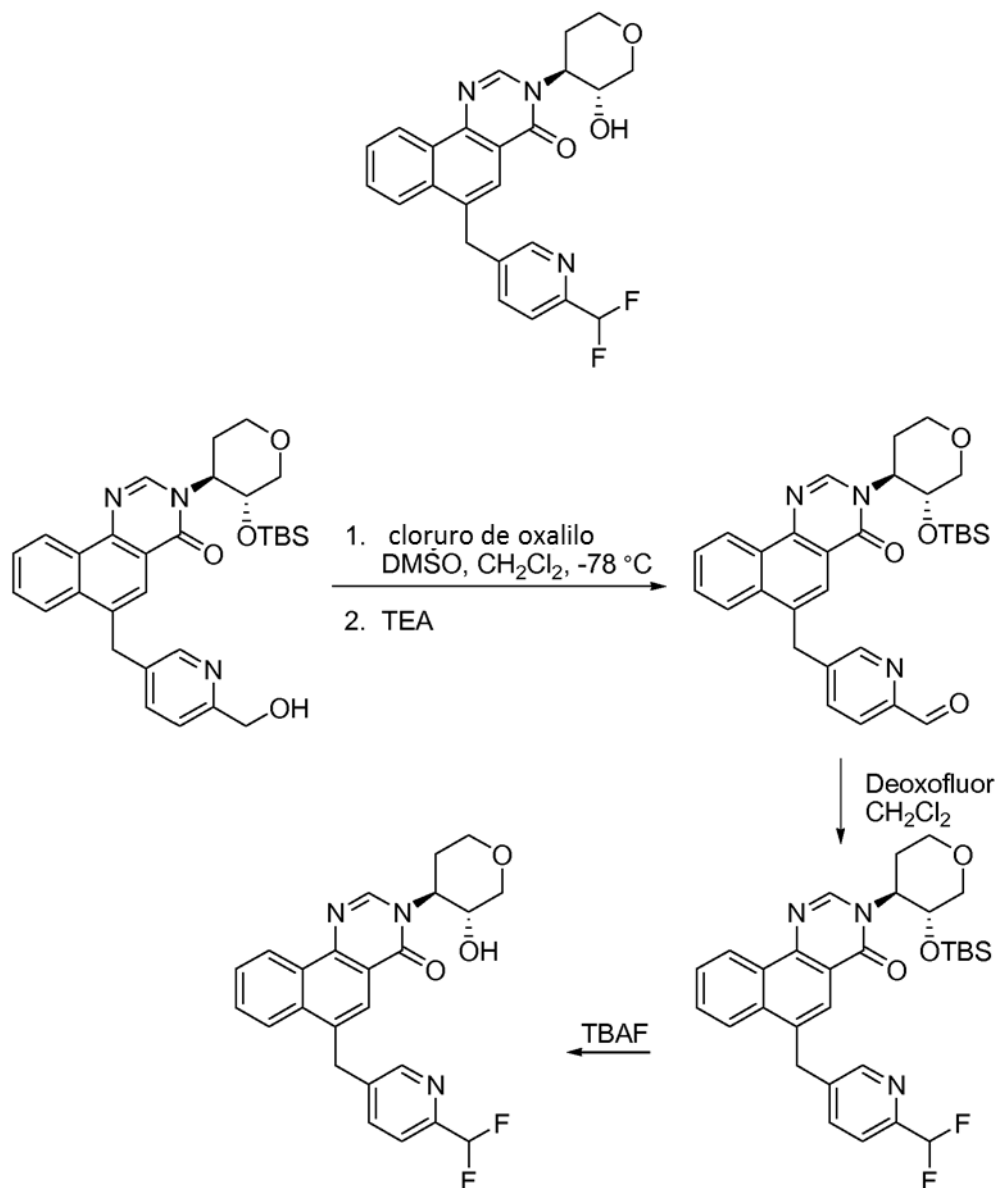
A una solución de 3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-{{6-(hidroximetil)piridin-3-il}metil}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 21, 0,035 g, 0,066 mmol) en 1 ml de diclorometano a -78 °C se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,015 ml, 0,079 mmol). La reacción se calentó a ta, y después de 3 horas, la solución se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-3 % en diclorometano para proporcionar 3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-6-{{6-(fluorometil)piridin-3-il}metil}benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 534,0 para [M+H]⁺.

A una solución del compuesto anterior (0,019 g, 0,035 mmol) en 1 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,089 ml, 0,089 mmol). Después de 1 horas, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 420,1736 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₄H₂₃N₃O₃, [M+H]⁺ = 420,1718]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,02-9,00 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 47,0 Hz, 2H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,13-3,88 (m, 2H), 3,56 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,31 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H).

EJEMPLO 23

6-[[6-(Difluorometil)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

5



10 A una solución de dimetilsulfóxido (0,040 ml, 0,56 mmol) en 2 ml de diclorometano a -78 °C se añadió cloruro de oxalilo (0,025 ml, 0,28 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de 3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 21, 0,075 g, 0,14 mmol) en 1 ml de diclorometano. Después de 30 min, se añadió trietilamina (0,157 ml, 1,13 mmol), y la reacción se calentó a ta. Después de 30 min, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar

15 5-[[3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-oxo-3,4-dihidrobenc[*h*]quinazolin-6-il]metil]piridin-2-carbaldehído que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

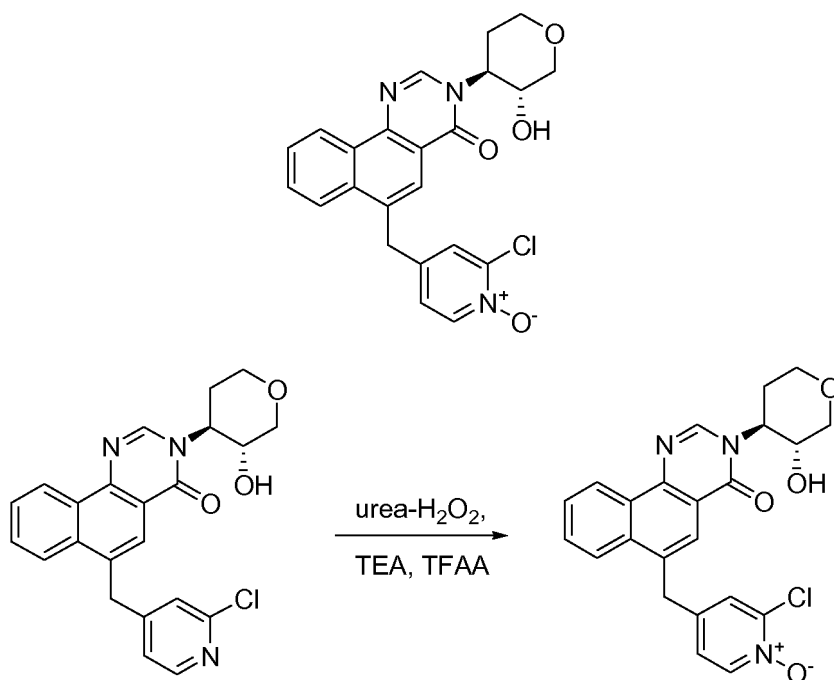
20 A una solución del compuesto anterior (0,050 g, 0,094 mmol) en 1 ml de diclorometano a -78 °C se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,052 ml, 0,28 mmol). La reacción se calentó a ta, y después de 4 horas, la solución se trató con agua y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 3-((3*R*,4*S*)-3-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6-[[6-(difluorometil)piridin-3-il]metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona que proporcionó un ion másico (ES⁺) de 552,0 para [M+H]⁺.

25

A una solución del compuesto anterior (0,052 g, 0,094 mmol) en 1 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,235 ml, 0,235 mmol). Después de 1 horas, la mezcla se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 438,1642 para $[M+H]^+$ [Calculado para $C_{24}H_{22}F_2N_3O_3$, $[M+H]^+ = 438,1624$]: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,23-6,69 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,75 (s a, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,33 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H).

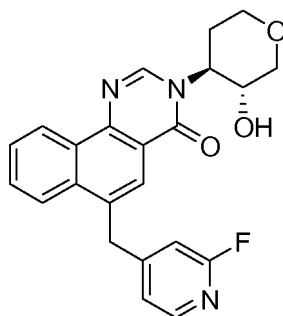
EJEMPLO 24

6-[(2-Cloro-1-oxidopiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

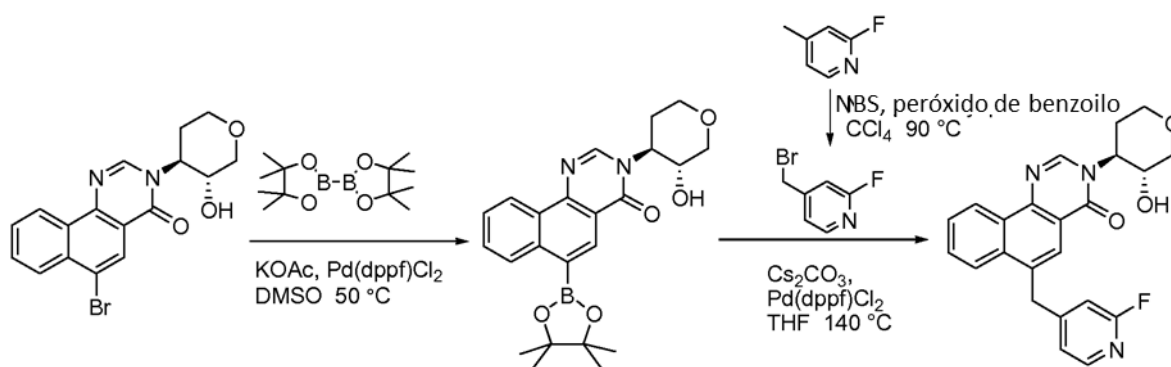


A una solución de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 15, 54,5 mg, 0,129 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió urea peróxido de hidrógeno (60,8 mg, 0,646 mmol), trietilamina (0,090 ml, 0,65 mmol), y anhídrido trifluoroacético (0,036 ml, 0,26 mmol). Después de 30 min, más cantidad de hidrogenoperóxido de urea (36,5 mg, 0,388 mmol), y trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol), y anhídrido trifluoroacético (0,146 ml, 1,03 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se enfrió a -78 °C, se trató con una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio, y se extrajo 3x con diclorometano. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se suspendió en metanol, y la suspensión se filtró y se lavó con más metanol para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 438,1214 para $[M+H]^+$ [Calculado para $C_{23}H_{21}ClN_3O_4$, $[M+H]^+ = 438,1215$]: RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 5,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (s a, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,46 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,15 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,24 (s a, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H).

EJEMPLO 25

6-[(2-Fluoropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

5

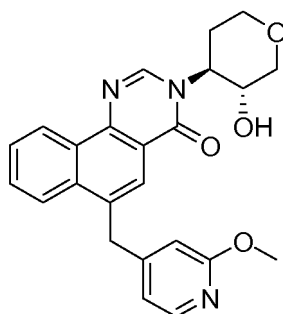


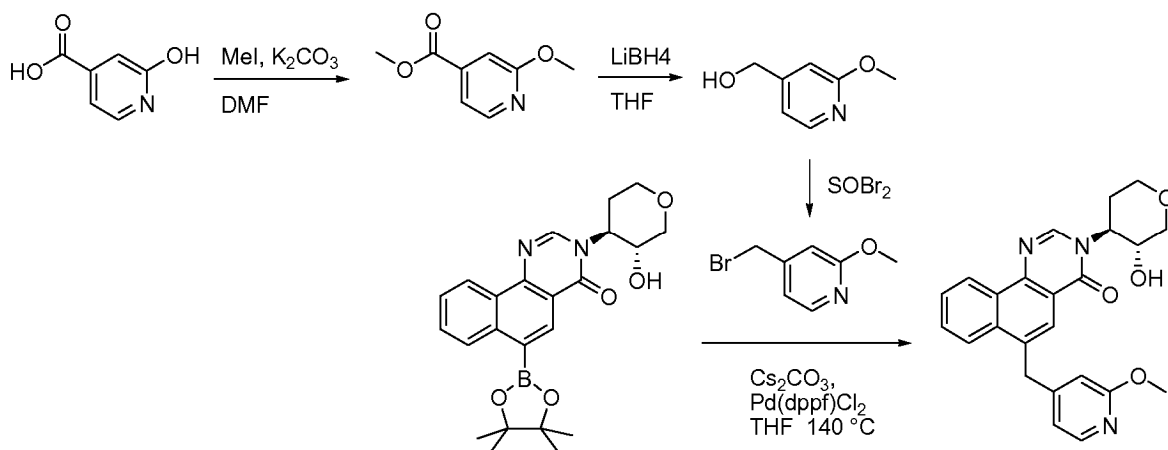
10 Síntesis de 4-(bromometil)-2-fluoropiridina.

A una solución de 2-fluoro-4-nitrofenol (0,510 g, 4,59 mmol) en 20 ml de tetracloruro de carbono se añadió 1*N*-bromosuccinimida (0,899 g, 5,05 mmol) y peróxido de benzoilo (0,148 g, 0,459 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 horas, y se añadió más cantidad de peróxido de benzoilo (0,074 g, 0,23 mmol). Después de 20 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar la 4-(bromometil)-2-fluoropiridina que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 191,9 (⁸¹Br) para [M+H]⁺.

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo el 4-(bromometil)-2-fluoropiridina por 4-(bromometil)-2-cloropiridina. El sólido resultante de color naranja proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 405,9 para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,02-8,99 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,11 (*d*, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,88-7,74 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,31 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,46 (*t*, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 26

30 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



Síntesis de (2-metoxipiridin-4-il)metanol.

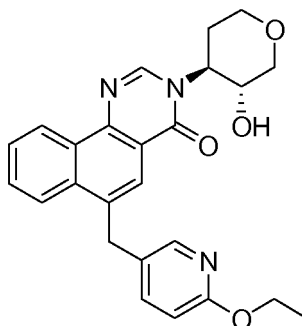
A una solución de ácido 2-hidroxinicotínico (1,05 g, 7,55 mmol) y carbonato potásico (3,23 g, 23,4 mmol) en 7 ml de DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió yodometano (0,991 ml, 15,8 mmol). La mezcla se calentó a ta, y después de 14 horas, se calentó a 40 °C. Después de 3 horas, se añadió más yodometano (0,28 ml, 4,5 mmol). Después de 20 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 2-metoxiisonicotinato de metilo que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 168,1 para [M+H]⁺.

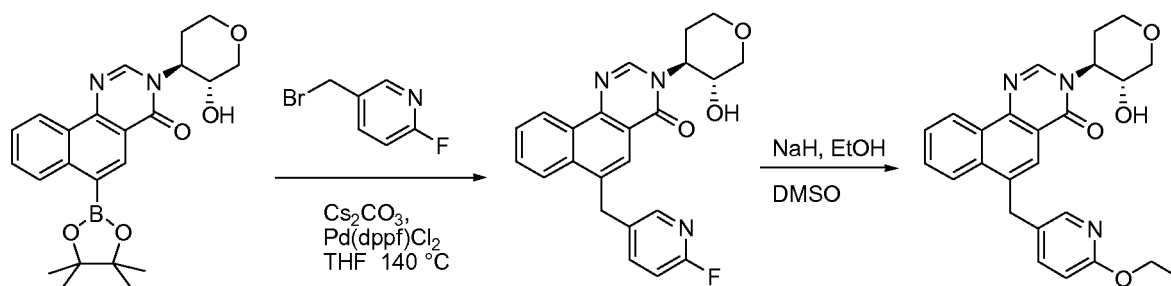
A una solución del compuesto anterior (0,425 g, 2,54 mmol) en 2 ml de THF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro de litio (0,089 ml, 4,1 mmol). La mezcla se calentó a ta, y después de 20 horas, se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado orgánico se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar (2-metoxipiridin-4-il)metanol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo (2-metoxipiridin-4-il)metanol por 2-cloropiridin-4-metanol. El sólido resultante de color naranja proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 418,1779 para [M+H]⁺. [Calculado para C₂₄H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺ = 418,1761]: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,18-3,97 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3*H*), 3,15 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,25 (s a, 1H), 1,91 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 27

6-[(6-etioxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



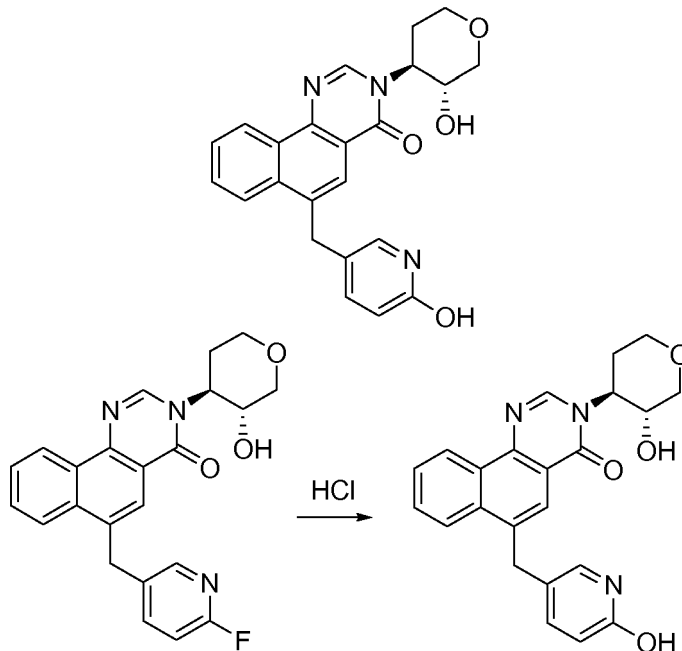


6-[(6-Fluoropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo el 5-(bromometil)-2-fluoropiridina por 4-(bromometil)-2-cloropiridina.

A una solución de hidruro de sodio (0,012 g, 0,31 mmol) en 1 ml de DMSO se añadió etanol (0,022 ml, 0,37 mmol). Después de 5 min, se añadió 6-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,050 g, 0,12 mmol). Después de 4 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 25-75 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 432,1916 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₅H₂₆N₃O₄, [M+H]⁺ = 432,1918]: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92-8,89 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,29-4,06 (m, 7H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 1H).

EJEMPLO 28

6-[(6-hidroxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



6-[(6-Fluoropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo el 5-(bromometil)-2-fluoropiridina por 4-(bromometil)-2-cloropiridina.

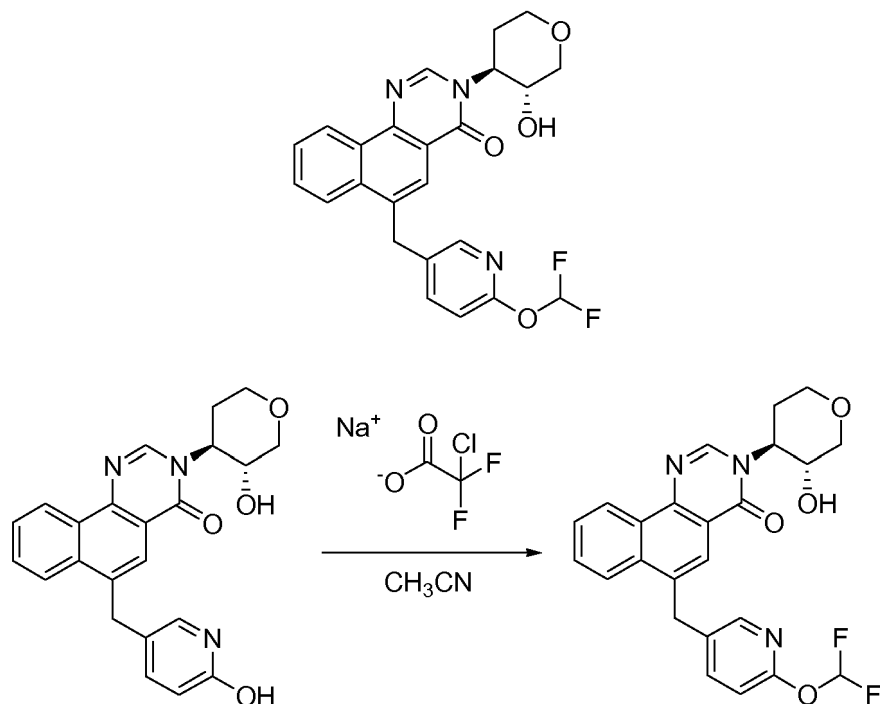
Una solución de 6-[(6-fluoropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (0,100 g, 0,247 mmol) en 2 ml de ácido clorhídrico se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de ácido clorhídrico (1,5 ml), y después de 2h, la reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 404,1604 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₃H₂₂N₃O₄, [M+H]⁺ = 404,1605]: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, *J*

= 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,40 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,19 (s a, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H).

EJEMPLO 29

5

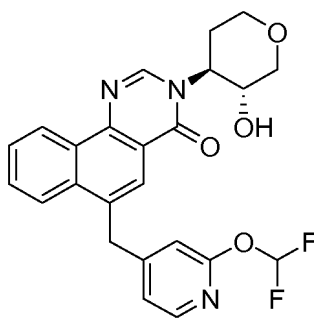
6-[[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

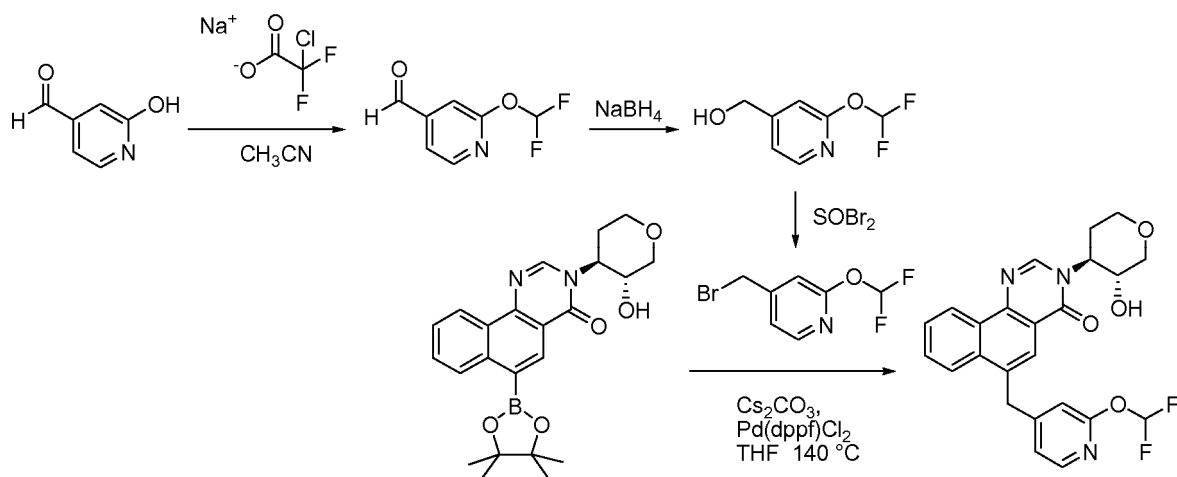


10 A una solución de 6-[(6-hidroxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona (Ejemplo 29, 0,025 g, 0,062 mmol) en 1 ml de acetonitrilo se añadió clorofluoroacetato de sodio (0,010 g, 0,068 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h, y se añadió DMF (0,310 ml) a continuación. La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora, se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 454,1573 para $[M+H]^+$ [Calculado para $C_{24}H_{22}F_2N_3O_4$, $[M+H]^+ = 454,1573$]: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,37 (t, $J = 73,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,22-4,06 (m, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H).

EJEMPLO 30

25 6-[[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona





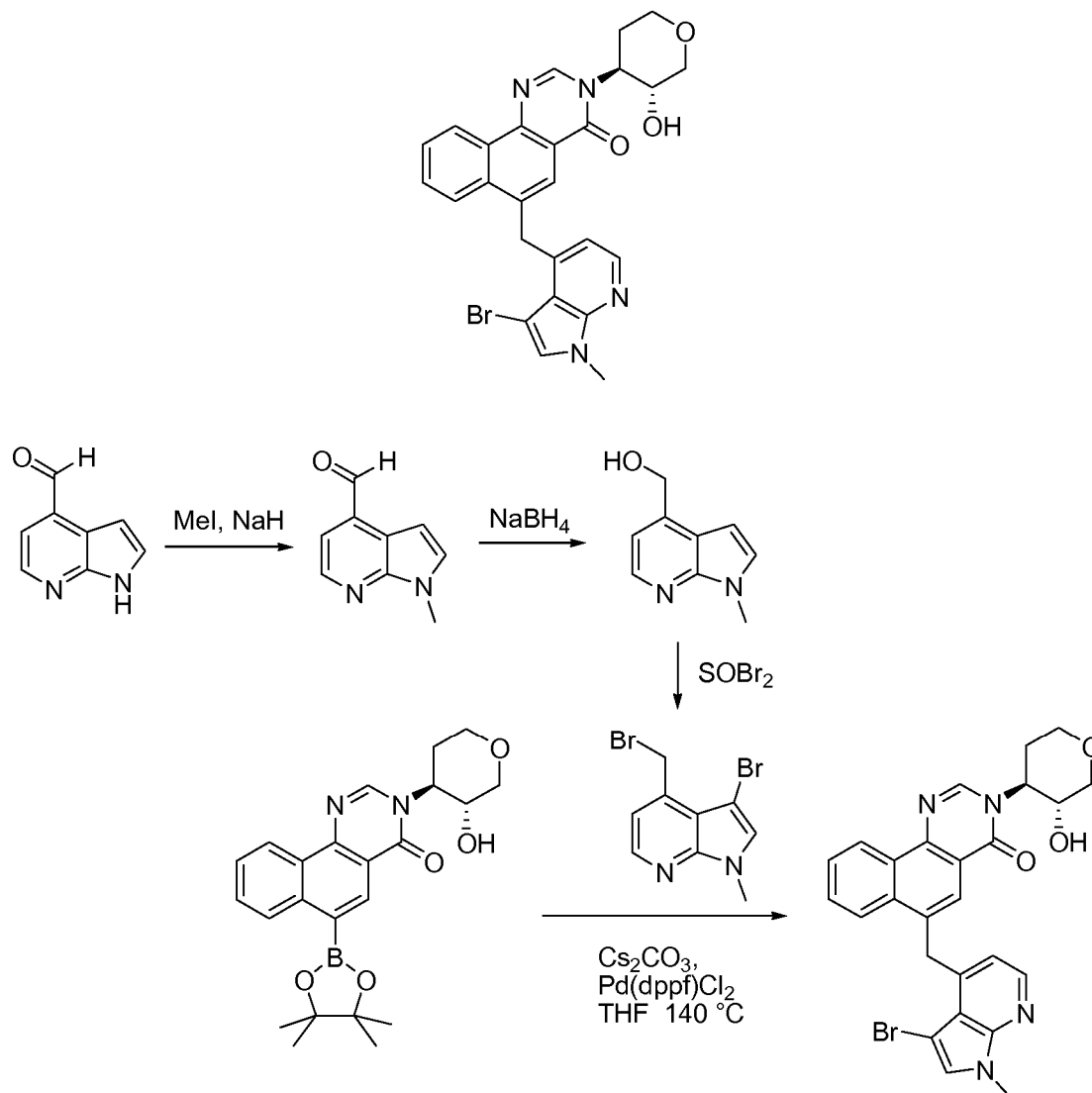
Síntesis de [2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metanol.

- 5 A una solución de 2-hidroxiisonicotinaldehído (1,00 g, 8,12 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se añadió clorodifluoroacetato de sodio (1,86 g, 12,2 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h, se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se redisolvió en 20 ml de metanol y se puso bajo atmósfera de
- 10 nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio (0,307 g, 3,12 mmol) en tres porciones, y después de 2 horas, la reacción se trató con salmuera y se diluyó y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metanol que proporcionó un ion másico (ES+) de 176,1 para $[M+H]^+$.
- 15 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo [2-(difluorometoxi)piridin-4-il]metanol por 2-cloropiridin-4-metanol. El sólido resultante de color blanco proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 454,1587 para $[M+H]^+$ [Calculado para $C_{24}H_{22}F_2N_3O_4$, $[M+H]^+ = 454,1573$]: RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,01 -8,99 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,66 (t, $J = 72,9$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,17 (s a, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,27 (s a, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H).
- 20

EJEMPLO 31

6-[(3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona

5



Síntesis de 3-bromo-4-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

10

A una solución de 7*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-carbaldehído (0,252 g, 1,72 mmol) en 1 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (45,5 mg, 1,90 mmol). Después de 5 min, se añadió yodometano (0,13 ml, 2,1 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua, y se extrajo 2x con diclorometano. La combinación de soluciones orgánicas se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-40 % en hexanos para proporcionar 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-carbaldehído que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 161,2.

15

A una solución del compuesto anterior (0,136 g, 0,849 mmol) en 5 ml de metanol se añadió borohidruro de sodio (9,6 mg, 0,26 mmol). Después de 2 horas, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua, y se extrajo 2x con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-40 % en hexanos para proporcionar (1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 163,2.

20

25

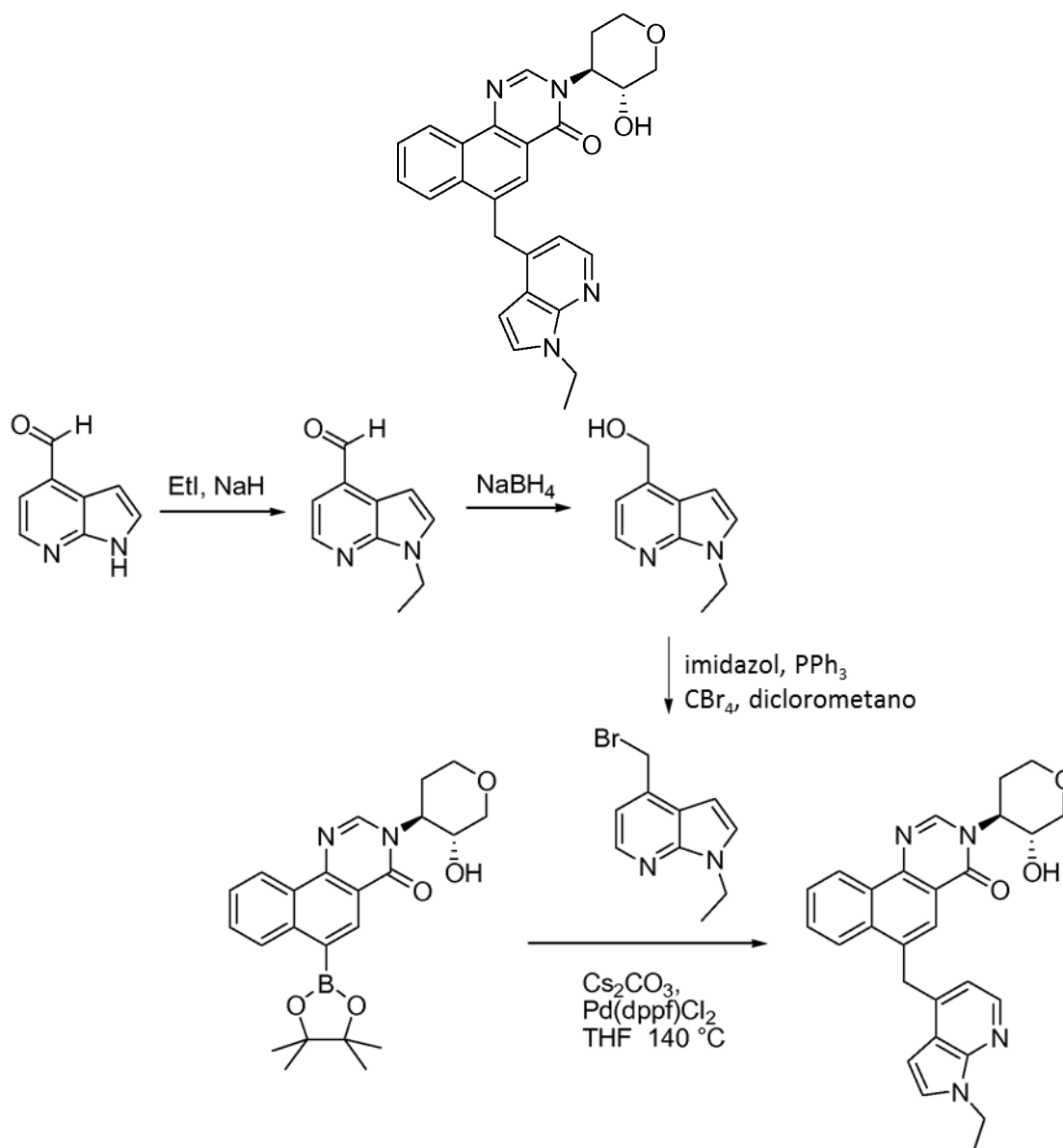
A una solución del compuesto anterior (0,131 g, 0,808 mmol) en 5 ml de diclorometano a 0 °C se añadió bromuro de tionilo (0,336 g, 1,62 mmol) gota a gota. Después de 30 min, la reacción se calentó a *ta* y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La solución orgánica se lavó 2x con agua, se secó con sulfato de sodio, se

filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 3-bromo-4-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina que tenía un ion másico (ES+) de 304,9 para [M+H]⁺.

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyen 3-bromo-4-(bromometil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina por 4-(bromometil)-2-cloropiridina. El sólido resultante de color amarillo proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 520,9 (⁸¹Br) para [M+H]⁺: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,03 -9,00 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 3*H*), 7,61 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,56 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,85 (s, 3*H*), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,11 (*t*, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,22 (s a, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H).

EJEMPLO 32

6-[(1-Etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona



Síntesis de 4-(bromometil)-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.

A una solución de 7*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-carbaldehído (0,413 g, 2,83 mmol) en 5 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (74,6 mg, 3,11 mmol). Después de 5 min, yodoetano (0,529 g, 3,39 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua, y se extrajo 2x con diclorometano. La combinación de soluciones orgánicas se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de

sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-25 % en hexanos para proporcionar 1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-carbaldehído que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 175,2.

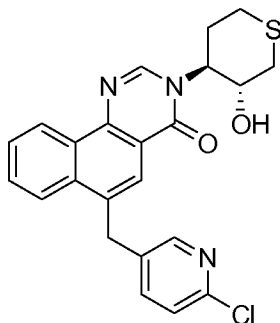
A una solución del compuesto anterior (0,343 g, 1,97 mmol) en 10 ml de metanol se añadió borohidruro de sodio (0,022 g, 0,59 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con agua, y se extrajo 3x con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó 3x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar (1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metanol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 177,2.

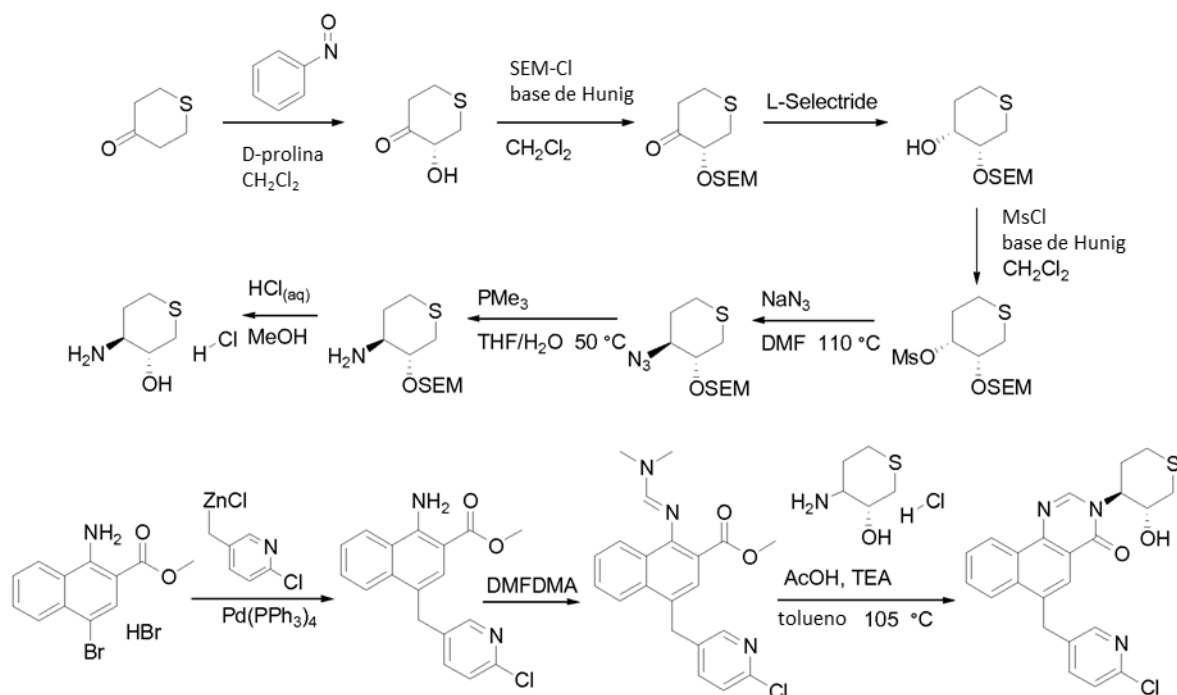
A una solución del compuesto anterior (0,109 g, 0,619 mmol) en 3 ml de diclorometano se añadió trifenilfosfina (0,162 g, 0,619 mmol), imidazol (0,084 g, 1,3 mmol), y tetrabromuro de carbono (0,226 g, 0,680 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La solución orgánica se lavó 2x con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-25 % en hexanos para proporcionar 4-(bromometil)-1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 241,1 (^{81}Br).

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo 4-(bromometil)-1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina por 4-(bromometil)-2-cloropiridina. El sólido resultante de color naranja proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 455,2087 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₇H₂₇N₄O₃, [M+H]⁺ = 455,2078]: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,01-8,98 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,28 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,42 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 33

6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona





Síntesis del clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-ol.

- 5 A una solución de tetrahidrotiopiran-4-ona (5,00 g, 43,0 mmol) en 200 ml de diclorometano se añadió D-prolina (0,991 g, 8,61 mmol) y nitrosobenceno (13,8 g, 0,129 mol). Después de 15 horas, la reacción se trató con agua y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-40 % en hexanos para proporcionar (3*R*)-3-hidroxitetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona.
- 10 A una solución del compuesto anterior (0,700 g, 5,30 mmol) en 25 ml de diclorometano se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,85 ml, 10,6 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,13 ml, 6,35 mmol). Después de 15 horas, la reacción se trató con agua y se extrajo 2x con diclorometano. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-15 % en hexanos para proporcionar (3*R*)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]tetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona.
- 15 A una solución del compuesto anterior (0,504 g, 1,92 mmol) en 10 ml de THF a -78 °C se añadió L-Selectride (1,0 M en THF, 2,11 ml, 2,11 mmol). Después de 1 hora, la reacción se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 %, se calentó a ta, y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-25 % en hexanos para proporcionar (3*R*,4*R*)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.
- 20 A una solución del compuesto anterior (0,500 g, 1,89 mmol) en 20 ml de diclorometano a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,726 ml, 4,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,18 ml, 2,3 mmol). Después de 30 min, la reacción se trató con agua y se extrajo 2x con dietil éter. El combinado de soluciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de (3*R*,4*S*)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.
- 25 A una solución del compuesto anterior (0,648 g, 1,89 mmol) en 10 ml de DMF se añadió azida de sodio (0,369 g, 5,67 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 15 horas, se enfrió a ta, y se diluyó con dietil éter. La solución orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar [2-(((3*R*,4*S*)-4-azidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)oxi)metoxi]etil(trimetil)silano que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.
- 30 A una solución del compuesto anterior (0,150 g, 0,518 mmol) en 3 ml de THF y 3 ml de agua se añadió trimetilfosfina (1,0 M en THF, 1,30 ml, 1,30 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 15 horas, y se añadió más trifenilfosfina (1,0 M en THF, 1,30 ml, 1,30 mmol). Después de 24 horas, la reacción se enfrió a ta, se trató con agua, y se extrajo 2x
- 35
- 40

con diclorometano. La solución orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-10 % en diclorometano para proporcionar (3*R*,4*S*)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-amina que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

5

A una solución del compuesto anterior (0,135 g, 0,512 mmol) en 5 ml de metanol se añadió HCl 3 N (0,85 ml, 2,55 mmol). Después de 2 horas, la reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-3-ol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

10 A una solución de bromhidrato de 1-amino-4-bromo-2-naftoato de metilo (1,94 g, 5,37 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de (2-cloro-5-piridil)metilcinc (41,6 ml, 0,5 M en THF, 83,2 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,177 g, 0,346 mmol). La reacción se calentó a ta, y después de 16 horas, se trató con agua (10 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano y agua, y un sólido de color beige se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo 2x con diclorometano y la combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-20 % en hexanos proporciona 1-amino-4-(4-clorobenzil)-2-naftoato de metilo que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 326,1 para [M+H]⁺.

15

20 Una solución del compuesto anterior (1,10 g, 3,37 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (1,35 ml, 10,1 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró *a vacío*, y se secó para proporcionar 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-[[[(1*E*)-(dimetilamino)metilene]amino]-2-naftoato de metilo que proporcionó un ion másico (ES⁺) de 381,9 para [M+H]⁺.

20

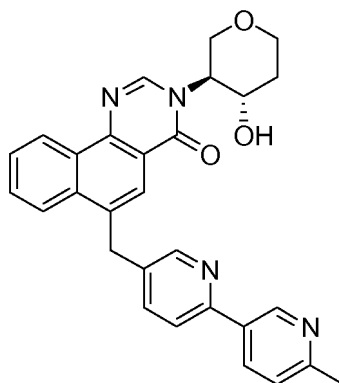
25 A una solución del compuesto anterior (0,025 g, 0,065 mmol) en 1 ml de tolueno se añadió clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-3-ol (0,013 g, 0,079 mmol) y trietilamina (0,011 ml, 0,082 mmol). Después de 5 min, se añadió ácido acético (0,038 ml, 0,66 mmol), y la reacción se calentó a 105 °C durante 4 h. La solución se enfrió a ta, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol 0-4 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES⁺) de 438,1039 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₃H₂₁ClN₃O₂S, [M+H]⁺ = 438,1038]:
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98-8,94 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,17 (s a, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 2,61-2,34 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 3H).

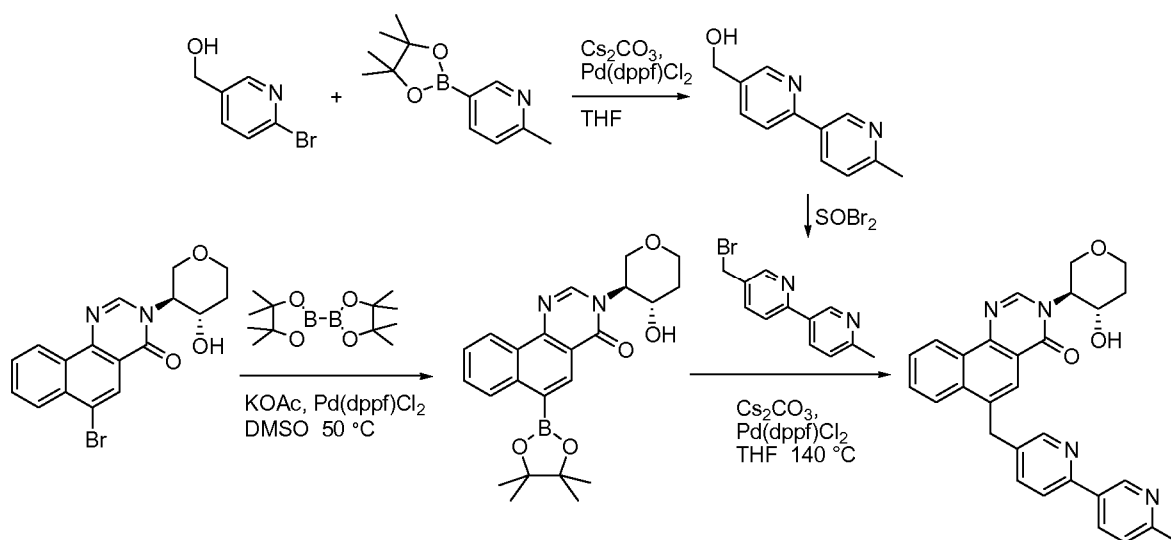
30

EJEMPLO 34

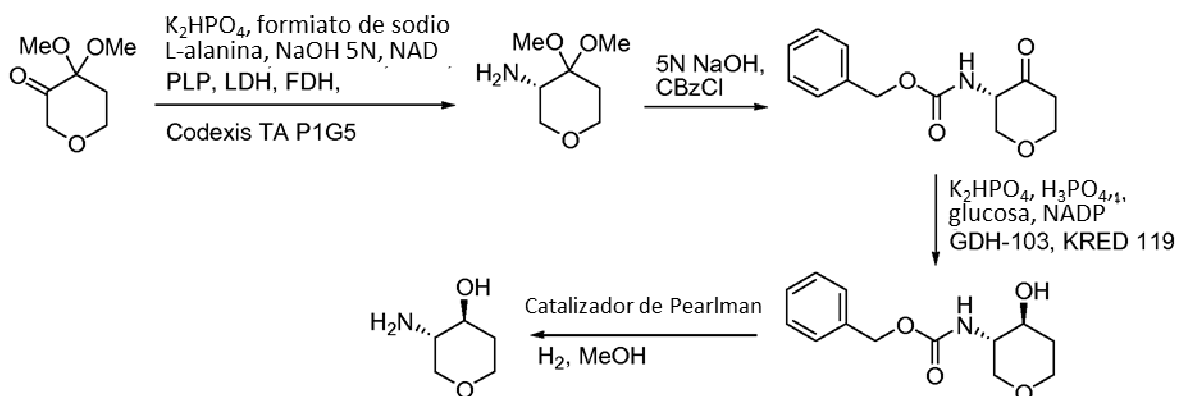
35

3-[(3*S*, 4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-6-[(6'-metheyl-2,3-bipiridin-5-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona





Síntesis de (3*S*, 4*S*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ol.



5

Una solución de 4,4-dimetoxidihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona (172 g, 1,07 mol, véase el Ejemplo 1) en 310 ml de tolueno se agitó en tolueno durante 30 min, a continuación se extrajo 3x con agua (270 ml). A la solución acuosa se añadió dihidrogenofosfato de potasio (14,1 g, 0,104 moles), formiato de sodio (55,1 g, 0,810 moles), y L-Alanina (72,2 g, 0,810 moles). El pH se ajustó a 7,8 mediante NaOH 5 N, y se añadieron NAD (0,810 g), PLP (0,810 g), LDH (0,162 g), FDH (1,62 g), y Codexis TA P1G5 (4,05 g). La mezcla se calentó a 45 °C durante 12 horas, y a continuación se enfrió a ta. Se añadió carbonato de potasio (324 g, 2,34 moles), y después de 30 min, la mezcla se diluyó con acetonitrilo (810 ml). Después de 30 min, la reacción se filtró a través de un lecho de solka-floc. El filtrado se repartió y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetonitrilo (810 ml). La combinación de fracciones orgánicas se concentró *in vacuo* para proporcionar la (3*S*)-4,4-dimetoxitetrahidro-2*H*-piran-3-amina bruta.

El residuo anterior se redisolvió en 700 ml de THF y 254 ml de agua, y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio (5 N, 96 ml, 0,48 mol), y la reacción se volvió a enfriar a -5 °C. Se añadió cloroformato de bencilo (68,0 ml, 0,476 moles) mediante una bomba de jeringa durante 30 min, y la mezcla se calentó a ta. HCl (6 N, 250 ml, 1,50 mol) se añadió hasta pH = 0,40, y la mezcla se agitó en un agitador vertical. Después de 2 horas, se añadió carbonato de potasio 3 M hasta pH = 7,4, y la reacción se diluyó con THF (700 ml). Un sólido de color blanco se eliminó por filtración, y se lavó con más THF (100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se concentró *in vacuo* para proporcionar el [(3*S*)-4-oxotetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamato de bencilo bruto.

A una solución de dihidrogenofosfato de potasio (62,7 g, 0,461 mol) en 3,6 l de agua se añadió ácido fosfórico hasta pH = 7,0. A esta solución se le añadió glucosa (112 g, 0,622 mol), NADP (3,6 g), GDH-103 (1,8 g), KRED 119 (3,6 g), y [(3*S*)-4-oxotetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamato de bencilo bruto (103,4 g, 0,4148 mol). Después de 17 horas, la reacción se ajustó a pH = 6,5 con NaOH 5 N. Se recogió mediante filtración un sólido de color blanco, que se lavó 2x con agua (200 ml). El sólido se suspendió en 600 ml de tolueno y se agitó con un agitador vertical a 105 °C durante 1 h, y a continuación se enfrió a ta. Se recogió mediante filtración un sólido de color blanco, que se lavó con tolueno (200 ml) para proporcionar el [(3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamato de bencilo.

A una solución del compuesto anterior (90,5 g, 0,360 moles) en 1,8 l de metanol se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (9 g). La mezcla se sometió a 40 psi (275,79 kPa) de hidrógeno a 25 °C durante 15 h, después se filtró a

través de solka-floc. La torta del filtro se lavó 3x con metanol (200 ml), y la combinación de filtrados se concentró al vacío para proporcionar el (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol bruto que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría.

- 5 6-Bromo-3-[(3S, 4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 1-amino-4-bromo-N-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-2-naftamida del Ejemplo 1, sustituyendo (3S, 4S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol por cloruro de (3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-amino.

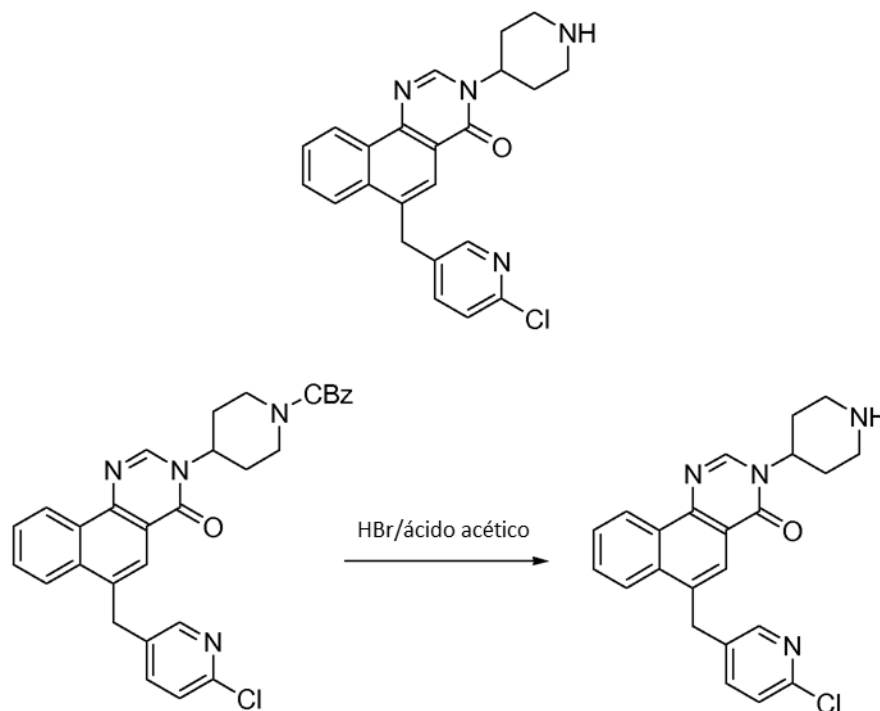
10 Síntesis de (6'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)metanol.

A una solución de (6-bromo-piridin-3-il)metanol (0,614 g, 3,27 mmol) en 10 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de cesio (3,27 ml, solución acuosa 2 N, 6,53 mmol), éster de pinacol del ácido 2-picolina-5-borónico (0,477 g, 2,18 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II), 1:1 con diclorometano (0,178 g, 0,218 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 1 h, se enfrió a ta, y se diluyó con diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. La fracción acuosa se concentró *in vacuo*, se trituró 3x con metanol al 20 % metanol en diclorometano, y se recogió por filtración. La combinación de sólidos se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100 % para proporcionar (6'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)metanol que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 201,1 para [M+H]⁺.

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito para la Síntesis de 6-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona del Ejemplo 15, sustituyendo 6-bromo-3-[(3S, 4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona por 1-amino-4-bromo-N-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-2-naftamida, y (6'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)metanol por 2-cloropiridin-4-metanol. El sólido resultante de color tostado proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 479,2073 para [M+H]⁺ [Calculado para C₂₉H₂₇N₄O₃, [M+H]⁺ = 479,2078]: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,01-8,99 (m, 1H), 8,70-8,67 (m, 2H), 8,38-8,24 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91-7,70 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,50 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H).

EJEMPLO 37

- 35 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-piperidin-4-ilbenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona



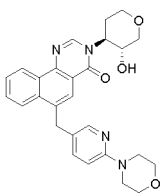
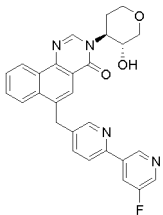
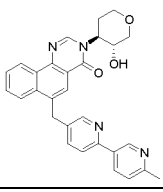
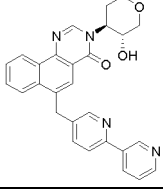
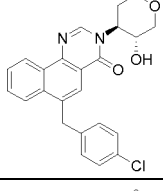
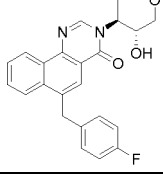
- 40 El 4-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo[h]quinazolin-3(4H)-il]piperidine-1-carboxilato de bencilo se preparó mediante el procedimiento descrito para la 6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona del Ejemplo 1,

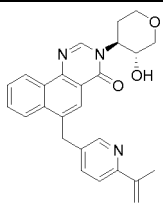
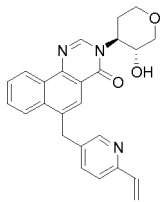
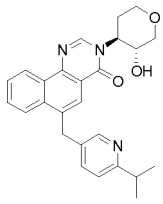
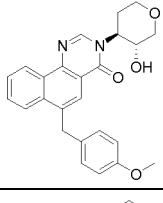
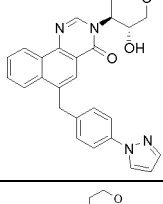
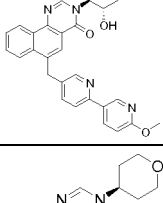
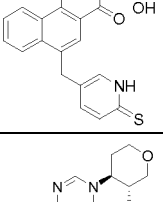
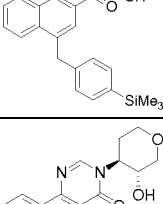
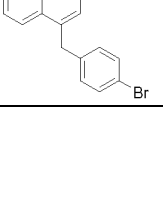
sustituyendo el éster bencílico del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico por el cloruro de (3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-aminio.

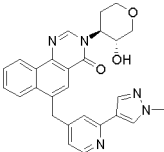
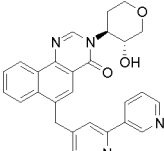
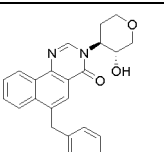
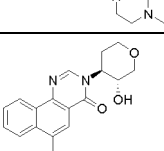
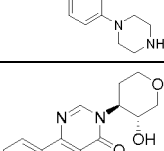
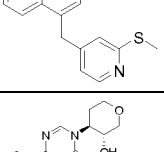
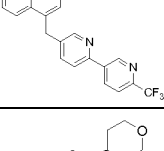
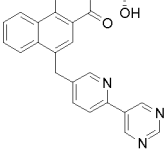
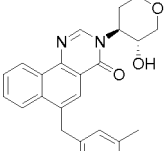
Una solución de 4-[6-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4-oxobenzo/*h*]quinazolin-3(4*H*)-il]piperidine-1-carboxilato de bencilo (0,130 g, 0,241 mmol) en 3 ml de solución de HBr/ácido acético (48,0 % en peso, 264 mmol) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno 3x. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida para proporcionar el compuesto del título que proporcionó un espectro de RMN consistente con la teoría y un ion másico (ES+) de 404,9 para M+H⁺: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3*H*), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1), 3,64 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H).

Los compuestos de la Tabla 1 siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente (que incluyen los Ejemplos concretos citados en la columna "Método de síntesis"). Todos los reactivos adicionales utilizados en la síntesis bien están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de reactivos comercialmente disponibles usando reacciones convencionales bien conocidas en la técnica.

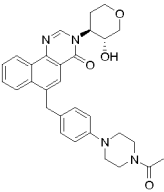
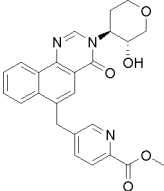
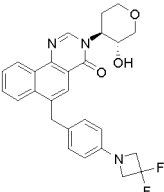
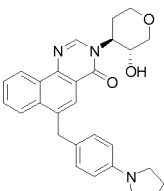
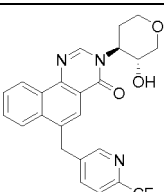
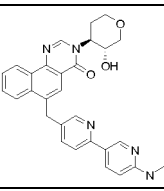
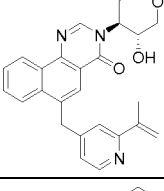
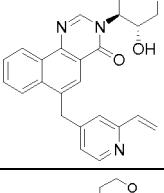
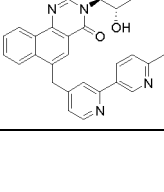
Tabla 1

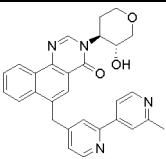
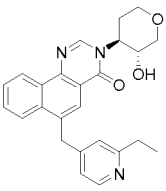
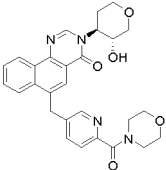
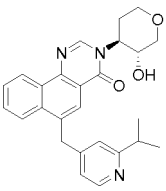
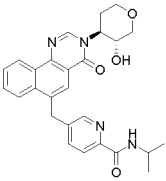
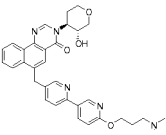
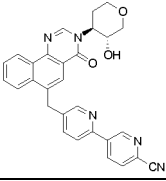
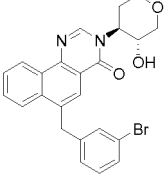
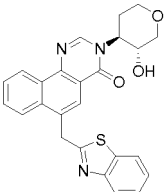
Ejemplo	Estructura	PM	Método de síntesis
38		472,54	Ejemplo 2
39		482,52	Ejemplo 4
40		478,56	Ejemplo 4
41		464,53	Ejemplo 4
42		420,90	Ejemplo 1
43		404,45	Ejemplo 1

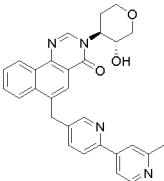
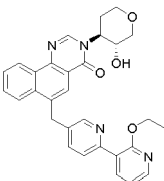
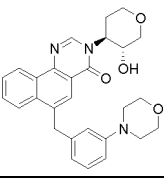
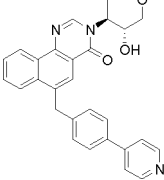
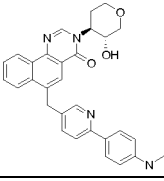
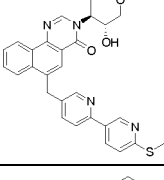
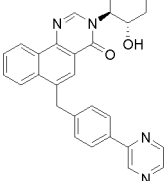
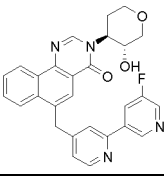
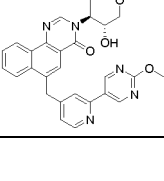
44		427,51	Ejemplo 4
45		413,48	Ejemplo 4
46		429,52	Ejemplo 9
47		416,48	Ejemplo 1
48		452,52	Ejemplo 5
49		494,56	Ejemplo 4
50		419,51	Ejemplo 2
51		458,64	Ejemplo 15
52		465,35	Ejemplo 1

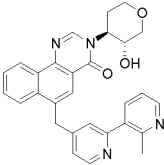
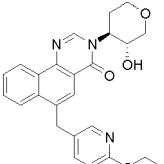
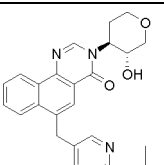
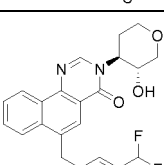
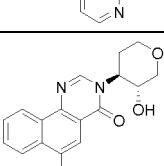
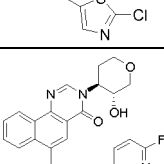
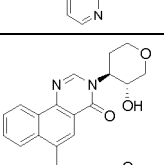
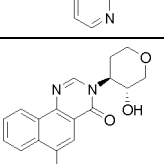
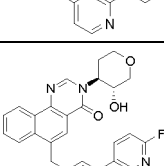
53		467,53	Ejemplo 4
54		464,53	Ejemplo 4
55		484,60	Ejemplo 12
56		470,58	Ejemplo 12
57		433,53	Ejemplo 15
58		532,53	Ejemplo 4
59		465,51	Ejemplo 4
60		401,47	Ejemplo 3
61		495,54	Ejemplo 4

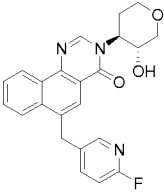
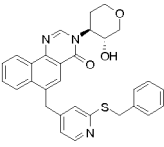
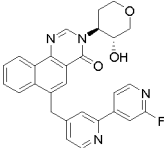
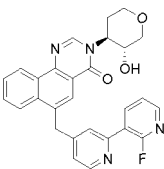
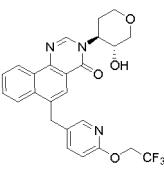
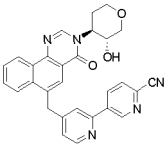
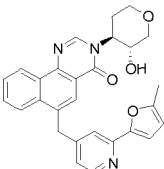
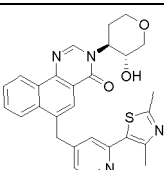
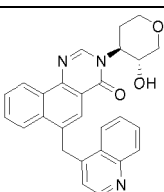
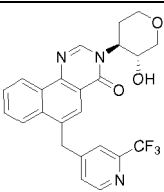
62		386,45	Ejemplo 1
63		449,53	Ejemplo 2
64		486,62	Ejemplo 12
65		473,58	Ejemplo 12
66		517,63	Ejemplo 12
67		443,55	Ejemplo 12
68		401,47	Ejemplo 15
69		528,66	Ejemplo 12
70		417,47	Ejemplo 14

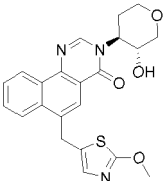
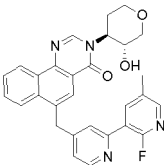
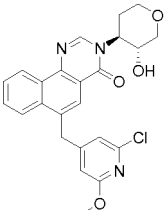
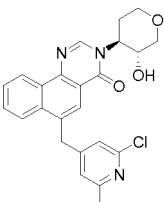
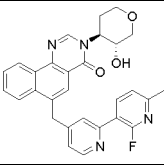
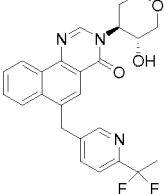
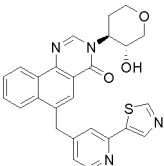
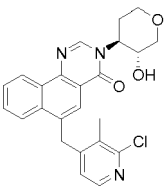
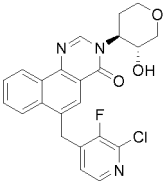
71		512,61	Ejemplo 12
72		445,48	Ejemplo 15
73		477,52	Ejemplo 12
74		455,56	Ejemplo 12
75		455,44	Ejemplo 15
76		507,60	Ejemplo 4
77		427,51	Ejemplo 4
78		413,48	Ejemplo 4
79		478,56	Ejemplo 4

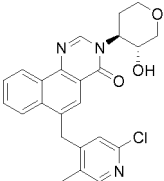
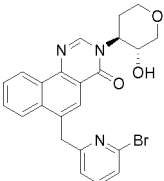
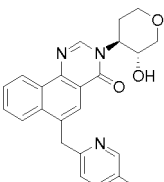
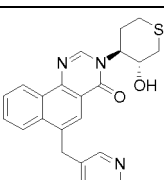
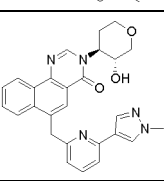
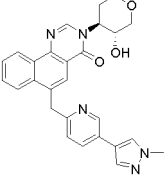
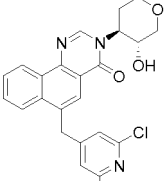
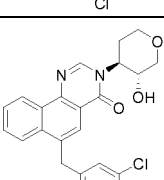
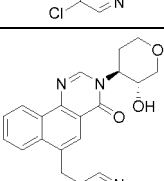
80		478,56	Ejemplo 4
81		415,50	Ejemplo 9
82		500,56	Ejemplo 19
83		429,52	Ejemplo 9
84		472,55	Ejemplo 19
85		565,68	Ejemplo 4
86		489,53	Ejemplo 4
87		465,35	Ejemplo 15
88		443,53	Ejemplo 15

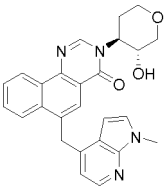
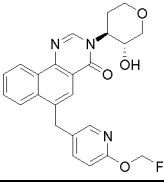
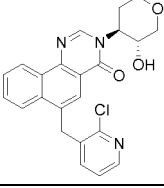
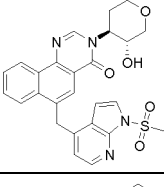
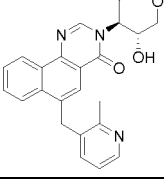
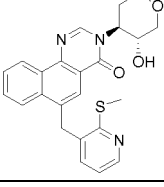
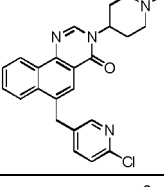
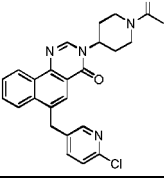
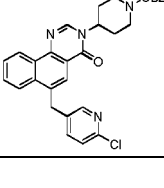
89		478,56	Ejemplo 4
90		508,58	Ejemplo 4
91		471,56	Ejemplo 12
92		463,54	Ejemplo 4
93		506,61	Ejemplo 4
94		510,62	Ejemplo 4
95		464,53	Ejemplo 13
96		482,52	Ejemplo 4
97		495,54	Ejemplo 4

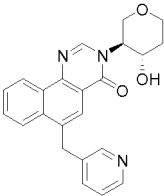
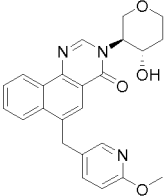
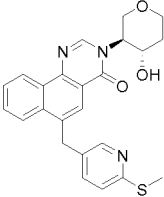
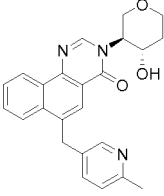
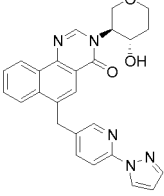
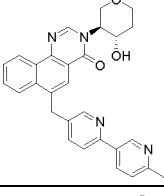
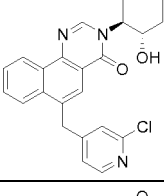
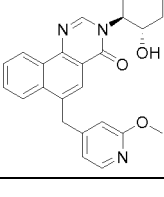
98		478,56	Ejemplo 4
99		447,56	Ejemplo 2
100		461,59	Ejemplo 2
101		437,45	Ejemplo 23
102		427,91	Ejemplo 15
103		482,52	Ejemplo 4
104		431,5	Ejemplo 26
105		447,56	Ejemplo 2
106		496,55	Ejemplo 4

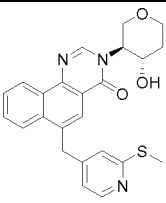
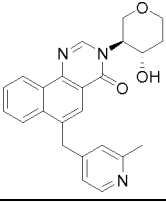
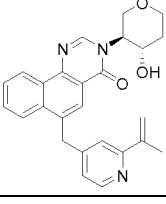
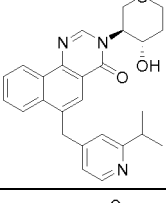
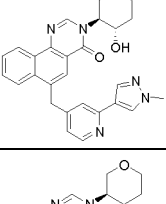
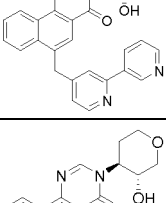
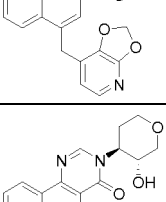
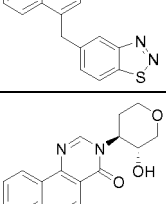
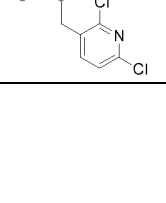
107		405,43	Ejemplo 15
108		509,63	Ejemplo 27
109		482,52	Ejemplo 4
110		482,52	Ejemplo 4
111		485,47	Ejemplo 27
112		489,54	Ejemplo 4
113		467,53	Ejemplo 4
114		498,61	Ejemplo 4
115		437,50	Ejemplo 15
116		455,44	Ejemplo 26

117		423,49	Ejemplo 27
118		496,55	Ejemplo 4
119		451,91	Ejemplo 27
120		435,91	Ejemplo 26
121		496,55	Ejemplo 4
122		451,48	Ejemplo 23
123		470,55	Ejemplo 4
124		435,91	Ejemplo 26
125		439,88	Ejemplo 26

126		435,91	Ejemplo 26
127		466,34	Ejemplo 15
128		466,34	Ejemplo 15
129		417,53	Ejemplo 3
130		467,53	Ejemplo 4
131		467,53	Ejemplo 4
132		456,33	Ejemplo 15
133		456,33	Ejemplo 26
134		512,43	Ejemplos 26

135		440,51	Ejemplo 26
136		435,46	Ejemplo 28
137		421,89	Ejemplo 15
138		504,57	Ejemplo 32
139		401,47	Ejemplo 3
140		433,53	Ejemplo 2
141		418,9	Ejemplo 37
142		446,9	Ejemplo 37
143		538,9	Ejemplo 1

149		387,9	Ejemplo 6
150		417,9	Ejemplo 2
151		433,9	Ejemplo 2
152		401,9	Ejemplo 3
153		453,9	Ejemplo 5
154		478,9	Ejemplo 34
155		421,9	Ejemplo 15
156		417,8	Ejemplo 5

157		433,8	Ejemplo 2
158		401,9	Ejemplo 3
159		427,9	Ejemplo 4
160		430,0	Ejemplo 9
161		467,9	Ejemplo 4
162		464,9	Ejemplo 4
163		431,5	Ejemplo 26
164		444,5	Ejemplo 26
165		456,3	Ejemplo 26

166		426,5	Ejemplo 26
167		426,5	Ejemplo 26
168		426,5	Ejemplo 26
169		453,5	Ejemplo 26
170		478,6	Ejemplo 26
171		498,5	Ejemplo 26
172		475,0	Ejemplo 26
173		473,6	Ejemplo 26
174		442,5	Ejemplo 26

Utilidad biológica

- La utilidad de los compuestos como moduladores alostéricos positivos del receptor muscarínico M1 se puede demostrar con metodología conocida en la técnica, que incluye el ensayo descrito a continuación. El ensayo se diseña para seleccionar compuestos que tienen actividad moduladora en el receptor muscarínico M1 de la acetilcolina u otros receptores muscarínicos expresados en células CHOnfat por medida del calcio intracelular con un sistema de lectura de placas por imagen fluorométrica FLIPR384. El ensayo estudia el efecto de una o varias concentraciones de compuestos de ensayo sobre los niveles de Ca^{2+} iniciales o estimulados con acetilcolina usando FLIPR.
- Los compuestos se preparan y se someten a un periodo de preincubación de 4 min. Después, se añadió una única concentración de CE_{20} a cada pocillo (3 nM final). El nivel de Ca^{2+} intracelular se midió y se comparó con un control de acetilcolina para determinar la posible actividad moduladora.
- Células: Se sembraron en placas células CHOnfat/hM1, hM2, hM3 o hM4 24 h antes del ensayo, a una densidad de 18,000 células/pocillo (100 μl) en una placa de 384 pocillos. Medio de cultivo para CHOnfat/hM1 y CHOnfat/hM3: 90 % DMEM (Alta concentración de glucosa); FBS Hi al 10 %; L-glutamina 2 mM; NEAA 0,1 mM; Pen-Strep; y 1 mg/ml de Geneticina, se añadieron a lo anterior. Para las células M2Gqi5CHOnfat y M4Gqi5CHOnfat, se añadieron 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina.
- Equipo: se utilizaron una placa de 384 pocillos, placa de adición 120 μl ; incubadora de placas de 96 pocillos Uniplate Whatman 2 ml, 37 °C, CO_2 al 5 %; lavador de placas Skatron EMBLA-384; sistema de pipeteado Multimek; sistema Genesis Freedom 200; sistema Mosquito; sistema de pipeteado Temo Nanolitre; y sistema de lectura de placas por imagen fluorométrica FLIPR384.
- Tampones. Tampón de ensayo: Solución de sales 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 de ternera al 1 % (Sigma A-9647). Tampón de carga de colorante: Tampón de ensayo más suero de feto de ternera al 1 % y mezcla de Fluo-4AM/ácido plurónico. Solución madre del éster Fluo-4AM 2 mM en DMSO (Molecular Probes F- 14202). Concentración de 2 μM en tampón hasta una concentración final de 1 μM en el ensayo. Solución madre de ácido plurónico al 20 %, con una concentración de 0,04 % en Tampón, 0,02 % en el Ensayo.
- 65 μl de Fluo-4AM 2 mM se mezclaron con 130 μl de ácido plurónico al 20 %. La solución resultante y 650 μl de FBS se añadieron al tampón de ensayo para obtener un volumen total de 65 ml. Controles positivos: 4-Br-A23187: 10 mM en DMSO; concentración final 10 μM . acetilcolina: 10 mM en agua, solución de trabajo a 20 μM y 30 μM en tampón de ensayo, concentración final 10 μM . Este se usó para comprobar la estimulación máxima de las células CHOK1/hM1. Se añadió acetilcolina 20 μM (2x) en la parte de preincubación del ensayo, y la solución madre 30 μM (3x) se añadió en la segunda parte. (CE_{20})acetilcolina: 10 mM en agua, solución de trabajo 9 nM (3x), y concentración final en el ensayo es 3 nM. Esta se usó después de la preincubación con los compuestos de ensayo. La adición de la CE_{20} de acetilcolina a cada pocillo con un compuesto de ensayo dilucidará la posible actividad moduladora. 24 pocillos contienen acetilcolina 3 M sola como control.
- Determinación de la actividad de los posibles compuestos:
- Placa de cribado: Los compuestos se titularon en placas de 96 pocillos (columnas 2-11), DMSO al 100 %, a partir de una concentración 15 mM (150x solución madre), y diluciones en serie de tres veces usando el sistema Genesis Freedom200. Cuatro placas de 96 pocillos se combinaron en una placa de 384 pocillos usando el sistema de pipeteado Mosquito Nanolitre por transferencia de 1 μl de compuestos diluidos en serie a cada pocillo, y acetilcolina 1 mM (100x concentración madre, se añadieron como control). Usando Temo, 49 μl de tampón de ensayo se añadieron a cada pocillo de la placa de 384 pocillos justo antes del ensayo.
- En una incubadora de placas de 96 pocillos Uniplate Whatman 2 ml, se pipeteó acetilcolina 9 nM (3x) en los pocillos correspondientes a los compuestos de cribado, y en los pocillos de control. Se añadió acetilcolina 30 μM (3x) en los pocillos de control, y la placa de agonista 3x se transfirió a una placa de 384 pocillos.
- Las células se lavaron tres veces con 100 μl de tampón, dejando 30 μl de tampón en cada pocillo. Usando Multimek, 30 μl de tampón de carga de colorante se añadieron a cada pocillo y se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante un máximo de una hora.
- Después de 60 min, las células se lavaron tres veces con 100 μl de tampón, dejando 30 μl de tampón en cada pocillo. La placa de células, placa de cribado, y placas de adición de agonista se colocaron en la plataforma del FLIPR y se cerró la puerta. Se realizó una prueba señal para comprobar la fluorescencia del fondo y la señal de fluorescencia. La intensidad del láser se ajustó según necesidad.
- Se proporcionó una preincubación con los compuestos de ensayo de 4 min de duración para determinar la posible actividad agonista sobre el receptor M1 por comparación con el control de acetilcolina 1 mM. Tras la preincubación, el valor CE_{20} de acetilcolina (3 nM final) se añadió para determinar la posible actividad moduladora.

Se puede encontrar una descripción adicional del ensayo FLIPR muscarínico en la solicitud de patente internacional WO2004/073639.

5 En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en el ensayo anteriormente mencionado, por lo general con un PI (punto de inflexión) de 10 μ M (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. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en su uso como moduladores alostéricos de M1.

10 Los valores del PI del ensayo anteriormente mencionado para los compuestos ilustrativos representativos de la invención (tal como se describe en el presente documento) se proporcionan en la Tabla 1 siguiente:

Ejemplo	Valor PI (nM)
1	13
2	14
3	15
4	2,5
5	15
6	23
7	16,8
8	31
9	16
10	30
11	76
12	21
13	5,8
14	59
15	12
16	53
17	90
18	124
19	318
20	45
21	28
22	23
23	14
24	58
25	15
26	34
27	27
28	27
29	39
30	77
31	275
32	32
33	10
34	7,1
37	4800

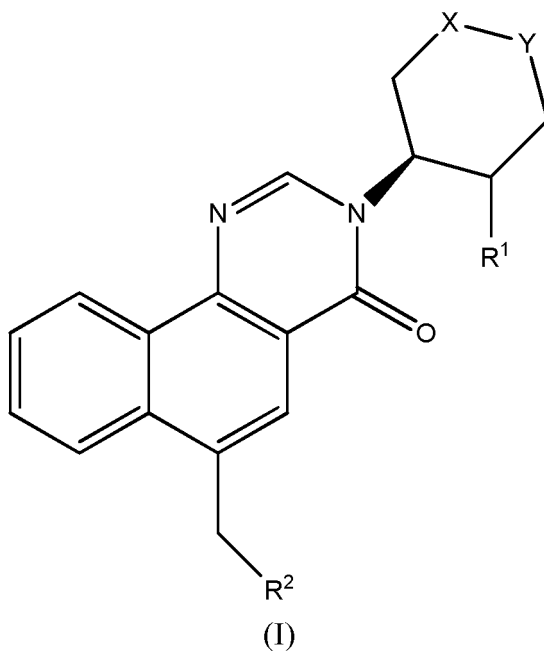
Se usan las siguientes abreviaturas en este texto:

15	Me:	metilo
	Et:	etilo
	Bu:	butilo
	t-Bu:	terc-butilo
	Ar:	arilo
20	Ph:	fenilo
	Bn:	bencilo
	Ac:	acetilo
	RB:	fondo redondo
	DMF:	dimetilformamida
25	DMSO:	dimetilsulfóxido
	DMEM:	Medio Eagle modificado por Dulbecco (alto contenido en glucosa)
	FBS:	suero de feto bovino
	dppa:	difenilfosforil azida

	dppf:	(difenilfosfino)ferroceno
	THF:	tetrahidrofurano
	mCPBA:	ácido metacloroperbenzoico
	TEA:	triethylamina
5	THF:	tetrahidrofurano
	BOP:	Hexafluorofosfato de benzotriazolil-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
	SEM:	β -(trimetilsilil) etoxij metilo
	DMFDMA:	N,N-dimetilformamida dimetilacetal
	TBAF:	fluoruro de tetra-n-butilamonio
10	NBS:	N-bromosuccinimida
	TFAA:	anhídrido trifluoroacético
	TBSO:	terc-butil-dimetilsililoxi
	DDQ:	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
	NAD:	nicotinamida adenina dinucleótido
15	TBAI:	yoduro de tetrabutilamonio
	KRED:	Cetoreductasa
	NADP:	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
	LDH:	Lactato deshidrogenasa
	FDH:	Formiato deshidrogenasa
20	PLP:	Fosfato de piridoxal
	ta:	temperatura ambiente
	ac:	acuoso
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
	EM:	Espectrometría de masas
25	CDX TA P1G5	Productos del panel enzimático de transaminasas P1G5 de Codex (comercialmente disponible de Codex (Redwood City, California, EE.UU))

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

X-Y se selecciona del grupo que consiste en

- (1) $-O-CR^A R^B-$,
- (2) $-CR^A R^B-O-$,
- (3) $-CR^A R^B-SR^C-$,
- (4) $-CR^A R^B-NR^C-$, y
- (5) $-NR^C-CR^A R^B-$;

en donde cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno, y
- (b) -alquilo C_{1-6} , y

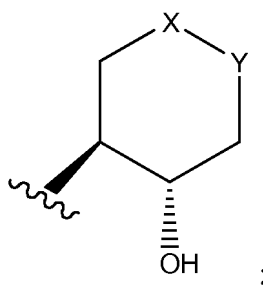
R^C se selecciona entre el grupo que consiste en,

- (a) hidrógeno,
- (b) $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (c) alquilo C_{1-6} ,
- (d) $-C(=O)-CH_2-C_6H_5$,
- (e) $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno, y
- (2) hidroxí,

siempre que cuando X-Y es $-O-CR^A R^B-$, $-CR^A R^B-O-$ o $-CR^A R^B-SR^C-$, entonces R^1 es hidroxí en la posición isomérica *trans* tal como se representa gráficamente:



R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1) -arilo C_{6-10} , o
 (2) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S, en donde el grupo arilo o heteroarilo R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más

- 10 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) $-NR^3R^4$,
 (d) -alquilo C_{1-6} ,
 (e) -O-alquilo C_{1-6} ,
 15 (f) alquenilo C_{2-8} ,
 (g) $-C(=O)-(O)_m-R^5$,
 (h) $-C(=O)-NR^5$,
 (i) $-S(=O)_2-R^5$,
 (j) $-SR^5$,
 20 (k) -CN;
 (l) -arilo C_{6-10} ,
 (m) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,
 25 (n) $Si(R^6)_3$,
 (o) =S,
 en donde los restos alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más

- 30 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alquilo C_{1-6} ,
 (d) $-S-R^6$,
 (e) $-NR^8R^9$,
 (f) -O-alquilo C_{1-6} ,
 35 en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R^3 y R^4 , o R^8 y R^9 , se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- 40 (1) hidrógeno, o
 (2) -alquilo C_{1-6} ,
 en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 45 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) -O-alquilo C_{1-6} ,
 (d) $-NR^{10}R^{11}$,
 (e) $-C(=O)-(O)_n$ -alquilo C_{1-6} ,

50 o R^3 y R^4 , o R^8 y R^9 , están unidos entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 4-6 miembros, en donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos por un nitrógeno, oxígeno o azufre, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más

- 55 (a) halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) alquilo C_{1-6} ,
 (d) -O-alquilo C_{1-6} ,

(e) $-C(=O)-(O)_n$ -alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) -alquilo C_{1-6} ,
- (3) -cicloalquilo C_{3-8} ,
- (4) -alquenilo C_{2-8} , o
- (5) arilo C_{6-10} ,

en donde el alquilo, cicloalquilo, alquenilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alquilo C_{1-6} ,
- (d) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (e) -cicloalquilo C_{3-8} , o
- (f) -arilo C_{6-10} ;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno, o
- (2) -alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (1) hidrógeno, o
 - (2) -alquilo C_{1-6} ,
- en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (d) $-C(=O)-(O)_n$ -alquilo C_{1-6} ,

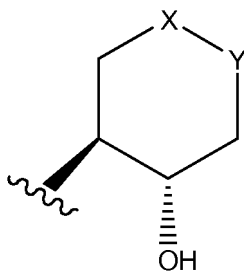
o R^{10} y R^{11} están unidos entre sí con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 4-6 miembros, en donde uno o dos de los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con un nitrógeno, oxígeno o azufre, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alquilo C_{1-6} ,
- (d) -O-alquilo C_{1-6} ,
- (e) $-C(=O)-(O)_n$ -alquilo C_{1-6} ;

m es 0 o 1;
n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es hidroxilo.

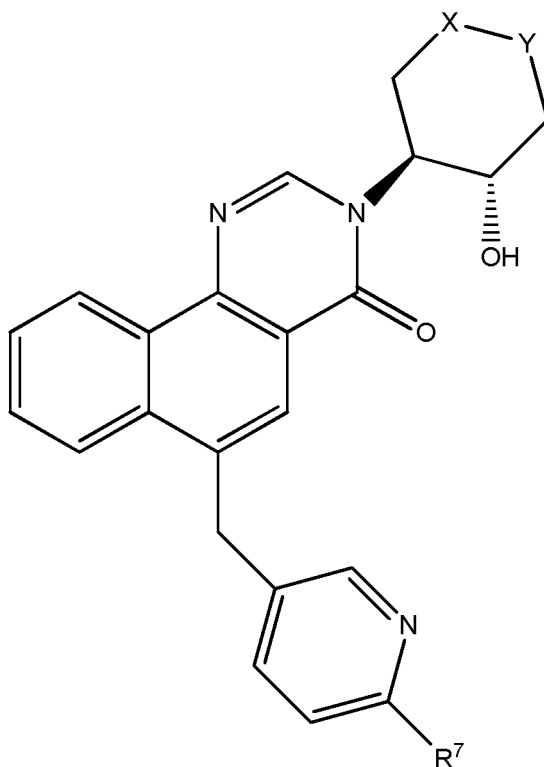
3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que el grupo hidroxilo R^1 está en la posición isomérica *trans*:



4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X-Y es $-O-CR^A R^B-$ o $-CR^A R^B-O-$, en donde R^A y R^B son cada uno hidrógeno.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es -arilo C_{6-10} ;
o en el que R^2 es heteroarilo, teniendo el grupo heteroarilo cinco o seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, N→O y S, en donde uno o dos de los átomos del anillo es N, N→O o S;
o en el que R^2 es heteroarilo, teniendo el grupo heteroarilo nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O y S, en donde uno, dos o tres de los átomos del anillo son N, N→O, O, o S.

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



(III)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde X, Y y R^2 son como se han descrito anteriormente, y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) halógeno,
 - (2) hidroxilo,
 - (3) $-NR^3R^4$,
 - (4) -alquilo C_{1-6} ,
 - (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
 - (6) -alquenilo C_{2-8} ,
 - (7) $-C(=O)-(O)_m-R^5$,
 - (8) $-C(=O)-N R^5$,
 - (9) $-S(=O)_2-R^5$,
 - (10) $-SR^5$,
 - (11) $-CN$;
 - (12) arilo C_{6-10} ,
 - (13) heteroarilo, que es un grupo cíclico aromático, que tiene de cinco a doce átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, N→O o S, al menos uno de los cuales es O, N, N→O o S,
 - (14) $Si(R^6)_3$,
 - (15) $=S$, o
 - (16) hidrógeno,
- en donde los restos alquilo, alquenilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más

- (a) halógeno,
- (b) -alquilo C_{1-6} ,

- (c) $-S-R^6$,
 (d) $-NR^8R^9$,
 (e) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 en donde el resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

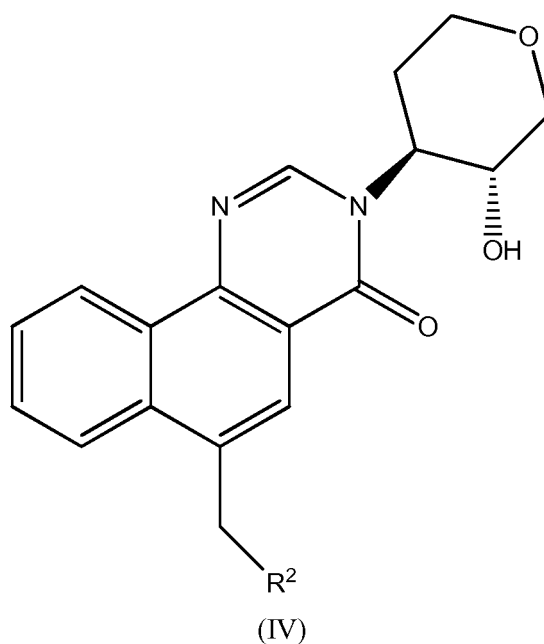
7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en

- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) $-NR^3R^4$,
 (4) $-alquilo C_{1-6}$,
 (5) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
 (6) $-S(=O)_2-R^5$, o
 (7) $-SR^5$.

8. Un compuesto de las reivindicaciones 6 o 7, en el que X-Y se selecciona del grupo que consiste en

- (1) $-O-CR^AR^B-$, o
 (2) $-CR^AR^B-O-$.

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



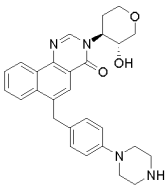
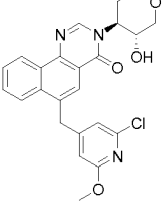
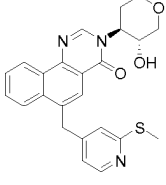
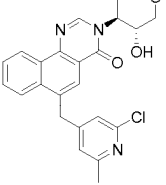
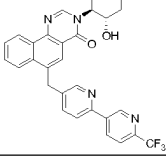
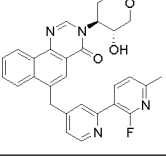
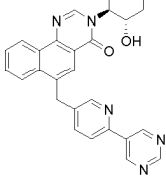
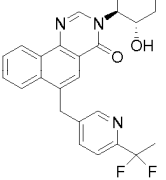
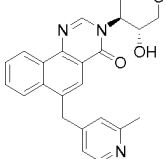
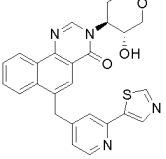
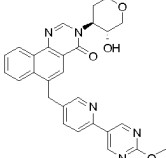
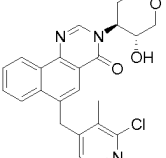
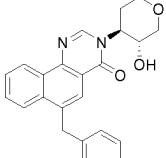
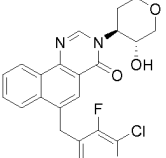
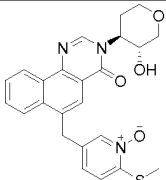
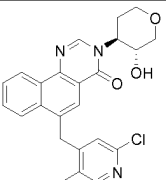
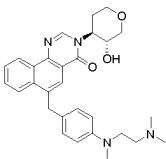
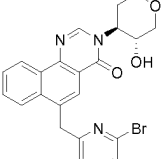
en la que R^2 es como se ha definido en la reivindicación 1.

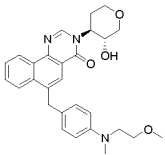
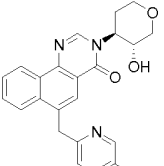
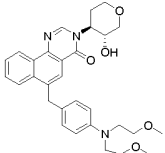
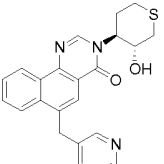
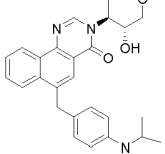
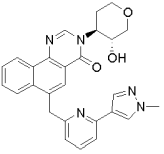
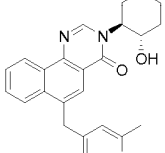
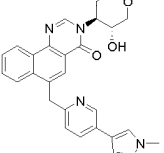
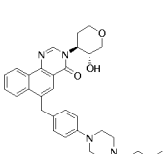
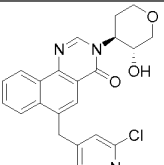
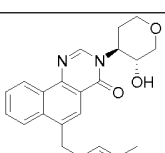
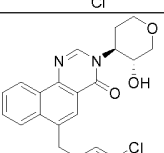
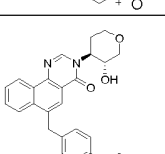
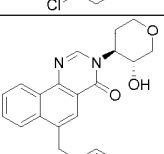
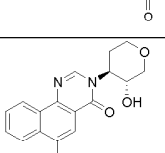
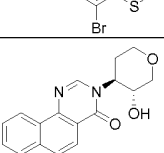
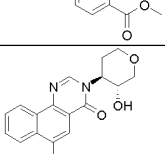
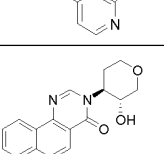
10. Un compuesto de la reivindicación 9, en el que R^2 es $-arilo C_{6-10}$;
 o en el que R^2 es heteroarilo, teniendo el grupo heteroarilo cinco o seis átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, N, $N \rightarrow O$ y S, en donde uno o dos de los átomos del anillo son N, $N \rightarrow O$ o S;
 o en el que R^2 es heteroarilo, teniendo el grupo heteroarilo nueve o diez átomos del anillo, seleccionándose los átomos del anillo entre C, O, N, $N \rightarrow O$ y S, en donde uno, dos o tres de los átomos del anillo son N, $N \rightarrow O$, O, o S.

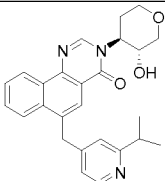
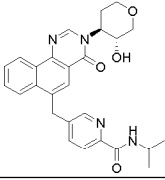
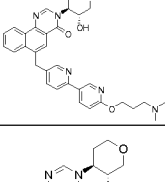
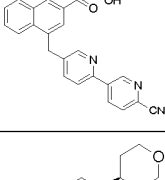
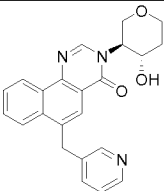
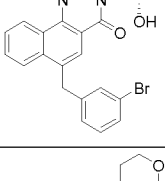
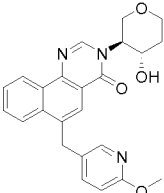
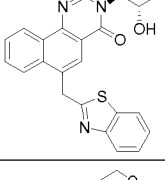
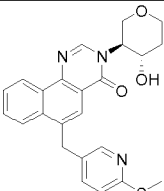
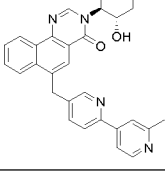
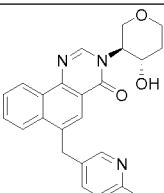
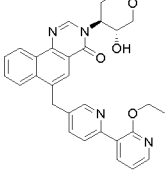
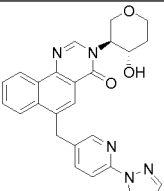
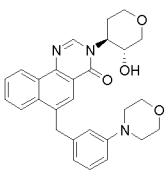
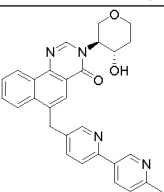
11. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en
 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[6-(metiltio)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[(6-metilpiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-(piridin-3-ilmetil)benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;
 3-[(3R,4S)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]benzo[h]quinazolin-4(3H)-ona;

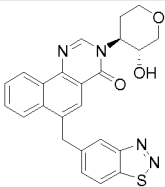
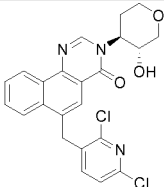
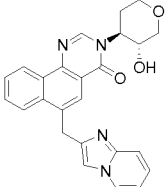
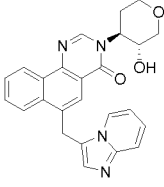
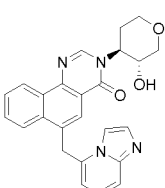
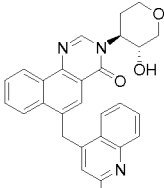
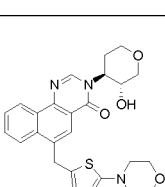
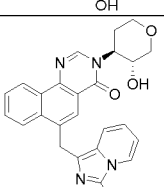
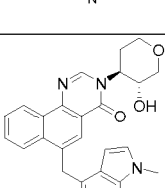
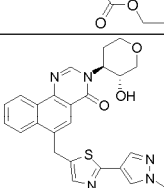
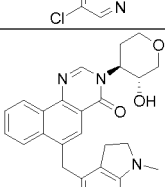
- 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carbonitrilo;
 6-[(6-etilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-acetilpiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 5 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-(4-morfolin-4-ilbencil)benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(2-Cloropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 10 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-(metilsulfinil)piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 ácido
 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)piridin-2-carboxílico;
 5-({3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-oxo-3,4-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-6-il}metil)-*N,N*-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 15 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(6-(1-metoxi-1-metiletil)piridin-3-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-(hidroximetil)piridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-(Fluorometil)piridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-(Difluorometil)piridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(2-Cloro-1-oxidopiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 20 6-[(2-Fluoropiridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]-6-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-etioxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-hidroxipiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 25 6-[(2-(Difluorometoxi)piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(1-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-[(3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 30 3-[(3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-6-[(6'-metil-2,3-bipiridin-5-il)metil]benzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 6-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-3-pipendin-4-ilbenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mediados por el receptor muscarínico M1, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor o trastornos del sueño.
- 15 15. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mediados por el receptor muscarínico M1, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor o trastornos del sueño.